

Medica Hospitalia

Journal of Clinical Medicine

Med Hosp 2021 Vol 8 (1)

Maret 2021

www.medicahospitalia.rskariadi.co.id

Original Articles

Perbedaan Efektivitas *Chair-Based Exercise* dan Senam Lansia dalam Meningkatkan Fleksibilitas Lumbal Lanjut Usia

Hubungan Lama Waktu Pasca Kemoradiasi dengan Derajat Disfagia Orofaringeal pada Karsinoma Nasofaring

The Effect of Topical DLBS 1425 on Tissue Plasminogen Activator (tPA) Expression in Trabecular Meshwork of Wistar Rats

Perbedaan Skor BDI II (*Beck depression Inventory*) pada siswi dengan PMDD (*Premenstrual Dysphoric Disorder*) dan non PMDD

Efektivitas Ozonated VCO terhadap Penyembuhan Luka *Full Thickness Skin Graft Autolog* Tikus *Sprague Dawley*

The effects of genistein-rich edamame on LDL, Hs-CRP level, Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Monocyte-Lymphocyte Ratio: Experimental study in atherosclerosis induced male rats

Korelasi Antara Jumlah CD4 dengan *Global Longitudinal Strain* Ventrikel Kiri pada Penderita *Human Immunodeficiency Virus*

Efek Protektif Methylprednisolone pada Testis Kontralateral Tikus Wistar yang dilakukan Torsio–Detorsio

Eksresi Reseptor Estrogen dan Reseptor Progesteron pada Pasien dengan Leiomioma Uteri

Neuroimaging findings in patients with Covid-19 in Indonesia

Pengaruh Latihan Zumba terhadap *Resting Heart Rate* dan *Peak Expiratory Flow Rate* pada Wanita Usia Dewasa Muda

Perbedaan Ekspresi Cyclin D1 dengan Karakteristik Klinikopatologi Pasien Adenokarsinoma Kolorektal di RSUP Dr. Kariadi Semarang

Metastasis and ultrasound profiles in classical and follicular variant papillary thyroid carcinoma

Pengaruh Ekstrak Daun Wungu Terhadap Luas Islet Pankreas Tikus Wistar Diabetes Melitus

Hubungan Tingkat Pengetahuan Petugas Kesehatan dengan Kejadian Tuberkulosis Laten Efektivitas *Robotic Therapy* dalam Meningkatkan *Range of Motion* dan Memperbaiki Tonus Pasien Stroke Iskemik

Case Report

Penatalaksanaan Wanita dengan Rinore LCS dan Meningoensefalokel Akibat Patensi *Sternberg's Canal*

Gangguan Neuropsikiatri Paska Kemoterapi Ifosfamid

A malignant melanoma of the penile : A very rare case report and literature review

Niemann–Pick disease type A: a case report





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

Advisory Board

Dr. dr. Dodik Tugaworo Pramukarso, Sp.S(K) /RSUP Dr. Kariadi

Editor-in-chief

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

Jurnal Manager

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

Editors

Dr. dr. Mexitalia Setiawati Estiningtyas M, Sp.A (K) / RSUP Dr. Kariadi

Dr. dr. Antonius Gunawan Santoso, Sp.Rad(K) / RSUP Dr. Kariadi

Dr. dr. Eriawan Agung Nugroho, Sp.U / RSUP Dr. Kariadi

Dr. dr. Santosa, Sp.PD-KHOM / RSUP Dr. Kariadi

Dr. dr. Mohamad Sofyan Harahap, Sp.An, KNA / RSUP Dr. Kariadi

Dr. dr. Muyassaroh, Sp.THT-KL (K), M.Si.Med / RSUP Dr. Kariadi

dr. Niken Puruhita, M.Med.Sc, Sp.GK(K) / Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

dr. Aditya Kurnianto, SpS / RSUP Dr. Kariadi

Elyana Sri Sulistyowati, S.Kep.Ns, MARS / RSUP Dr. Kariadi

Arif Basuki Rahmat, S.Kep. Ns, MANP / RSUP Dr. Kariadi

Peer-Reviewers

- | | |
|---|--|
| Dr. dr. Maria Regina Rachmawati, PA(K), SpKFR/
Fakultas Kedokteran Universitas Gunadarma Depok | Dr. dr. Neni Susilaningsih, M.Si/Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro |
| Dr. dr. Nyilo Purnami, Sp.THTKL (K), FICS, FISC/M/
Departemen Ilmu Kesehatan THT-KL, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga | Dr. dr. Sri Endah Rahayuningsih, SpA(K)/Divisi Kardiologi Anak, Departemen Ilmu
Kesehatan Anak, RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung |
| Dr. dr. Agus Susanto Kosasih Sp.PK.MARS/
RS Kanker Dharmas Pusat Kanker Nasional | Dr. dr. Syakri Syahrir, SpU/Departemen Bedah Divisi Urologi Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanudin - RS Wahidin Sudirohusodo Makassar |
| dr. Alifiaty Fitrikasari, SpKJ(K)/Program Studi Psikiatri,
Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro | Dr. dr. Sotianingsih, SpPK / RSUD Raden Mattaher Jambi |
| dr. Cindy Sadikin Sp.Rad (K)/RS Premier Surabaya | Dr. dr. Rohadi, Sp.BS, FICS, FINPS/Departemen Bedah Saraf,
Fakultas Kedokteran Universitas Mataram |
| dr. Sulistiyati Bayu Utami, Sp. JP, FIHA, PhD/Program Studi Jantung dan Pembuluh
Darah, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro | Jajah fahiroh, S.P., M.Si, Ph.D./Departemen Histologi dan Biologi Sel
Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan
Universitas Gadjah Mada |
| Prof. dr. Edi Dharmana, PhD, SpParK/Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro | dr. Susanna Hilda Hutajulu, PhD., SPpD-KHOM/Divisi Hematologi Onkologi Medik
Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan
Keperawatan Universitas Gadjah Mada |
| dr. Harrina Erlianti Rahardjo, SpU(K), PhD/Departemen Urologi RSUPN Dr. Cipto
Mangunkusumo - Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia | dr. Agus Surono, Ph.D., M.Sc., Sp.THT-KL/
Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada |
| dr. Indarwati Setyaningsih, Sp. S(K) / Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran,
Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada/
KSM Saraf RSUP Dr Sardjito Jogjakarta | Dr. dr. Retnaningsih, Sp.S(K), KIC/KSM Ilmu Penyakit Saraf RSUP Dr. Kariadi |
| dr. Hari Peni Julianti, M.Kes (Epid), SpKFR, FISPH, FISC/M/Bagian Ilmu Kesehatan
Masyarakat-Kedokteran Pencegahan dan Prodi Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro | Dr. dr. Omega Mellyana, SpA(K)/KSM Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi |
| Dr. dr. Dody Novrial, M.Si.Med, Sp.PA/
Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman | dr. Franciscus Arifin, MSi, SpB-KBD, FInaCS, FICS./RSUD dr. M Soewandhie Surabaya |
| dr. Steven Setiono, SpKFR/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo - Universitas Indonesia | Dr. dr. Fifin Lutfia Rahmi, MS, Sp.M(K)/Departemen Ilmu Kesehatan Mata,
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro |
| Prof. dr. C Suharti, PhD, SpPD, KHOM, FINASIM/Sub bagian Hematologi Onkologi
Medik, Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro | dr. Shinta Oktya Wardhani, Sp.PD-KHOM/Fakultas Kedokteran
Universitas Brawijaya Malang - RSU Dr. Saiful Anwar Malang |
| dr. Indra Wijaya, SpPD-KHOM / RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung | Laksita Barbara, S.Kep., Ns. Mnurs / Fakultas Kesehatan UPN Veteran Jakarta |
| Dr. dr. Elmeida Effendy, MKed, Sp. KJ (K)/Departemen Psikiatri Fakultas Kedokteran
Universitas Sumatra Utara | Ns. Wiwin Winarti, M.Epid., MN/Fakultas Ilmu Kesehatan
Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta |
| Prof. dr. Chaidir Arif Mochtar, SpU(K), PhD/Departemen Urologi RSUPN Dr. Cipto
Mangunkusumo - Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia | 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 |

Secretary

Aziz Alfarisy, 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

1 Perbedaan Efektivitas *Chair-Based Exercise* dan Senam Lansia dalam Meningkatkan Fleksibilitas Lumbal Lanjut Usia

Maya Puspa Rini¹, Rudy Handoyo², Suhartono³

¹Program Pendidikan Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²Departemen Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi

³Bagian Kesehatan Lingkungan, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Diponegoro

Tidak terdapat perbedaan antara *Chair-Based Exercise* (CBE) dan Senam Lansia (SL) dalam meningkatkan fleksibilitas lumbal lanjut usia.

7 Hubungan Lama Waktu Pasca Kemoradiasi dengan Derajat Disfagia Orofaringeal pada Karsinoma Nasofaring

Lirans Tia Kusuma¹, Dwi Antono², Muyassaroh²

¹Departemen Ilmu Kesehatan THT-KL Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

²KSM Ilmu Kesehatan THT-KL RSUP Dr. Kariadi Semarang

Sebagian besar pasien dengan KNF yang mendapatkan kemoradiasi terjadi disfagia derajat ringan. Lama waktu pasca kemoradiasi tidak berhubungan dengan derajat disfagia orofaringeal pada KNF.

15 The Effect of Topical DLBS 1425 on Tissue Plasminogen Activator (tPA) Expression in Trabecular Meshwork of Wistar Rats

Utami Widijanto^{1,2}, Trilaksana Nugroho^{1,2}, Maharani Cahyono^{1,2}

¹Department of Ophthalmology, Diponegoro University/Dr. Kariadi Hospital, Semarang

²JEC-CANDI@SEMARANG Eye Hospital, Semarang

Topical DLBS 1425 suppresses the expression of tPA on the trabecular meshwork of Wistar rats.

21 Perbedaan Skor BDI II (*Beck depression Inventory*) pada siswi dengan PMDD (*Premenstrual Dysphoric Disorder*) dan non PMDD

Dina Wimala, Titis Hadiati

Program Studi Ilmu Psikiatri Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Terdapat perbedaan skor BDI-II (*Beck Depression Inventory-II*) yang bermakna pada siswi dengan PMDD (*Premenstrual Dysphoric Disorder*) dan non PMDD.

28 Efektivitas *Ozonated VCO* terhadap Penyembuhan Luka *Full Thickness Skin Graft Autolog* Tikus *Sprague Dawley*

Johan Rinto Even¹, Hardian², Najatullah³

¹Program Studi Bedah Umum Universitas Diponegoro

²Bagian Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

³Bagian Bedah Plastik RSUP Dr. Kariadi, Semarang

Ozonated VCO efektif terhadap peningkatan jumlah fibroblas dan ekspresi VEGF jaringan pada proses penyembuhan luka *full thickness skin graft autolog* tikus *Sprague Dawley*.

39 The effects of genistein-rich edamame on LDL, Hs-CRP level, Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Monocyte-Lymphocyte Ratio: Experimental study in atherosclerosis induced male rats

Reza Dian Pratama¹, Nani Maharani², Udin Bahrudin³

¹Master of Biomedical Science, Faculty of Medicine Diponegoro University

²Department of Pharmacology and Therapy, Faculty of Medicine Diponegoro University

³Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine, Diponegoro University

The administration of genistein rich edamame may reduces the inflammation in the blood vessels better than edamame extract represented by lower hs-CRP and MLR values compared to the edamame extract.

48 Korelasi Antara Jumlah CD4 dengan *Global Longitudinal Strain* Ventrikel Kiri pada Penderita *Human Immunodeficiency Virus*

Yanuar Surya Pratama¹, Andita Chairunnisa¹, Udin Bahrudin¹, Ilham Uddin¹, Mochamad Arif Nugroho¹, Muchlis Achsan Udji Sofro², Tri Nur Kristina³

¹Bagian Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro – RSUP Dr. Kariadi Semarang

²Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro – RSUP Dr. Kariadi Semarang

³Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

Jumlah CD4, terutama CD4 aktual dan CD4 *percentage* berkorelasi dengan disfungsi sistolik subklinis yang diukur dengan *global longitudinal strain* pada penderita HIV asimtomatik. Hal ini mungkin dapat menjelaskan peran CD4 terhadap patogenesis gagal jantung pada penderita HIV.

55 Efek Protektif Methylprednisolone pada Testis Kontralateral Tikus Wistar yang dilakukan Torsio–Detorsio

Dimas Sindhu Wibisiono¹, Leonardo Cahyo Nugroho², Krisna Muhammad², Ardi Fauzi², Adityas Mahendra Putra², Afif Iman Hidayat²

¹Bagian Ilmu Bedah Subbagian Bedah Urologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²Program Studi Dokter Spesialis Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Methylprednisolone sebagai anti inflamasi terbukti dalam fungsinya mengurangi ROS (*Reactive Oxygen Species*) sehingga bisa mengurangi cedera iskemik reperfusi.

62 Ekspresi Reseptor Estrogen dan Reseptor Progesteron pada Pasien dengan Leiomioma Uteri

Finot, Dik Puspasari, Indra Wijaya

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi

Pada pengujian *Mann–Whitney* terdapat perbedaan yang bermakna pada ekspresi ER (reseptor estrogen) antara jaringan leiomioma uteri dan miometrium normal ($p = 0,045$). Terdapat perbedaan yang bermakna pada ekspresi PR (reseptor progesteron) antara jaringan leiomioma uteri dan miometrium normal ($p = 0,022$).

69 Neuroimaging findings in patients with Covid-19 in Indonesia

Cindy Sadikin¹, Meryana², Valentinus Besin², Yanna Saelan²

¹Department of Radiology, Premier Surabaya Hospital, Surabaya, Indonesia

²Department of Neurology, Premier Surabaya Hospital, Surabaya, Indonesia

Neuroimaging findings in Covid-19 positive patients were large vessel occlusion (LVO), vasculitis, post hipoxic leucoencephalopathy and basal ganglia encephalopathy

74 Pengaruh Latihan Zumba terhadap Resting Heart Rate dan Peak Expiratory Flow Rate pada Wanita Usia Dewasa Muda

Sandro Ruberto¹, Yuswo Supatmo², Endang Ambarwati², Erna Setiawati³

¹Departemen Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

²Bagian Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

³Program Studi Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Latihan Zumba tidak berpengaruh terhadap *Resting Heart Rate* (RHR) dan *Peak Expiratory Flow Rate* (PEFR).

80 Perbedaan Ekspresi Cyclin D1 dengan Karakteristik Klinikopatologi Pasien Adenokarsinoma Kolorektal di RSUP Dr. Kariadi Semarang

Devia Eka Listiana¹, Hermawan Istiadi¹, Viena Alodia²

¹Kelompok Staf Medik Patologi Anatomi, RSUP Dr. Kariadi Semarang

²Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Ekspresi Cyclin D1 tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan parameter klinikopatologik pasien adenokarsinoma kolorektal.

86 Metastasis and ultrasound profiles in classical and follicular variant papillary thyroid carcinoma

Nabila Zenska Firdausi Putri¹, Hermawan Istiadi², Edmond Rukmana Wikanta³, Ika Pawitra Miranti², Dik Puspasari²

¹Faculty of Medicine, Diponegoro University

²Division of Anatomy Pathology, Faculty of Medicine, Diponegoro University

³Division of Surgery, Sub-section of Oncology Surgery, Faculty of Medicine, University of Diponegoro

There were no differences in the history of previous thyroid disease, regional metastases, and ultrasound examination abnormalities between classical PTC and PTCVF patients at Dr. Kariadi Hospital, Semarang.

91 Pengaruh Ekstrak Daun Wungu Terhadap Luas Islet Pankreas Tikus Wistar Diabetes Melitus

Tifanni Excelinda¹, Hermawan Istiadi², Dwi Retnoningrum³, Meita Hendriantingtyas³

¹Departemen Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

²Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

³Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Terdapat perbedaan ukuran luas islet pankreas yang signifikan pada seluruh kelompok perlakuan terhadap kontrol negatif.

98 Hubungan Tingkat Pengetahuan Petugas Kesehatan dengan Kejadian Tuberkulosis Laten

Hafidh Bagus Aji Prasetyo¹, Raden Mas Soerjo Adji³, Andreas Arie Setiawan², Setyo Gundi Pramudo²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang

²Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang

³Bagian Ilmu Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang

Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara tingkat pengetahuan terhadap kejadian TB laten pada petugas kesehatan. Sementara penggunaan masker dengan kejadian TB laten memiliki hubungan yang bermakna.

104 Efektivitas *Robotic Therapy* dalam Meningkatkan *Range of Motion* dan Memperbaiki Tonus Pasien Stroke Iskemik

Adelia Pangesti¹, Hari Peni Julianti², Dwi Pudjonarko³, Maria Belladonna Rahmawati³, Rifky Ismail⁴

¹Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²Bagian Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

³Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

⁴Departemen Teknik Mesin, Fakultas Teknik, Universitas Diponegoro

Terdapat perbaikan signifikan nilai tonus otot lengan atas pasien stroke iskemik sesudah menjalankan latihan dengan *exoskeleton robotic hand*.

Case Report

112 Penatalaksanaan Wanita dengan Rinore LCS dan Meningoensefalokel Akibat Patensi *Sternberg's Canal*

Desy Iriani¹, Anna Mailasari Kusuma Dewi¹, Dody Priambada²

¹Divisi Rinologi/KSM THT–KL Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang

²KSM Bedah Saraf RSUP Dr. Kariadi / Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Penatalaksanaan rinore LCS dibagi menjadi konservatif dan operatif. Keberhasilan penanganan rinore LCS bergantung pada tajamnya penilaian dokter dalam memutuskan tatalaksana yang tepat agar pasien dapat tertangani dengan cepat sebelum terjadi komplikasi.

118 Gangguan Neuropsikiatri Paska Kemoterapi Ifosfamid

Bayu Prio Septiantoro¹, Dyah Aryani Perwitasari², Imaniar Noor Faridah²

¹Instalasi Farmasi, RSUP Dr. Kariadi, Semarang

²Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta

Gangguan neuropsikiatri paska kemoterapi ifosfamid dapat disebabkan oleh neurotoksisitas akibat kloroasetaldehid dengan faktor risiko yaitu gangguan fungsi ginjal dan hipoalbumin. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memastikan bahwa gejala neuropsikiatri yang muncul adalah murni karena ifosfamid, misalnya dengan melakukan pengukuran kadar obat di dalam darah.

124 A malignant melanoma of the penile : A very rare case report and literature review

Yanuar Hendra Wijaya¹, Nanda Daniswara², Ardy Santosa², Mohamad Adi Soedarso², Eriawan Agung Nugroho², Sofyan Rais Addin²

¹Department of General Surgery, Dr Kariadi General Hospital, Medical Faculty Diponegoro University, Semarang Indonesia

²Department of Urology, Department of Surgery, Dr Kariadi General Hospital, Medical Faculty Diponegoro University, Semarang Indonesia

Malignant melanoma of the penis is rare. Penile melanoma is highly treatable with surgical excision in its early stages because of resistant to both chemotherapy and radiotherapy. Delay in diagnosed and surgical treatment can lead to an adverse prognosis. The anamnesis, physical examination, and imaging studies must be done appropriately to improve the survival.

129 Niemann–Pick disease type A: a case report

Erna Mirani¹, Rina Pratiwi¹, Nyoman Suci Widyastiti², Liana Ekowati³, Maria Mexitalia¹

¹Departement of Pediatrics Faculty of Medicine Diponegoro University/ Dr. Kariadi Hospital

²Departement of Clinical Pathology Faculty of Medicine Diponegoro University/ Dr. Kariadi Hospital

³Departement of Ophthalmology Faculty of Medicine Diponegoro University/ Dr. Kariadi Hospital

These investigations were able to diagnose this child as a NPD-Type A. Patient was closely monitored and symptomatic treatment was provided.



Editorial

Masih dalam suasana pandemi Covid-19, yang sepertinya belum bisa berakhir dalam waktu dekat. Sejalan dengan kondisi ini, makin banyak penelitian dan hasil-hasilnya yang dapat dimanfaatkan untuk kesejahteraan manusia dan lingkungannya. Efek vaksin, penemuan strain virus baru, temuan-temuan yang berkaitan dengan penyakit penyerta, bahkan upaya dalam menemukan obat, setiap saat dapat kita ikuti perkembangannya. Semua itu tidak lepas dari suatu aktivitas yang kita sebut penelitian.

Penelitian tetap terus berjalan dan berkembang seperti yang termuat dalam *Medica Hospitalia : Journal of Clinical Medicine* edisi kali ini. Penelitian pada hewan coba, juga dapat menghasilkan luaran yang berguna untuk dapat diterapkan pada penelitian selanjutnya pada manusia atau bahkan diterapkan langsung sebagai bentuk sarana diagnostik maupun terapeutik. Selama suatu penelitian dilakukan dalam kaidah-kaidah yang benar termasuk penerapan etika penelitian, hasil penelitian tersebut dapat dipakai sebagai suatu landasan teori, setidaknya menambah kekayaan kepustakaan bagi penelitian selanjutnya.

Penggunaan bahasa Indonesia yang baik dan benar tentunya menjadi standar penulisan persiapan dan laporan penelitian. Dalam beberapa artikel yang masuk ke meja editor, terdapat beberapa penulisan kalimat dalam bahas Indonesia yang masih memerlukan perbaikan. Hal ini menunjukkan bahwa penguasaan bahasa merupakan hal yang penting selain isi tulisan atau hasil penelitian itu sendiri. Terlebih apabila kalimat yang disadur berasal dari bahasa asing, memerlukan keterampilan dalam penulisannya agar tidak terjadi perbedaan pemahaman dengan naskah aslinya.

Kami menyampaikan penghargaan setinggi-tingginya kepada tiap penulis, pembimbing, dan para *reviewer*, yang selalu berusaha menyempurnakan tiap ide dan laporan penelitian. Selalu ada harapan bahwa tulisan ilmiah dalam bidang kedokteran semakin berkualitas.

Jayalah Indonesia.

Editor



Original Article

Perbedaan Efektivitas *Chair-Based Exercise* dan Senam Lansia dalam Meningkatkan Fleksibilitas Lumbal Lanjut Usia

Maya Puspa Rini¹, Rudy Handoyo², Suhartono³

¹Program Pendidikan Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²Departemen Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi

³Bagian Kesehatan Lingkungan, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Diponegoro

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i1.552>

Diajukan: 19 Desember 2019
Diterima: 13 Juli 2020

Afiliasi Penulis:
Program Pendidikan Kedokteran Fisik
dan Rehabilitasi,
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Korespondensi Penulis:
Maya Puspa Rini
Jl. Prof. SoedartoTembalang,
Kec. Tembalang, Kota Semarang,
Jawa Tengah 50275

E-mail:
mayapuspa1388@gmail.com

Latar belakang : Fleksibilitas adalah kemampuan sendi bergerak melalui lingkup gerak tanpa nyeri. Senam Lansia (SL) merupakan salah satu usaha untuk mempertahankan dan meningkatkan fleksibilitas lumbal lanjut usia, yang dilakukan dalam posisi berdiri dan memberikan hasil yang baik terhadap fleksibilitas. Beberapa masalah terjadi pada lanjut usia seperti arthritis (khususnya pada sendi lutut) dan penurunan kekuatan otot yang menyebabkan mereka kesulitan untuk beraktivitas dalam posisi berdiri. *Chair-Based Exercise* (CBE) yang dilakukan dalam posisi duduk, merupakan alternatif latihan yang dapat digunakan untuk meningkatkan fleksibilitas lumbal lanjut usia. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan tidak ada perbedaan efektivitas CBE dan SL dalam meningkatkan fleksibilitas lumbal.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian Quasi experimental design. Dua puluh dua lansia dari 3 panti werdha yang berusia 60–74 tahun dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok CBE (n=12) mendapatkan *Chair-Based Exercise* dan kelompok SL (n=10) mendapatkan senam lansia. CBE merupakan latihan aerobik yang dilakukan dalam posisi duduk, terdiri dari 3 tahapan : pemanasan, inti dan pendinginan. Sedangkan Senam lansia adalah latihan aerobik yang dilakukan dalam posisi berdiri, terdiri dari 3 tahapan : pemanasan, inti, pendinginan. Kedua latihan berdurasi 30 menit untuk 1 sesi latihan, dilakukan sebanyak 5 kali seminggu selama 6 minggu. Fleksibilitas lumbal dinilai sebelum dan setelah perlakuan dengan menggunakan *Modified Back Saver Sit and Reach Test* (MBSSRT).

Hasil : Tidak terdapat perbedaan yang bermakna delta nilai MBSSRT tungkai kanan dan kiri antara kelompok CBE dan SL setelah diberikan latihan.

Simpulan : Tidak terdapat perbedaan antara CBE dan SL dalam meningkatkan fleksibilitas lumbal lanjut usia.

Kata kunci : *Chair-Based Exercise*, Senam Lansia, fleksibilitas lumbal, lanjut usia

The Difference of Effectiveness between Chair-based Exercise and “Senam Lansia” in Increasing Lumbar Flexibility of Older Adults

Abstract

Background : Flexibility is the ability to move joints effectively through a complete range of motion without pain. “Senam Lansia” (SL) is an exercise to maintain and improve lumbar flexibility in older adults, which is carried out in a standing position and gives good results for flexibility. Some problems occur in older adults such as arthritis (especially knee joint) and decreased muscle strength that causes difficulty in doing activities while in standing position. Chair-Based Exercise (CBE) which is applied in sitting position is an alternative exercise that can increase the lumbar flexibility of older adults. The objectives of this study was to prove that there is no difference in the effectiveness between Chair-Based Exercise (CBE) and “Senam Lansia” (SL) in increasing older adults' lumbar flexibility

Methods : This research is a quasi-experimental study. Twenty-two older adults aged 60-74 years old from 3 nursing homes was divided into 2 groups. The CBE group (n=12) received Chair-Based Exercise and SL group (n=10) received “Senam Lansia”. Chair-Based Exercise is an aerobic exercise performed in sitting position, consisting of 3 stages: warm-up, core and cooling down. Whereas, “Senam Lansia” is also an aerobic exercise but is applied while standing, consisting of 3 stages: warm-up, core and cooling down. Both exercises are performed in 30 minutes for each session, carried out 5 times per week for 6 weeks. Lumbar flexibility was assessed before and after treatment using the Modified Back Saver Sit and Reach Test (MBSSRT).

Results : There was no significant difference between delta of right and left leg MBSSRT scores in CBE and SL groups after 6 weeks.

Conclusion : There was no significant difference of improvement in lumbar flexibility between CBE and SL groups of older adults.

Keywords : Chair-Based Exercise, “Senam Lansia”, lumbar flexibility, older adults

PENDAHULUAN

Proses menua merupakan penjumlahan seluruh perubahan yang terjadi dengan berlalunya waktu, dimana dalam proses ini terjadi penurunan kekuatan, fleksibilitas, daya ingat, pendengaran, penglihatan serta fungsi organ.¹ Penuaan menyebabkan penurunan fungsi motorik, sensorik, maupun atrofi otot dapat disebabkan karena kurangnya aktivitas, gangguan metabolik atau denervasi saraf.² Fleksibilitas adalah kemampuan untuk menggerakkan satu atau sekelompok sendi dengan halus dan mudah tanpa hambatan melalui Lingkup Gerak Sendi (LGS) yang bebas nyeri.³ Usia merupakan salah satu hal yang mempengaruhi fleksibilitas, semakin tua usia seseorang semakin menurun fleksibilitasnya.⁴ Penurunan LGS pada lansia dapat diakibatkan oleh beberapa hal, antara lain : penurunan produksi cairan sinovial sendi, penipisan kartilago sendi, dan ligamen yang menjadi lebih kaku.¹ Penurunan fleksibilitas lansia dapat dicegah dengan melakukan komponen latihan fleksibilitas.^{4,5}

Seiring pertambahan usia muncul gangguan ekstremitas bawah akibat penurunan massa otot maupun penyakit degeneratif. Hal ini mengakibatkan lansia tidak mampu untuk melakukan aktivitas maupun olahraga dalam posisi berdiri untuk waktu yang lama dan menjadi alasan untuk tidak melakukan latihan fisik.⁶ Saat ini, Senam Lansia (SL) merupakan salah satu usaha untuk memelihara fleksibilitas dan menunjukkan hasil yang cukup baik terhadap fleksibilitas lansia.⁷ Namun senam yang dilakukan dalam posisi berdiri ini menjadi kendala bagi lansia yang mengalami gangguan ekstremitas

bawah dan mobilitas. Untuk itu sebagai alternatif, lansia dapat tetap berolahraga / melakukan senam dalam posisi duduk, yang disebut *Chair-Based Exercise* (CBE).⁶ Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan tidak ada perbedaan efektivitas CBE dan SL dalam meningkatkan fleksibilitas lumbal lanjut usia.

METODE

Desain penelitian ini adalah *Quasi experimental pre-test post-test* dan pemilihan sampel dengan menggunakan teknik *non-random sampling*. Penelitian dilakukan di Panti Wreda Elim PELKRIS Semarang (Panti I), Panti Wredha Rindang Asih II Semarang (Panti II), Panti Werda Usia “Bethany” Semarang (Panti III). Waktu penelitian dilaksanakan pada bulan Juli sampai September 2019.

Subyek penelitian adalah individu lanjut usia dari ketiga panti tersebut di atas yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi antara lain : berusia 60–74 tahun, memiliki ketahanan duduk minimal 30 menit, dapat memenuhi instruksi dalam CBE dan SL, kekuatan otot ekstremitas atas dan bawah >3, serta bersedia berpartisipasi dalam penelitian dengan menandatangani lembar persetujuan. Kriteria eksklusi antara lain : memiliki keluhan nyeri muskuloskeletal berat pada area punggung (VAS > 5); menderita kelainan tulang belakang (Skoliosis kongenital, Skoliosis struktural, Ankylosing Spondilitis, Kifosis); riwayat cedera/fraktur tulang belakang dalam 6 bulan terakhir; penggunaan modalitas fisik untuk mengurangi nyeri dalam 1 minggu terakhir; mengkonsumsi obat anti nyeri atau anti spasme otot dalam 1 minggu terakhir;

melakukan kegiatan aktivitas fisik dan latihan fleksibilitas (yoga, taichi) selain olahraga rutin yang sudah dijadwalkan di panti sebanyak minimal 3 kali per minggu yang masih berlangsung sampai saat penelitian dilakukan; memiliki ≥ 1 jawaban "ya" pada kuesioner *Physical Activity Readiness* (PAR-Q); kadar Haemoglobin ≤ 10 gr/dl; tekanan darah $> 160/100$ mmHg; menderita gangguan kardiorespirasi (*Unstable angina*, Aritmia, Gagal Jantung (derajat 2, 3, 4), keluhan sesak napas); menderita Diabetes Melitus. Kriteria *drop-out*: tidak datang latihan 3 kali berturut-turut, mengikuti latihan $< 75\%$, dan peserta menolak untuk melanjutkan latihan.

Berdasarkan perhitungan jumlah sampel, dibutuhkan 12 subyek untuk masing-masing kelompok. Setelah dilakukan penapisan awal didapatkan jumlah subyek 7 orang dari panti I, 5 orang dari panti II, dan 12 orang dari panti III. Untuk memenuhi besar sampel pada tiap kelompok, sesuai desain penelitian quasi experimental, subyek penelitian pada panti I dan II akan masuk ke dalam kelompok CBE, sedangkan subyek penelitian pada panti III akan masuk ke dalam kelompok SL. Kedua kelompok akan melakukan latihan sebanyak 5 kali seminggu selama 6 minggu.

Senam lansia adalah serangkaian gerak nada yang teratur, terarah, dan terencana yang diikuti oleh lansia, yang dilakukan dengan maksud meningkatkan kemampuan fungsional tubuh.⁸ Senam lansia yang dibuat oleh Menteri Negara Pemuda dan Olahraga (MENPORA) merupakan upaya untuk meningkatkan kesegaran jasmani kelompok lansia yang jumlahnya terus bertambah.⁷

CBE adalah latihan yang dilakukan dalam posisi duduk di kursi. Latihan ini dapat berupa latihan trunkus, gelang bahu, panggul, serta ekstremitas.^{9,10} CBE dapat digunakan oleh orang yang tidak mampu berdiri atau berjalan, baik dengan tujuan untuk meningkatkan kesehatan secara umum atau sebagai bagian dari usaha orang dengan gangguan mobilitas untuk meningkatkan

kemampuan mobilitasnya.^{10,11}

Gerakan-gerakan dalam SL dan CBE mencakup seluruh tubuh mulai dari kepala sampai kaki, berfokus pada otot-otot batang tubuh dan juga ekstremitas. Beberapa contoh otot yang dilatih antara lain : otot dada, *back flexor*, *back extensor*, *abdomen*, *hamstring*, *quadriceps*, *triceps* dan *biceps*.

Penilaian fleksibilitas lumbal dilakukan pada kedua kelompok, yaitu sebelum dan setelah perlakuan. Fleksibilitas lumbal dinilai menggunakan *Modified Back Saver Sit and Reach Test* (MBSSRT), dimana pemeriksaan dilakukan dalam posisi duduk pada sebuah kursi kayu panjang dengan pita pengukur yang diletakkan di tengah-tengah kursi. Percobaan dilakukan sebanyak tiga kali dan hasil yang dipakai adalah nilai rata-rata dari ketiga kali pengukuran tersebut.¹²

Setelah mendapat intervensi selama 6 minggu, dilakukan evaluasi ulang untuk mendapat nilai post MBSSRT. Kemudian dihitung selisih nilai pre dan post yang akan kita sebut delta MBSSRT, dimana semakin besar angka penurunan yang terjadi pada evaluasi akhir artinya telah terjadi peningkatan fleksibilitas yang lebih baik.

Pengolahan data menggunakan program SPSS 25. Uji normalitas data menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Uji hipotesis dalam kelompok uji t-berpasangan dan untuk uji antar kelompok menggunakan uji *t*-tidak berpasangan. Nilai *p* dianggap bermakna apabila nilai $p < 0,05$ dengan 95% interval kepercayaan.

Penelitian dimulai setelah mendapat *Ethical Clearance* yang diperoleh dari Komisi Etik Kedokteran Fakultas Kedokteran dan RSUP Dr. Kariadi Semarang No. 64/EC/FK-UNDIP/III/2019.

HASIL

Seluruh subyek pada kelompok CBE mengikuti penelitian sampai selesai, sedangkan 2 subyek dari



Gambar 1. Pengukuran fleksibilitas lumbal dengan MBSSRT

TABEL 1
Karakteristik subyek penelitian

Variabel	Kelompok		Nilai p
	CBE (n=12)	SL (n=10)	
Usia (tahun)	68,8 ± 5,03	68,6 ± 4,72	0,923 [‡]
Jenis kelamin			0,691 [¥]
Perempuan	6 (50%)	6 (60%)	
Laki-laki	6 (50%)	4 (40%)	
IMT (kg/m ²)	23,98 ± 7,13	21,86 ± 3,65	0,722 [‡]
Lingkar Perut (cm)	80,6 ± 15,78	80,8 ± 8,15	0,967 [§]
MBSSR kanan pre (cm)	59,63 ± 10,96	59,74 ± 8,40	0,980 [§]
MBSSR kiri pre (cm)	61,56 ± 10,38	63,90 ± 8,62	0,576 [§]

Keterangan: CBE= Chair-Based Exercise, SL= Senam Lansia, ¥Chi Square test; ‡Mann Whitney test; § Independent t test. Data disajikan dalam Mean ± SD; dan n dalam persen (%).

TABEL 2
Hasil MBSSRT tungkai kanan kelompok CBE dan SL

Variabel	Kelompok		Nilai p
	CBE (n=12)	SL (n=10)	
MBSSRT kanan (cm)			
Pre	59,63 ± 10,96	59,74 ± 8,40	0,980 [§]
Post	53,65 ± 12,54	52,90 ± 9,06	0,878 [§]
Nilai p	0,000 [¶]	0,000 [¶]	
Δ tes MBSSRT (cm)	5,99 ± 2,84	6,84 ± 2,26	0,454 [§]
MBSSRT kiri (cm)			
Pre	61,56 ± 10,38	63,90 ± 8,62	0,576 [§]
Post	55,47 ± 11,96	57,00 ± 9,36	0,745 [§]
Nilai p	0,000 [¶]	0,000 [¶]	
Δ tes MBSSRT (cm)	6,09 ± 3,00	6,90 ± 2,42	0,501 [§]

Signifikan (nilai p < 0,05); MBSSR= Modified Back Saver Sit and Reach Test; CBE=Chair-Based Exercise, SL=Senam Lansia, § Independent t test; ¶ Paired t test. Data disajikan dalam Mean ± SD

kelompok SL mengundurkan diri di tengah penelitian dikarenakan kelelahan. Selanjutnya dalam analisis data, jumlah subyek kelompok CBE adalah 12 subyek dan kelompok SL adalah 10 subyek. Karakteristik subyek penelitian tidak memiliki perbedaan yang bermakna antara kelompok CBE dan SL dalam hal usia (p=0,923), jenis kelamin (p=0,691), lingkar perut (p=0,967), MBSSRT tungkai kanan pre (p=0,980) dan MBSSRT tungkai kiri pre (p=0,576) (tabel 1).

Kegiatan harian penghuni Panti Werda Elim PELKRIS, Panti Wredha Rindang Asih II dan Panti

Werda Usia Bethany Semarang memiliki kemiripan yaitu dimulai pagi hari dengan mandi, sarapan dan dilanjutkan dengan doa pagi. Setelahnya adalah kegiatan santai, biasanya diisi kegiatan rekreasi seperti menonton televisi, bermain kartu, mengobrol maupun kegiatan bebas lainnya seperti menerima kunjungan keluarga. Kemudian dilanjutkan makan snack, makan siang, istirahat siang, mandi sore, makan malam dan acara bebas. Dapat disimpulkan bahwa penghuni ketiga panti werdha memiliki aktivitas fisik yang hampir sama dimana tidak ada latihan fisik rutin (senam) yang

dilakukan secara teratur dan memiliki pola hidup santai.

Pada kelompok CBE maupun SL terjadi perbaikan fleksibilitas ditandai dengan menurunnya nilai post MBSSRT kedua tungkai dibandingkan nilai pre MBSSRT. Dari hasil uji *t* berpasangan, terdapat perbedaan bermakna pada kelompok CBE dengan $p=0,000$ dan kelompok SL dengan $p=0,000$. Dilakukan uji *t* tidak berpasangan untuk nilai delta MBSSRT antara kelompok CBE dan kelompok SL, didapatkan hasil tidak ada perbedaan yang bermakna baik pada tungkai kanan ($p=0,454$) maupun tungkai kiri ($p=0,501$). (tabel 2 dan 3).

PEMBAHASAN

Subyek penelitian berusia 60–74 tahun, faktor usia berkaitan erat fleksibilitas tubuh. Dalam proses degeneratif terjadi perubahan jaringan kolagen, penurunan konsentrasi air, serta berkurangnya elastisitas ligamen dan serabut otot (jaringan ikat dalam serabut otot bertambah). Inaktivitas pada lansia menyebabkan penurunan fleksibilitas.¹³ Telah terbukti bahwa individu yang memiliki pola hidup santai cenderung kurang fleksibel dibandingkan individu yang aktif.¹⁴ Kegiatan harian di ketiga panti memiliki kemiripan. Dapat disimpulkan bahwa penghuni dari ketiga panti werdha memiliki aktivitas fisik yang hampir sama dimana tidak ada latihan fisik rutin (senam) yang dilakukan secara teratur dan memiliki pola hidup santai.

Hasil dalam penelitian ini, baik kelompok CBE maupun SL sama-sama mengalami peningkatan fleksibilitas lumbal yang dilihat dari penurunan nilai post MBSSRT kedua tungkai dibandingkan nilai pre MBSSRT. Hal ini sesuai dengan penelitian Marzili dan Duruturk, yang menunjukkan bahwa latihan aerobik yang dilakukan dalam posisi duduk dapat meningkatkan fleksibilitas lumbal.^{15,16}

Dalam kedua senam yang diberikan, masing-masing memiliki komponen gerakan peregangan. Peningkatan luas gerak sendi yang dihasilkan dari peregangan pada CBE dapat terjadi melalui mekanisme peningkatan panjang jaringan ikat maupun otot. Peningkatan jaringan ikat dapat terjadi karena sifatnya yang memang elastik terhadap gerakan elongasi sedangkan panjang otot didapatkan melalui penambahan sarkomer pada ujung-ujung serabut otot.^{7,8}

CBE dapat meningkatkan fleksibilitas seseorang, hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Marzili et al, dimana subyek adalah lansia lebih dari 65 tahun diberikan latihan *aerobic low impact* yang dilakukan dengan posisi duduk di kursi sebanyak 2 kali perminggu (60 menit) selama 5 minggu secara signifikan meningkatkan kekuatan (*chair stand and arm curls*), fleksibilitas (*sit-and-reach*). Temuan ini memberikan bukti bahwa perubahan kekuatan dan fleksibilitas yang signifikan mungkin terjadi setelah latihan selama 5 minggu.¹⁵

Beberapa gerakan dalam CBE merupakan gerakan peregangan yang diadaptasi dan dimodifikasi dari booklet dan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Marzili dan Duruturk.^{15,16} Komponen gerakan yang mempengaruhi fleksibilitas adalah rotasi trunk, peregangan otot dada, abdomen, ekstensor punggung, dan hamstring. Sedangkan di dalam SL juga terdapat beberapa gerakan baik di bagian pemanasan maupun inti yang mempengaruhi fleksibilitas lumbal, antara lain gerakan peregangan otot ekstensor punggung dan gerakan rotasi batang tubuh.

Kedua senam sama-sama melatih otot tubuh secara keseluruhan mulai dari kepala sampai kaki, di mana fokusnya banyak pada otot-otot besar : batang tubuh dan juga extremitas. Yang membedakan CBE dengan SL yang sudah ada adalah posisi saat latihan, CBE dilakukan dalam posisi duduk di kursi. Secara umum mekanisme CBE dan SL dalam mempengaruhi fleksibilitas adalah dengan meningkatkan suhu sendi dan jaringan lunak serta mekanisme di tingkat *neural* (*muscle spindle* dan GTO).³ Mekanisme yang berbeda dari CBE adalah posisi duduk membuat subyek menjadi tidak takut untuk melakukan gerakan mencondongkan tubuh (samping, depan, bawah) dan terdapat gerakan rotasi pelvis dan kontraksi otot-otot pelvis yang dibutuhkan untuk menambah pergerakan fleksibilitas lumbal.¹⁷ Saat dilakukan gerakan fleksi, terjadi peregangan ekstensor punggung bawah yang berperan mencegah perlengketan jaringan, menjaga elastisitas dan kontraktilitas jaringan otot, serta mengurangi spasme sehingga terjadi perbaikan lingkup gerak sendi.¹⁸

Dari hasil uji statistik yang membandingkan peningkatan fleksibilitas lumbal lansia antara kelompok CBE dan SL didapatkan hasil tidak bermakna, hal ini menunjukkan bahwa efek peningkatan fleksibilitas dari CBE sama baiknya dengan SL yang sampai saat ini telah dipakai menjadi standar latihan untuk lansia. Namun demikian, CBE memiliki beberapa keuntungan, antara lain: mengurangi risiko jatuh, memfasilitasi rentang gerak latihan yang lebih besar, meminimalkan beban, mengurangi masalah keseimbangan, serta meningkatkan kepercayaan diri pada mereka yang tidak mampu melakukan latihan dalam posisi berdiri.¹⁹ Keuntungan lainnya adalah tingkat kehadiran yang tinggi. Hal ini sejalan dengan studi dari Marzili, dimana dalam studinya angka kehadiran subyek adalah >80% dan juga studi dari Duruturk *et al.* CBE ditoleransi oleh lanjut usia ditandai dengan tingkat partisipasi yang sangat tinggi.¹⁸

Pada orangtua mulai terjadi masalah seperti arthritis (khususnya pada sendi lutut), gangguan proprioseptif, penurunan kekuatan otot terutama menyebabkan kelemahan extremitas bawah, peningkatan *postural sway* (goyangan badan) yang pada akhirnya dapat menyebabkan gangguan keseimbangan pada lansia.²⁰ Hal ini membuat lansia tidak kuat untuk berdiri lama, akibatnya akan menghambat mereka untuk

ikut serta dan berpartisipasi secara aktif dalam kegiatan sehari-hari yang dilakukan dalam posisi berdiri termasuk aktivitas olahraga dalam posisi berdiri. CBE merupakan pilihan yang tepat dimana latihan dilakukan dalam posisi duduk sehingga dapat memfasilitasi kelompok lansia ini untuk tetap aktif berolahraga. Selain itu, program latihan ini tampak aman, tidak ada efek samping yang dilaporkan setelah setiap kali sesi latihan selesai.¹⁶

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah tidak dilakukannya pengendalian terhadap tingkat aktivitas fisik dari subyek penelitian.

SIMPULAN

Simpulan dari penelitian ini tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik dari MBSSRT antara kelompok CBE dengan SL.

Dengan demikian, dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan antara CBE dan Senam Lansia dalam meningkatkan fleksibilitas lumbal. *Chair-Based Exercise* dapat dijadikan sebagai salah satu alternatif kegiatan olahraga yang dapat meningkatkan fleksibilitas lumbal pada lanjut usia yang memiliki keterbatasan *weight bearing* dan mobilisasi.

Saran untuk penelitian selanjutnya untuk tentang *Chair-Based Exercise* pada individu usia lanjut perlu dilakukan pengendalian terhadap tingkat aktivitas fisik subyek penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Chodzko Z, Ringel, Miller R. Biology of aging and longevity. In: Halter BJ, Ouslander JG, Tinetti ME, Studenski S, Higj KP, Asthana K, editors. *Hazzard's geriatric medicines and gerontology*. 6th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2009: 1-37
- Saxon S, Etten MJ, Perkins EA. Physical change & aging. In: *A guide for the helping professions*. 6th ed. New York: Springer Publishing Company; 2015
- Kisner C, Colby L.A. *Therapeutic exercise foundations and techniques*. 6th ed. Philadelphia: FA Davis Company; 2012: 73
- Pranarka K. Penerapan geriatrik kedokteran menuju usia lanjut yang sehat. Semarang: Fakultas Diponegoro; 2006: 25: 190-2
- Milanović Z, Pantelić S, Trajković N, Sporiš G, Kostić R, James N. Age-related decrease in physical activity and functional fitness among elderly men and women. *Clinical Interventions in Aging* 2013;8: 549-56
- Robinson K, Gladman J, Masud T, Logan P, Hood V. Chair based exercise: a survey of care homes in Nottinghamshire. *East Midlands Research into Ageing Network (EMRAN) Discussion Paper Series*. 2015; 1-10.
- Hadi-Martono. Aspek fisiologik dan patologik akibat proses menua. Dalam: Hadi-Martono H, Panarka K, editor. *Buku ajar Boedhi-Darmojogeriatri (ilmu kesehatan usia lanjut)*. Ed 5. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2014. h. 61-79
- Hadi-Martono H, Boedhi-Darmojo R. Olah raga dan kebugaran usia lanjut. Dalam: Hadi-Martono H, Panarka K, editor. *Buku ajar Boedhi-Darmojo geriatri (ilmu kesehatan usia lanjut)*. Ed 5. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2014: 108-17
- Anthony K, Robinson K, Logan P, Gordon A, Harwood R, Masud T. Chair-based exercises for frail older people: a systematic review. *BioMed Research International* 2013; 1-9
- Robinson K, Gladman JRF, Masud T, Logan P, Hood V. Protocol for a systematic review of the physical health benefits of chair-based exercise for older people. *East Midlands Research into Ageing Network (EMRAN) Discussion Paper Series*. 2015. Available from: <https://www.nottingham.ac.uk/emran/documents/issue-6-emran-oct-2015.pdf>
- Robinson KR, Leighton P, Logan P, Gordon A.L., Anthony K, Harwood RH, *et al*. Developing the principles of chair-based exercise for older people: a modified Delphi study. *BMC Geriatrics* 2014; 14: 65-74
- Gadhiya B, Arulsingh W, Arunachalam P, Samuel AJ. Is there any difference between back saver sit-reach test and modified back saver sit-reach test in estimating hamstring flexibility among the primary school children? *Archives of Medicine and Health Sciences* 2014; 2(2): 155-9
- Miller CA, Hirst SP, Lane AM. Theoretical perspectives on aging well. In: Miller CA, editor. *Miller's nursing for wellness in older adults*. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015: 48-62
- Robbins G, Powers D, Sharon B. *A fit way of life*. 2nd ed. New York: Mc Graw-Hill; 2009
- Marzilli TS, Schuler PB, Willhoit KD, Stepp MF. Effect of a community-based strength and flexibility program on performance-based measures of physical fitness in older african-american adults. *Californian Journal of Health Promotion* 2004; 2(3): 92-8
- Duruturk N, Acar M, Karatas M. Effects of chair-based exercises for older people on physical fitness, physical activity, sleep problems and quality of life: a randomized controlled trial. *TurkiyeKlinikleri J Health Sci* 2016; 1(1): 47-54
- Lippert L S. *Clinical kinesiology and anatomy*. 5th ed. Philadelphia: F. A. Davis Company; 2011. p. 247-60
- Richardson J, David S, Steve V. A focused exercise regimen improves clinical measures of balance in patients with peripheral neuropathy. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82(2): 205-9.
- Witham MD, Gray JM, Argo IS, Johnston DW, Struthers AD, McMurdo ME. Effect of a seated exercise program to improve physical function and health status in frail patients > or = 70 years of age with heart failure. *Am J Cardiol* 2005; 95(9): 1120-4
- Rahayu RA, Murti M. *Jatuh*. Dalam: Hadi-Martono H, Panarka K, editor. *Buku ajar Boedhi-Darmojo geriatri (ilmu kesehatan usia lanjut)*. Ed 5. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2014: 178-201.



Original Article

Hubungan Lama Waktu Pasca Kemoradiasi dengan Derajat Disfagia Orofaringeal pada Karsinoma Nasofaring

Lirans Tia Kusuma¹, Dwi Antono², Muyassaroh²

¹Departemen Ilmu Kesehatan THT–KL Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

²KSM Ilmu Kesehatan THT–KL RSUP Dr. Kariadi Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i1.400>

Diajukan: 20 Januari 2020
Diterima: 10 Agustus 2020

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

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

E-mail:
muyastht@gmail.com

Latar belakang : Disfagia dapat sebagai efek samping pada penderita karsinoma nasofaring (KNF) yang menjalani terapi kemoradiasi. Angka kejadian yang dilaporkan mencapai 83%, sampai saat ini belum diketahui secara jelas. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan lama waktu pasca kemoradiasi dengan derajat disfagia orofaringeal pada KNF.

Metode : Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan desain belah lintang. Subjek penelitian adalah penderita KNF pasca kemoradiasi di RSUP Dr. Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria penelitian. Penentuan status disfagia dan derajat disfagia menggunakan pemeriksaan *Gugging Swallowing Screen* (GUSS). Data penelitian didapatkan dari anamnesis dan rekam medis. Uji *Chi-Square* digunakan untuk mengetahui hubungan lama waktu pasca kemoradiasi dengan derajat disfagia orofaringeal pada KNF.

Hasil : Sebanyak 55 subjek KNF mengalami disfagia (100%), 48 (87,3%) subjek mengalami disfagia derajat ringan, tidak didapatkan subjek yang mengalami disfagia derajat sedang, dan 7 (12,7%) subjek mengalami disfagia derajat berat. Lama waktu pasca kemoradiasi ($p=0,451$), jenis kemoterapi ($p=0,267$), dan modalitas terapi ($p=0,402$) tidak berhubungan dengan derajat disfagia orofaringeal pada KNF.

Simpulan : Sebagian besar pasien dengan KNF yang mendapatkan kemoradiasi terjadi disfagia derajat ringan. Lama waktu pasca kemoradiasi tidak berhubungan dengan derajat disfagia orofaringeal pada KNF.

Kata kunci : KNF, kemoradiasi, derajat disfagia, GUSS

Correlation between post-chemoradiation time and the degree of oropharyngeal dysphagia in nasopharyngeal carcinoma

Abstract

Background : Dysphagia can be a side effect in patients with nasopharyngeal carcinoma (NPC) undergoing chemoradiation therapy. The reported incidence rate reached 83%, until now it is not clearly known. The objectives of this study is to analyze the correlation between post-chemoradiation time and the degree of oropharyngeal dysphagia in NPC.

Methods : A cross sectional study with subjects were patients with NPC after chemoradiation at Dr. Kariadi Semarang which met the research criteria. Determination of dysphagia status and degree of dysphagia using the Gugging Swallowing Screen (GUSS) examination. The data were obtained from anamnesis and medical records. Chi-Square test was used to determine the correlation between post-chemoradiation time and the degree of oropharyngeal dysphagia in NPC.

Results : A total of 55 NPC subjects had dysphagia (100%), 48 (87.3%) subjects had mild degree dysphagia, no subjects with moderate degree, and 7 (12.7%) subjects had severe degree of dysphagia. Post-chemoradiation time ($p = 0.451$), type of chemotherapy ($p = 0.267$), and therapeutic modality ($p = 0.402$) were not related to the degree of oropharyngeal dysphagia in NPC.

Conclusion : Most of the patients with NPC who received chemoradiation had mild dysphagia. The length of time after chemoradiation is not related to the degree of oropharyngeal dysphagia in NPC.

Keywords : NPC, chemoradiation, degree of dysphagia, GUSS

PENDAHULUAN

Disfagia merupakan keadaan dimana terjadinya kegagalan proses memindahkan bolus makanan dan cairan dimulai dari mulut sampai mencapai lambung, adanya kesulitan dalam memulai dan atau menyelesaikan proses menelan. Disfagia dapat dibedakan menjadi disfagia orofaringeal dan disfagia esofageal.¹ Disfagia orofaringeal dapat terjadi akibat penanganan karsinoma nasofaring (KNF) akibat kemoradiasi. Disfagia tersebut dapat timbul saat dilakukan kemoradiasi dan sesudah kemoradiasi. Disfagia orofaringeal yang terjadi setelah terapi kemoradiasi, dapat sebagai efek samping cepat ataupun lambat.²⁻⁴ Disfagia akibat kemoradiasi merupakan efek samping yang banyak dikeluhkan oleh penderita karsinoma nasofaring. Angka kejadian disfagia akibat kemoradiasi pada penderita karsinoma nasofaring (KNF) dilaporkan mencapai 76–83%.^{2,4} Disfagia dapat menurunkan asupan nutrisi yang berakibat penurunan berat badan penderita dan kondisi penderita secara umum. Penanganan disfagia akibat kemoradiasi sulit ditangani dan angka keberhasilan penatalaksanaan akan lebih baik bila penanganan dilakukan lebih dini.⁴

Diagnosis disfagia akibat kemoradiasi dapat ditegakkan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan penunjang dilakukan dengan endoskopi dan pemeriksaan radiologi untuk membantu menentukan jenis disfagia dan rencana intervensi tepat yang dapat dilakukan. Metode atau alat skrining disfagia sering kali sulit dilakukan dan hasilnya kurang menggambarkan adanya kesulitan menelan dan keparahannya, sehingga dikembangkan metode yang lebih sederhana lebih aman dan nyaman bagi penderita disfagia yaitu *Gugging Swallowing Screen* (GUSS). *Gugging Swallowing Screen* (GUSS) merupakan metode atau alat

baru untuk skrining disfagia yang bertujuan untuk menilai ada tidaknya disfagia, menilai tingkat keparahan disfagia, menilai risiko aspirasi dan metode skrining ini juga dapat sebagai dasar dalam menentukan rekomendasi diet khusus yang sesuai. Proses pemeriksaan yang bertahap bertujuan untuk mengurangi risiko aspirasi menjadi seminimal mungkin selama tes.^{5,6} Uji validitas GUSS memiliki nilai *sensitivity* 98,5%, *specificity* 53,3%, akurasi 85%, *Negative Predictive Value* (NPV) 94,1%, dan *Positive Predictive Value* (PPV) 83,1% dalam mendiagnosis disfagia pada penderita stroke akut.⁷ Uji validitas GUSS pada penelitian sebelumnya memiliki nilai *sensitivity* 100%, *specificity* 50%, akurasi 84,2%, *Negative Predictive Value* (NPV) 100%, dan *Positive Predictive Value* (PPV) 81% pada kelompok pertama, memiliki nilai *sensitivity* 100%, *specificity* 69%, akurasi 83,3%, *Negative Predictive Value* (NPV) 100%, dan *Positive Predictive Value* (PPV) 74% pada kelompok kedua dalam mendiagnosis risiko aspirasi penderita dengan serangan pertama akut stroke dengan infark tunggal.⁶ Penelitian ini bertujuan mengetahui adanya hubungan antara lama waktu pasca kemoradiasi dengan derajat disfagia orofaringeal pada karsinoma nasofaring.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain belah lintang pada penderita karsinoma nasofaring usia 19–60 tahun yang telah kemoradiasi. Penelitian dilakukan bulan Oktober–November 2019. Pengambilan subjek dengan cara *consecutive sampling*. Kriteria inklusi penderita KNF yang kontrol ke poli Kasuari THT-KL RSUP Dr. Kariadi Semarang setelah selesai menjalani kemoradiasi, memiliki catatan rekam medik lengkap, setuju untuk ikut serta dalam penelitian. Kriteria eksklusi penderita KNF

stadium IV, adanya keluhan menelan sebelum terapi, siklus radiasi kurang dari 30 kali dan atau dosis radiasi kurang dari 6000 cGy, penderita pernah menjalani terapi bedah kepala leher, mengalami kegawatan medis (penurunan kesadaran, perdarahan aktif, sesak), tidak kooperatif, memiliki penyakit penyerta yang tidak ada hubungannya dengan KNF yang dapat menyebabkan disfagia (globus histerikus, tumor esofagus, tumor gaster, penyakit hepar kronik seperti sirosis hepatitis). Sampel yang ditentukan sebanyak 55. Disfagia ditegakkan dengan menggunakan instrumen atau metode *bed side* skrining disfagia yaitu *Gugging Swallowing Screen* (GUSS). Skor ≤ 19 menggambarkan ada disfagia dan 20

menggambarkan tidak ada disfagia. Skor GUSS menggambarkan tingkat keparahan disfagia. Skor 0–9 menggambarkan disfagia derajat berat, 10–14 disfagia derajat sedang, 15–19 disfagia derajat ringan.

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari komisi etik penelitian RSUP Dr.Kariadi Semarang dan ijin dari direktur RSUP Dr.Kariadi Semarang. Analisis data dengan uji *Chi-Square*.

HASIL

Jumlah subjek penelitian 55, usia termuda 20 tahun dan usia tertua 60 tahun, dengan nilai tengah usia yakni

TABEL 1
Deskriptif Data

Variabel		n	%
Jenis kelamin	Laki-laki	36	65,5%
	Perempuan	19	34,5%
Usia	20–30 tahun	3	5,5%
	> 30–40 tahun	8	14,5%
	> 40–50 tahun	17	30,9%
	> 50 tahun	27	49,1%
Stadium Tumor	Stadium I	2	3,6%
	Stadium II	7	12,7%
	Stadium III	46	83,6%
Jenis Kemoterapi	Cisplatin	47	85,5%
	Non cisplatin	8	14,5%
Modalitas Terapi	Kemo - Radiasi	35	63,6%
	Kemo - Radiasi - Kemo	20	36,4%
Lama waktu pasca kemoradiasi	< 3 bulan	1	1,8%
	3-6 bulan	30	54,5%
	> 6 bulan	24	43,6%
Disfagia	Derajat ringan	48	87,3%
	Derajat berat	7	12,7%

TABEL 2
Hubungan lama waktu pasca kemoradiasi dengan derajat disfagia orofaringeal

Variabel		Derajat Disfagia				p
		Ringan		Berat		
		n	%	n	%	
Lama waktu pasca kemoradiasi	≤ 6 bulan	26	54,2	5	71,4	0,451
	> 6 bulan	22	45,8	2	28,6	

TABEL 3
Hubungan jenis kemoterapi dengan derajat disfagia orofaringeal

Variabel		Derajat Disfagia				p
		Ringan		Berat		
		n	%	n	%	
Jenis kemoterapi	Cisplatin	42	87,5	5	71,4	0,267
	Non Cisplatin	6	12,5	2	28,6	

TABEL 4
Hubungan modalitas terapi dengan derajat disfagia orofaringeal

Variabel		Derajat Disfagia				p
		Ringan		Berat		
		n	%	n	%	
Modalitas terapi	Kemoterapi-radiasi	29	60,4	6	85,7	0,402
	Kemoterapi-radiasi-kemoterapi	19	39,6	1	14,3	

50 tahun dan nilai rerata usia yakni $48,4 \pm 10,62$.

Hasil pemeriksaan GUSS pada subjek penelitian didapatkan 100% subjek mengalami disfagia.

PEMBAHASAN

Disfagia akibat kemoradiasi digunakan untuk menggambarkan kondisi kesulitan menelan yang terjadi atau memberat pada saat atau setelah penderita mendapatkan terapi kemoradiasi. Disfagia akibat kemoradiasi merupakan efek samping yang banyak dikeluhkan oleh penderita karsinoma nasofaring. Angka kejadian disfagia akibat kemoradiasi pada penderita karsinoma nasofaring (KNF) dilaporkan mencapai 76–83%.²⁴

Hasil penelitian ini didapatkan seluruh sampel mengalami disfagi. Hal tersebut sesuai dengan pernyataan peneliti terdahulu bahwa kejadian disfagia pada karsinoma nasofaring pasca kemoradiasi yang dilaporkan selama ini lebih sedikit dari jumlah kejadian sebenarnya.^{8,9} Penelitian Machtay melaporkan hal yang serupa yakni angka kejadian disfagia pada penderita KKL yang menjalani kemoradiasi dapat lebih besar daripada yang dilaporkan.¹⁰ Hasil penelitian didapatkan laki-laki lebih banyak yakni 36 (65,5%) dibanding perempuan 19 (34,5%) subjek. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan di Cina dimana didapatkan frekuensi jenis kelamin laki-laki lebih banyak daripada perempuan.¹¹ Penyebab jumlah laki-laki lebih banyak menderita karsinoma nasofaring adalah karena diduga akibat kebiasaan yang berkaitan dengan bahan karsinogenik (merokok, minum alkohol) dan lingkungan

kerja yang berpotensi besar memaparkan bahan karsinogenik.^{11,12} Jumlah penderita perempuan pada penelitian ini hampir sama dengan angka kejadian pada penelitian yang dilakukan di Amerika Serikat pada tahun 2005 yang menyebutkan bahwa hanya sepertiga penderita KNF berjenis kelamin perempuan. Hal ini mungkin disebabkan perubahan budaya sehingga wanita juga merokok, pola makan yang banyak mengandung bahan yang berpengawet dan kurang bergizi serta banyaknya wanita yang turut bekerja di lingkungan dengan banyak polusi asap sebagai faktor risiko terjadinya keganasan.^{13,14}

Pada subjek penelitian didapatkan usia termuda 20 tahun dan usia tertua 60 tahun, dengan nilai tengah usia yakni 50 tahun dan nilai rerata usia yakni $48,4 \pm 10,62$. Distribusi subjek pada dekade usia 20–30 tahun sebanyak 3 (5,5%) subjek, dekade usia >30–40 tahun sebanyak 8 (14,5%) subjek, dekade usia >40–50 tahun sebanyak 17 (30,9%) subjek dan distribusi subjek terbanyak pada dekade usia >50 tahun sebanyak 27 (49,1%) subjek. Makin tinggi dekade usia, maka makin banyak pula distribusi subjek penelitian di kelompok usia tersebut. Penelitian sebelumnya melaporkan hasil yang serupa, paling banyak terjadi pada kelompok usia lebih dari 40 tahun dan insidennya bertambah sesuai dengan penambahan usia.¹⁵ Meningkatnya jumlah penderita seiring dengan bertambahnya usia dapat disebabkan karena proses transformasi sel normal ke arah sel ganas bersifat multifaktorial dan membutuhkan waktu berpuluh tahun.^{12,13} Pada penelitian ini mayoritas adalah stadium III, sebanyak 46 (83,6%) subjek. Sebagian besar masyarakat di negara berkembang memiliki

tingkat sosial ekonomi yang rendah sehingga tidak mengetahui atau kurang memiliki pengetahuan tentang keganasan dan tidak memiliki biaya sehingga terlambat untuk memeriksakan diri ke pusat kesehatan dan baru terdeteksi pada stadium lanjut.^{15,16} Gangguan menelan akibat kemoradiasi disebabkan terutama oleh fibrosis neuromuskular dan edema akibat radiasi. Fibrosis umumnya terjadi akibat hiperaktivasi radikal hidroksil melalui inhibisi *transformis growth factor* - β (TGF - β) yang berperan dalam deposisi dan degradasi kolagen sebagai penyebab timbulnya fibrosis.^{17,18} Deposisi dan degradasi kolagen akibat kemoradiasi juga disebabkan oleh radikal bebas yang dihasilkan oleh proses lisis tumor selama menjalani terapi. Ukuran tumor yang besar pada stadium lanjut akan menyebabkan terjadinya pelepasan sejumlah besar radikal bebas secara sistemik sehingga kemungkinan terjadi disfagia akibat kemoradiasi akan lebih besar meskipun sebelum terapi tidak terjadi gangguan menelan.¹⁸

Lama waktu pasca kemoradiasi hubungannya dengan derajat disfagia orofaringeal pada karsinoma nasofaring sampai saat ini belum jelas. Hasil penelitian yang dilakukan Kaur dkk melaporkan adanya disfagia derajat ringan pada penderita keganasan kepala leher termasuk didalamnya penderita KNF yang telah selesai menjalani radioterapi atau kemoradiasi. Subjek penelitian Kaur dkk adalah penderita yang sudah lebih dari 4 minggu/1 bulan sampai dengan 30 bulan pasca radioterapi atau kemoradiasi, dimana pengukuran derajat disfagia menggunakan instrumen *Gugging Swallowing Screen* (GUSS). Mayoritas subjek terjadi disfagia derajat ringan (37 subjek/75,5%).¹⁹ Hasil penelitian ini menguatkan penelitian yang telah dilakukan Kaur sebelumnya, dimana didapatkan temuan kejadian disfagia derajat ringan pada mayoritas subjek penelitian.

Pada penelitian ini, lama waktu pasca kemoradiasi dibagi menjadi kelompok < 3 bulan, 3-6 bulan dan > 6 bulan, akan tetapi hasil derajat disfagia ringan pada lama waktu pasca kemoradiasi kelompok < 3 bulan tidak didapatkan subjek. Analisis inferensial kemudian dilakukan dengan menggabungkan lama waktu pasca kemoradiasi kelompok < 3 bulan dan kelompok 3-6 bulan menjadi kelompok ≤ 6 bulan, sehingga variabel menjadi 2 kelompok yakni ≤ 6 bulan dan > 6 bulan.

Hasil derajat disfagia ringan pada lama waktu pasca kemoradiasi kelompok ≤ 6 bulan didapatkan 26 (54,2%) subjek dan derajat disfagia ringan pada lama waktu pasca kemoradiasi kelompok > 6 bulan didapatkan 22 (45,8%) subjek. Hasil derajat disfagia berat pada lama waktu pasca kemoradiasi kelompok ≤ 6 bulan didapatkan 5 (71,4%) subjek dan derajat disfagia berat pada lama waktu pasca kemoradiasi kelompok > 6 bulan didapatkan 2 (28,6%) subjek. Uji *Chi-Square* menunjukkan bahwa lama waktu pasca kemoradiasi tidak berhubungan dengan derajat disfagia orofaringeal

($p=0,451$).

Hasil penelitian lama waktu pasca kemoradiasi hubungannya dengan derajat disfagia orofaringeal pada karsinoma nasofaring ini berbeda dengan hasil penelitian sebelumnya. Penelitian terdahulu yang dilakukan Chang telah menunjukkan adanya disfagia yang memberat/memburuk dari waktu ke waktu, bahkan hingga bertahun-tahun pasca radioterapi pada penderita karsinoma nasofaring. Penelitian yang dilakukan Chang ini menggunakan metode *videofluoroscopic* dan hasil penelitian menunjukkan bahwa lamanya waktu yang berlalu sejak terapi radiasi selesai berkorelasi dengan keparahan disfagia pada pasien karsinoma nasofaring (KNF).¹¹ Hasil penelitian ini, menunjukkan bahwa lama waktu pasca kemoradiasi tidak berhubungan dengan derajat disfagia orofaringeal.

Disfagia orofaringeal yang terjadi setelah terapi kemoradiasi, dapat sebagai efek samping cepat ataupun lambat. Efek samping cepat yang paling umum dari kemoradiasi adalah mukositis, nyeri, dermatitis, xerostomia, hilangnya rasa kecap, suara serak, penurunan berat badan, myelosupresi, mual dan disfagia. Efek samping lambat yang paling sering ditemui adalah xerostomia, hilangnya rasa, fibrosis, trismus, dan disfagia.²⁻⁴

Disfagia akibat kemoradiasi disebabkan terutama oleh fibrosis neuromuskular, mukositis dan edema akibat radiasi. Kemoradiasi menginduksi hiperaktivasi radikal hidroksil melalui inhibisi *Transforming Growth Factor*- β (TGF- β) yang berperan dalam deposisi dan degradasi kolagen. Terapi radiasi juga memiliki efek langsung maupun tidak langsung yang akan menyebabkan inflamasi pada mukosa organ. Proses ini menyebabkan terjadinya mukositis pada organ-organ yang terkait dalam proses menelan.²⁰⁻²² Proses ini juga menyebabkan fibrosis dan motilitas abnormal otot penelanan yang akhirnya mengganggu kontriksi faring dan elevasi laring sehingga berakibat pada disfagia, aspirasi, dan stenosis. Adhesi mukosa di bawah kartilago krikoid akan menyebabkan penyempitan hiatus esofagus secara bermakna.^{17,18}

Fungsi penelanan selama terapi radiasi pada umumnya masih dalam batas fungsi yang normal. Cedera akibat radiasi berdasarkan klasifikasi klinis dibagi menjadi akut, subakut, dan kronis. Cedera mukosa tahap awal (akut < 3 bulan atau subakut 3-6 bulan pasca radiasi) dikaitkan dengan kematian sel dan proses inflamasi. Respon jaringan yang lebih lambat terhadap radiasi (kronik > 6 bulan pasca radiasi) dikaitkan dengan kerusakan pembuluh darah dan atau jaringan ikat di sekitarnya.^{23,24}

Efek awal dari pengobatan radiasi jelas terjadi pada epidermis dan mukosa. Hal tersebut dikarenakan terjadinya penipis sel, proses peradangan dan hipoplasia yang dapat menyebabkan mukositis dan deskuamasi disertai dengan edema dan eritema.

Seringkali efek akut dari pengobatan radiasi bersifat sementara dan sembuh dalam beberapa bulan setelah perawatan, namun efek akut kadang-kadang menetap dan dapat berangsur menjadi perubahan kronis yang mengarah pada efek lambat konsekuensial.²³

Efek lambat konsekuensial diyakini terjadi karena terjadi keterlambatan *reepithelialization* mukosa pasca terapi radiasi sehingga mengganggu fungsi mukosa sebagai *barrier*, mempengaruhi lapisan lamina propria yang mendasarinya, memungkinkan untuk terjadinya infeksi dan rentan terjadinya trauma.²³

Perubahan jaringan yang lambat, merupakan respon langsung terhadap radiasi ke jaringan target disebut sebagai efek lambat generik. Tingkat keparahan efek lambat generik dipengaruhi oleh fraksinasi dan tidak berhubungan dengan keparahan pada efek awal pasca terapi radiasi. Gangguan yang terjadi pada sel normal dianggap sebagai pemicu utama *non-specific fibrosis* yang mengarah pada terjadinya gangguan fungsi organ. Neuropati akibat radiasi adalah contoh efek lambat generik pada area kepala leher yang mengakibatkan disfungsi otot dan saraf.²³

Onset disfagia pasca radiasi dikaitkan dengan efek lambat konsekuensial dan efek lambat generik. Peradangan awal akibat kerusakan mukosa (seperti xerostomia, mukositis) dan atau dosis radiasi berhubungan secara signifikan dengan kejadian disfagia pada 6–12 bulan pasca terapi radiasi, mengindikasikan efek lambat konsekuensial. Namun, disfagia juga dapat muncul setelah bertahun-tahun (lebih dari 2 tahun) pasca radiasi dengan tidak adanya gejala awal yang mendahului sebelumnya, hal ini dapat mungkin disebabkan oleh fibrosis dan atau atrofi, mengindikasikan efek lambat generik.^{8,23}

Pada penderita keganasan kepala leher yang menjalani radioterapi, 87,6% mengalami penurunan laju salivasi. Dalam sebuah artikel *review* dikatakan bahwa penurunan fungsi salivasi dapat dilihat dalam waktu 1 hingga 2 minggu setelah radioterapi dan dapat bertahan setelahnya. Kecuali kerusakannya parah, fungsi saliva biasanya sembuh dalam waktu 2 tahun dari setelah radioterapi.^{25,26}

Perubahan sensorik dalam rongga mulut dan faring juga memainkan peran dalam disfagia akibat kemoradiasi dengan mengubah persepsi menelan. Kemoradiasi dapat mempengaruhi persarafan dari laring dan faring, menyebabkan hilangnya sensasi laring, fungsi motorik, dan peristaltik yang normal.²⁷

Xerostomia akibat kemoradiasi disebabkan karena kerusakan kelenjar ludah akibat radiasi juga berperan dalam terjadinya disfagia.^{2,22} Xerostomia dapat memiliki efek negatif pada kualitas hidup penderita yang sangat mengganggu kemampuan berbicara, mengunyah, menelan, dan merasakan.^{25,26} Xerostomia tidak hanya mengganggu kenyamanan penderita, tetapi mengakibatkan kesulitan dalam proses pembentukan

bolus makanan. Xerostomia dikaitkan dengan kesulitan dalam pengunyahan dan penundaan inisiasi refleks menelan karena penurunan pelumasan bolus yang disebabkan turunnya kuantitas saliva. Xerostomia juga mempengaruhi persepsi kualitas dan kenyamanan makan secara keseluruhan sehingga penderita lebih sulit untuk menelan.^{2,22} Nguyen melaporkan bahwa keparahan disfagia 1 tahun atau lebih setelah kemoradiasi menurun pada 32% penderita, tidak berubah pada 48% penderita, dan memburuk pada 20% penderita.² Goguen melaporkan bahwa disfagia mengalami penyembuhan perlahan tapi hanya parsial dalam 6–12 bulan setelah kemoradiasi pada keganasan stadium lanjut. Gejala yang lebih berat membutuhkan waktu lebih lama untuk pulih.⁹ Salah satu penelitian pada penderita dengan keganasan nasofaring menunjukkan bahwa satu tahun pasca kemoradiasi beberapa penderita mengalami perbaikan dalam keterbatasan asupan, tapi belum diketahui variabel faktor risiko perubahan tersebut. Penelitian tersebut menyatakan bahwa 20% penderita kembali ke pola makan mendekati normal, sekitar 50% dapat menelan setidaknya diet lunak, sementara 4% tetap *non per os*, namun terjadi peningkatan fungsi setelah minimal 3 tahun pasca radiasi.²⁷ Disfagia dan aspirasi akibat kemoradiasi dapat terjadi atau memburuk lebih dari 1 tahun setelah pengobatan. Hal ini mungkin karena jejas dan fibrosis pada submukosa pembuluh darah dan saraf (sensorik dan motorik). Proses menelan dapat semakin memburuk hingga setelah satu tahun pasca kemoradiasi karena terjadi proses fibrotisasi yang terus menerus dan sebagian kecil mengalami disfungsi laring. Fibrosis, atrofi dan edema yang terus menerus terjadi akan mempengaruhi gerakan dan koordinasi menelan secara signifikan.¹⁷

Masalah lain yang dapat mempengaruhi derajat keparahan disfagia antara lain seperti berkurangnya kontraktilitas peristaltik faring, striktur total atau parsial atau abnormalitas lumen esofagus dan hiatus esofagus, berkurangnya kemampuan retraksi lidah bagian posterior, penutupan hiatus laring yang inkomplit atau tertunda, gangguan elevasi os hyoid–laring, dan adanya gangguan inversi epiglottis.²⁷

Hasil derajat disfagia ringan pada jenis kemoterapi berbasis cisplatin sebanyak 42 (87,5%) dan derajat disfagia ringan pada jenis kemoterapi berbasis non cisplatin sebanyak 6 (12,5%). Derajat disfagia berat pada jenis kemoterapi berbasis cisplatin sebanyak 5 (71,4%) dan derajat disfagia berat pada jenis kemoterapi berbasis non cisplatin sebanyak 2 (28,6%). Uji *Chi-Square* menunjukkan bahwa jenis kemoterapi tidak berhubungan dengan derajat disfagia orofaringeal ($p = 0,267$).

Patterson menyatakan bahwa secara teoritis, jenis terapi akan mempengaruhi kejadian disfagia akibat kemoradiasi.²⁸ Metaanalisis Machtay menunjukkan

bahwa pemberian kemoterapi bersama dengan terapi radiasi pada tumor kepala leher meningkatkan kemungkinan terjadinya disfagia akibat terapi.¹⁰ Otty melaporkan bahwa kemoterapi dengan cisplatin berpotensi menimbulkan toksisitas berupa disfagia berat pada 12,9% penderita dimana kejadian toksisitas tersebut tidak berbeda bermakna pada penderita yang diberikan cisplatin mingguan ataupun terus menerus. Patofisiologi terjadinya toksisitas ini diduga berkaitan dengan inhibisi pada jalur TGF- β pada penggunaan obat sitotoksik tersebut.²⁹ Eisbruch juga menyatakan bahwa penambahan kemoterapi pada pasien yang mendapatkan terapi radiasi akan memperbesar risiko terjadinya mukositis dan disfagia, dimana sebagian besar regimen yang dilaporkan memperburuk keadaan disfagia adalah regimen yang mengandung cisplatin.³⁰ Hasil penelitian ini menguatkan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Hutcheson. Hutcheson melaporkan hasil penelitiannya bahwa jenis kemoterapi tidak terbukti memperburuk keadaan disfagia pasca radioterapi.³¹

Modalitas terapi hubungannya dengan derajat disfagia orofaringeal pada KNF pasca kemoradiasi sampai saat ini belum jelas. Radiasi merupakan terapi utama karsinoma sel skuamosa, penambahan radiasi dengan kemoterapi dapat memberikan respon yang lebih baik terutama untuk KNF stadium lanjut. Penambahan kemoterapi dapat meningkatkan *survival rate* sekitar 35–40% dibandingkan terapi standar radiasi eksternal. Penambahan kemoterapi juga menunjukkan peningkatan hasil *overall failure-free rate* dan *progression-free survival* selama 5 tahun, yang signifikan dibandingkan pemberian radioterapi saja.²⁷ *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* merekomendasikan penggunaan kemoradiasi dengan kemoterapi yang berbasis cisplatin jika tidak ada kontraindikasi obat.¹³ Kemoradiasi dengan kemoterapi yang berbasis cisplatin dianjurkan karena selain bersifat sitotoksik pada sel neoplasma juga sebagai *radiation sensitizer*.¹⁴

Metaanalisis Machtay menunjukkan bahwa pemberian kemoterapi bersama dengan terapi radiasi pada tumor kepala leher meningkatkan kemungkinan terjadinya disfagia akibat terapi.¹⁰ Eisbruch juga menyatakan bahwa penambahan kemoterapi pada pasien yang mendapatkan terapi radiasi akan memperbesar risiko terjadinya mukositis dan memperburuk keadaan disfagia.³⁰

Sebagian besar subjek penelitian ini 47 (85,5%) mendapatkan jenis kemoterapi berbasis cisplatin, berupa kombinasi cisplatin - 5 fluorouracil atau paclitaxel - cisplatin. Modalitas terapi pada subjek yang didapatkan, yakni kemoterapi dilanjutkan radiasi dan kemoterapi dilanjutkan radiasi kemudian diberikan kemoterapi kembali. Pada modalitas kemoterapi-radiasi didapatkan jumlah lebih banyak yakni 35 (63,6%).

Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian

yang telah dilakukan sebelumnya dimana derajat disfagia ringan pada modalitas kemoterapi - radiasi sebanyak 29 (60,4%) dan derajat disfagia ringan pada modalitas kemoterapi - radiasi - kemoterapi sebanyak 19 (39,6%). Derajat disfagia berat pada modalitas kemoterapi - radiasi sebanyak 6 (85,7%) dan derajat disfagia berat pada modalitas kemoterapi - radiasi - kemoterapi sebanyak 1 (14,3%). Uji *Chi-Square* menunjukkan bahwa modalitas terapi tidak berhubungan dengan derajat disfagia orofaringeal ($p=0,402$).

Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan penelitian ini adalah desain penelitian dalam menganalisis lama waktu pasca kemoradiasi, jenis kemoterapi, dan modalitas terapi hubungannya dengan derajat disfagia orofaringeal pada KNF pasca kemoradiasi diambil dalam satu waktu, sehingga kurang dapat menggambarkan onset disfagia dan derajat disfagia orofaringeal yang terjadi dari waktu ke waktu. Keterbatasan lain adalah penelitian ini menggunakan instrumen pemeriksaan GUSS dalam penilaian disfagia dan derajat disfagia orofaringeal yang dimana instrumen pemeriksaan ini bersifat subjektif, sehingga hasil penilaian dapat berbeda pada setiap penilai.

SIMPULAN

Sebagian besar pasien dengan KNF yang mendapatkan kemoradiasi terjadi disfagia derajat ringan. Lama waktu pasca kemoradiasi tidak berhubungan dengan derajat disfagia orofaringeal pada KNF. Jenis kemoterapi dan modalitas terapi tidak berhubungan dengan derajat disfagia orofaringeal pada KNF.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai lama waktu pasca kemoradiasi, jenis kemoterapi, dan modalitas terapi hubungannya dengan derajat disfagia orofaringeal pada KNF pasca kemoradiasi dengan desain prospektif, serta perlu dilakukan penelitian lebih lanjut menggunakan instrumen pemeriksaan *Flexible Endoscopic Evaluation of Swallowing* yang hasil penilaiannya lebih objektif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Smith LJ. Upper digestive tract anatomy and physiology. In: Johnson J, Rosen C, editors. *Bailey's head and neck surgery - otolaryngology*. Fifth ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 817–24.
2. Nguyen NP, Frank C, Moltz CC, Vos P, Smith HJ, Karlsson U, et al. Impact of dysphagia on quality of life after treatment of head and neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2005;61(3):772–8.
3. Logemann JA, Rademaker AW, Pauloski BR, Lazarus CL, Mittal BB, Brockstein B, et al. Site of disease and treatment protocol as correlates of swallowing function in patients with head and neck cancer treated with chemoradiation. *Head and Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and*

- Neck. 2006;28(1):64–73.
4. Koiwai K, Shikama N, Sasaki S, Shinoda A, Kadoya M. Risk factors for severe dysphagia after concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancers. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2009;39(7):413–7.
 5. Patterson JM, Hildreth A, McColl E, Carding PN, Hamilton D, Wilson JA. The clinical application of the 100 mL water swallow test in head and neck cancer. *Oral oncology*. 2011;47(3):180–4.
 6. Trapl M, Enderle P, Nowotny M, Teuschl Y, Matz K, Dachenhausen A, *et al.* Dysphagia bedside screening for acute stroke patients: the Gugging Swallowing Screen (GUSS). *Stroke*. 2007;38(11):2948–52.
 7. Warnecke T, Im S, Kaiser C, Hamacher C, Oelenberg S, Dziewas R. Aspiration and dysphagia screening in acute stroke the Gugging Swallowing Screen (GUSS) revisited. *European Journal of Neurology*. 2017;24(4):594–601.
 8. Nguyen N, Moltz C, Frank C, Vos P, Smith H, Karlsson U, *et al.* Dysphagia following chemoradiation for locally advanced head and neck cancer. *Annals of Oncology*. 2004;15(3):383–8.
 9. Goguen LA, Posner MR, Norris CM, Tishler RB, Wirth LJ, Annino DJ, *et al.* Dysphagia after sequential chemoradiation therapy for advanced head and neck cancer. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2006;134(6):916–22.
 10. Machtay M, Moughan J, Trotti A, Garden AS, Weber RS, Cooper JS, *et al.* Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(21):3582.
 11. Chang YC, Chen SY, Lui LT, Wang TG, Wang TC, Hsiao TY, *et al.* Dysphagia in patients with nasopharyngeal cancer after radiation therapy: a videofluoroscopic swallowing study. *Dysphagia*. 2003;18(2):135–43.
 12. Langendijk J, Leemans CR, Buter J, Berkhof J, Slotman B. The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of the published literature. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(22):4604–12.
 13. Adelstein D, Gillison ML, Pfister DG, Spencer S, Adkins D, Brizel DM, *et al.* NCCN guidelines insights: head and neck cancers, version 2.2017. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2017;15(6):761–70.
 14. Tse K, Wong H, Au E, Ma K. Chemotherapy for primary treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: update on meta-analyses and phase III trials. *Journal-Hong Kong College of Radiologists*. 2005;8(2):93.
 15. Wiliyanto O. Insidensi kanker kepala leher berdasarkan diagnosis patologi anatomi di RS DR Kariadi Semarang periode 1 Januari 2001–31 Desember 2005: Faculty of Medicine; 2006.
 16. Johnson S, Corsten M, McDonald J, Chun J. Socio-economic factors and stage at presentation of head and neck cancer patients in Ottawa, Canada: A logistic regression analysis. *Oral oncology*. 2010;46(5):366–8.
 17. Teguh DN, Levendag PC, Noever I, van Rooij P, Voet P, van der Est H, *et al.* Treatment techniques and site considerations regarding dysphagia-related quality of life in cancer of the oropharynx and nasopharynx. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2008;72(4):1119–27.
 18. Wilson JA, Carding PN, Patterson JM. Dysphagia after nonsurgical head and neck cancer treatment: patients' perspectives. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2011;145(5):767–71.
 19. Kaur P, Pannu A, Singh S. Assessment of swallowing and neck dysfunction post radiotherapy/chemo-radiotherapy in head and neck cancer patients. *Biom Biostat Int J*. 2016;3(3):00066.
 20. Nguyen NP, Vos P, Molzt C, Frank C, Millar C, Smith H *et al.* Analysis of the factors influencing dysphagia severity upon diagnosis of head neck cancer. *The British Journal of Radiology*. 2008;81(969):706–10
 21. Nguyen NP, Sallah S, Karlsson U, Antoine JE. Combined chemotherapy and radiation therapy for head and neck malignancies: quality of life issues. *Cancer*. 2002;94(4):1131–41.
 22. Kartikawati H. Preparat anti jamur dalam pencegahan mukositis oral akibat efek samping radioterapi pada pasien keganasan kepala leher. *Media Medika Indonesiana*. 2011;45(3):163–8.
 23. King SN, Dunlap NE, Tennant PA, Pitts T. Pathophysiology of radiation-induced dysphagia in head and neck cancer. *Dysphagia*. 2016;31(3):339–51.
 24. Logemann JA, Pauloski BR, Rademaker AW, Lazarus CL, Gaziano J, Stachowiak L, *et al.* Swallowing disorders in the first year after radiation and chemoradiation. *Head and Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*. 2008;30(2):148–58.
 25. Fitriatuzzakiyyah N, Sinuraya RK, Puspitasari IM, Farmakologi D, Farmasi F. Terapi kanker dengan radiasi: konsep dasar radioterapi dan perkembangannya di Indonesia. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*. 2017;6(4):311–20.
 26. Surjadi N, Amtha R. Radiotherapy reduced salivary flow rate and might induced *C. albicans* infection. *Journal of Dentistry Indonesia*. 2013;19(1):14–9.
 27. Gaziano JE. Evaluation and management of oropharyngeal dysphagia in head and neck cancer. *Cancer control*. 2002;9(5):400–9.
 28. Patterson JM, Owen S. Dysphagia following radical chemoradiotherapy treatment for HNSCC. *The Otorhinolaryngologist*. 2013;6(2):104–10.
 29. Otty Z, Skinner MB, Dass J, Collins M, Mooi J, Thuraisingam K, *et al.* Efficacy and tolerability of weekly low dose cisplatin concurrent with radiotherapy in head and neck cancer patients. *Asia Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2011;7(3):287–92.
 30. Eisbruch A, Lyden T, Bradford CR, Dawson LA, Haxer MJ, Miller AE, *et al.* Objective assessment of swallowing dysfunction and aspiration after radiation concurrent with chemotherapy for head and neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2002;53(1):23–8.
 31. Hutcheson KA, Lewin JS, Holsinger FC, Steinhaus G, Lisec A, Barringer DA, *et al.* Long term functional and survival outcomes after induction chemotherapy and risk based definitive therapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head and Neck*. 2014;36(4):474–80.



Original Article

The Effect of Topical DLBS 1425 on Tissue Plasminogen Activator (tPA) Expression in Trabecular Meshwork of Wistar Rats

Utami Widijanto^{1,2}, Trilaksana Nugroho^{1,2}, Maharani Cahyono^{1,2}

¹Department of Ophthalmology, Diponegoro University/Dr. Kariadi Hospital, Semarang

²JEC–CANDI@SEMARANG Eye Hospital, Semarang

Abstract

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i1.553>

Accepted: June, 11th, 2020

Approved: July, 03rd, 2020

Author Affiliation:

Department of Ophthalmology,
Diponegoro University/Dr. Kariadi Hospital,
Semarang

Author Correspondence:

Utami Widijanto
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

Email Address:

utami.widijanto@gmail.com

Background : *Tissue plasminogen activator* (tPA) in the *trabecular meshwork* (TM) is a serine protease that important to maintain the aqueous outflow resistance by activating the *matrix metalloproteinase* (MMP). It can cause a degradation of the extracellular matrix, which can maintain the normal flow of *aqueous humor*. However, the use of anti-inflammatory drugs has been shown to reduce the expression of tPA, leading to an increase in the outflow resistance. Therefore, we propose the use of DLBS 1425, an extract of *Phaleria macrocarpa* which has been proven to have anti-inflammatory effects. This study aims to determine the expression of tPA in Wistar rats' TM.

Methods : An experimental laboratory study with *post-test only randomized controlled group design* was performed. Twenty-two Wistar rats were divided into two groups, the control and the experimental. The experimental group was given topical DLBS 1425 at a dose of 6 times / day, for 4 weeks. The control group was given drops of Hyalub Minidose® 6 times / day, for 4 weeks. tPA expression on TM was examined by immunohistochemical staining. Data were collected and processed using the *SPSS 15.0* for Windows.

Results : The mean tPA expression in TM with Allred scores in the experimental group (0.18 ± 0.60) was significantly lower ($p < 0.001$) than the control group (6.27 ± 0.91).

Conclusion : Topical DLBS 1425 suppresses the expression of tPA on the trabecular meshwork of Wistar rats.

Keywords : *tissue plasminogen activator*, trabecular meshwork, DLBS 1425, *Phaleria macrocarpa*

INTRODUCTION

Trabecular meshwork (TM) cells have a role in maintaining the outflow channel patency of *aquos humor*. Tissue plasminogen activator (tPA) is a serine protease encoded by the PLAT gene, synthesized by vascular endothelial cells and in the uvea microvasculature, corneal endothelium, corneal epithelium, and trabecular meshwork found in the eye. TM cells are the first normal cells known to have tPA activity that is more dominant than its inhibitors.¹⁻³ In TM, tPA has a role to maintain the outflow resistance by changing the plasminogen into plasmin. Plasmin plays a role in activating the pro matrix metalloproteinase (pro-MMP) into a matrix metalloproteinase (MMP), which will cause a degradation of the extracellular matrix so it can maintain the normal flow of *aquos humor*.

A decrease in the expression of tPA can cause the accumulation of extracellular matrix that can clog the trabecular meshwork and causes an increase in the resistance of *aquos humor* outflow.^{4,5} This can be caused by anti-inflammatory drugs such as steroids. Ultimately, an increase in the outflow resistance will cause an increase in the intraocular pressure. tPA activity is controlled by endogenous inhibitors, namely the *plasminogen activator inhibitor 1* (PAI-1). An increase in PAI-1 can occur in response to various inflammatory cytokines such as IL-1, IL-6, TNF α , and TGF β which are known factors that can induce a decrease in the outflow facilities. tPA activity is also influenced by several factors such as thrombin, fibroblasts, mastocyte cells and VEGF.^{4,6-8}

DLBS (*Dexa Laboratories of Biomolecular Science*) 1425 is a standardized bioactive fraction of the flesh of Mahkota Dewa fruit (*Phaleria macrocarpa*) which has anti-proliferative, anti-inflammatory, and anti-angiogenic effects. Research conducted by Hutama (2016) with various concentrations of DLBS 1425 concluded that a topical concentration of 1×10^1 mg / dl of DLBS 1425 could decrease the expression of COX-2 cornea in Wistar rats after base trauma. The result was proven to be statistically significant and had proven the potential of DLBS 1425 as a topical anti-inflammatory.⁹ Moreover, the same research was conducted by Ermawati (2017) and achieved a similar result.¹⁰ Therefore, it is concluded that topical DLBS 1425 has an anti-inflammatory potential. However, up until recently, there is no study available on the side effects of DLBS 1425 to the variables. Therefore, this study is aimed to observe the effect of topical DLBS 1425 on tPA expression in the trabecular meshwork of Wistar rats.

METHODS

This study is a laboratory experimental study with a randomized controlled-group post-test only design using Wistar rats, which are given 1×10^1 mg / ml topical

DLBS 1425. The output of this study is the changes in tPA expression in the Wistar rats' trabecular meshwork. The manufacture process of topical DLBS 1425 is done by adding a DLBS 1425 capsule, 150 mg into the eye drops Hyalub Minidose ® 5 ml, the concentration being 1 ml (30 mg). Then, it is diluted again with Hyalub Minidose 3 times, the concentration being 1 ml (10 mg). This study used 22 male Wistar rats, aged 2-3 months, weighing 200-300 grams, appeared active during the adaptation period, and no anatomic abnormalities in the eyes were seen. Rats that were sick (inactive), dead, and had eye disease were excluded from the sample.

A total of 22 rat eyes complying to the sample criteria were acclimatized in the same place and environment, given the same standard feed ad libitum for one week. Then they were carried out randomly and divided into 2 groups, namely the control group and experimental group. Hyalub Minidose® drop was given 6 times/day for 4 weeks in the right eye of Wistar rats in the control group and DLBS 1425 drop 6 times/day for 4 weeks in the right eye of Wistar rats in the experimental group. Euthanasia was carried out using gas ether and cervical dislocation, bulbi enucleation and trabecular meshwork of the tissue extraction. Immunohistochemical staining was performed in all samples and the assessment of tPA expression on trabecular meshwork was done by Anatomical Pathology specialists. The result of tPA smear on cell cytoplasm is positive if there was a dark staining at 400 times magnification with five different visual fields. The average number of cells expressing tPA per field of view was calculated semi-quantitatively and the proportion of specific staining was calculated using Allred scoring that was conducted at the Experimental Animal Laboratory of the Faculty of Medicine, Diponegoro University, Semarang and the Accurate Pathological Anatomy Laboratory, Semarang in August-October 2018. Observations were made in 5 fields of view. Then, the number of immunoreactive cells painted in dark stain on the cell membrane was counted.

Allred score is a summation of the proportion and intensity scale of the immunoeexpression with a total value in the range of 0-8. The numerical value for overall intensity [intensity score (IS)] is based on a 4 point system: 0, 1, 2, and 3 (for none, light, medium, or dark staining). The numerical value for percent stained [proportion score (PS)] is determined by a geometric rather than linear division; no stain = 0; $\leq 1/100$ cells stained = 1; $\leq 1/10$ cells stained = 2; $\leq 1/3$ cells stained = 3; $\leq 2/3$ cells stained = 4; all cells stained = 5. The total value of the two results obtained by Allred score indicates the effect of the expression of the tPA, with the criteria 0-1 indicates no effect, 2-3 indicates small effects (20%), 4-6 indicates moderate effects (50%), 7-8 indicates large effects (75%). The actual color intensity for the Allred score can be seen in Figure 1.¹¹ Data was collected and processed using the

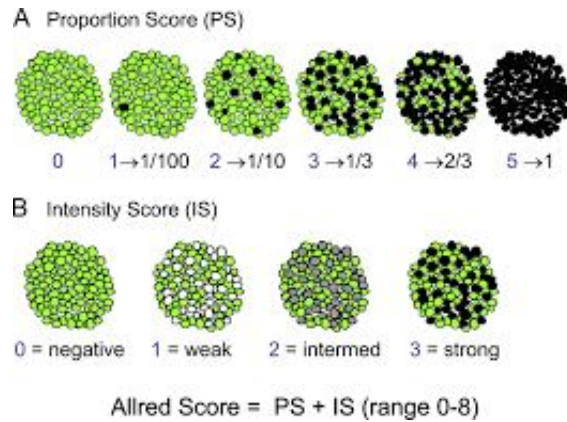


Figure 1. The methodology for calculation of the Allred score. The green color identifies unstained cells, whereas the gray, dark gray, and black colors identify cells stained to different intensities. (A) Series in which the stain intensity is constant (at maximum), and the proportion of stained cells increases from left to right. (B) Series in which the proportion of stained cells is constant (at 1/3), and the stain intensity increases from left to right (from none to maximum).¹¹

TABEL 1

Characteristics of expression of tPA in trabecular meshwork wistar rats in the control and experimental groups

Groups	Control	Experimental	Total
N	11	11	22
Mean	6.27	.18	3.23
SD	.905	.603	3.206
Median	7.00	.00	3.50
Min	5	0	0
Max	7	2	7

SD: standard deviation; N: normal; Min: minimal; Max: maximal

Statistical Program for Social Sciences (SPSS) 15.0 for Windows program. Management and treatment of experimental animals has been approved by the Health Research Ethics Commission of the Faculty of Medicine with No.108/EC/H/FK-RSDK/IX/2018, Diponegoro University, Semarang.

RESULTS

The aim of this study is to determine the presence and/or the absence of the effect of DLBS 1425 1×10^1 mg / ml concentration on the expression of *tissue plasminogen activator* (tPA) on the trabecular meshwork of Wistar rat. Characteristics of the expression of tPA is depicted in Table 1.

As seen in Table 1 and Figure 2, it is found that there are some differences in tPA expression in the experimental group compared to the control group. The average of tPA expression in the experimental group was lower than in the control group.

Figure 3 shows a darker color in TM on control

group compared with experimental group in Figure 4. The dark color indicates a tPA expression in immunohistochemistry examination on TM control group.

The normality of data distribution was tested using the Shapiro–Wilk test. Data is indicated as normal if $p > 0.05$, while $p < 0.05$ indicate an abnormally distributed data. Table 2 shows the normality test in the control and experimental groups which both obtained that the data were not normally distributed with a value of $p < 0.05$.

tPA expression in the control group had a significant difference compared to the experimental group, using the Mann Whitney test ($p < 0.001$). The difference in the expression of tPA on the trabecular meshwork of Wistar rat can be seen in Table 3.

DISCUSSION

This study compares the effect of topical DLBS 1425 suppression on the expression of tPA on the trabecular meshwork of Wistar rats in the control group and experimental group. There is a statistically significant

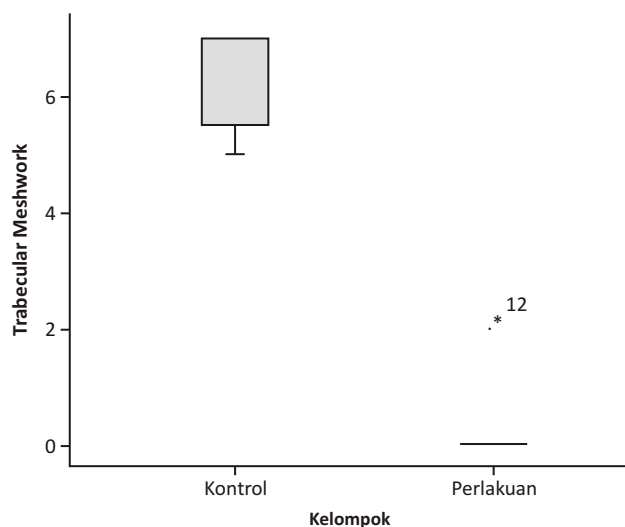


Figure 2. Box plot of the expression of tPA in trabecular meshwork of Wistar rats in the control and experimental groups

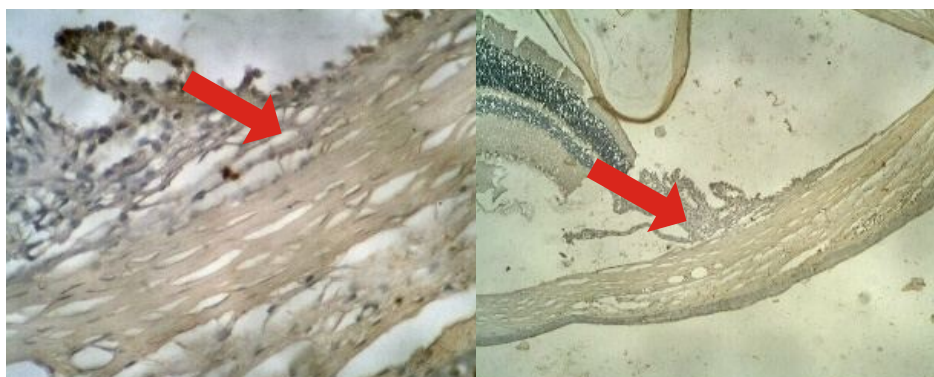


Figure 3. IHC tPA on TM control group

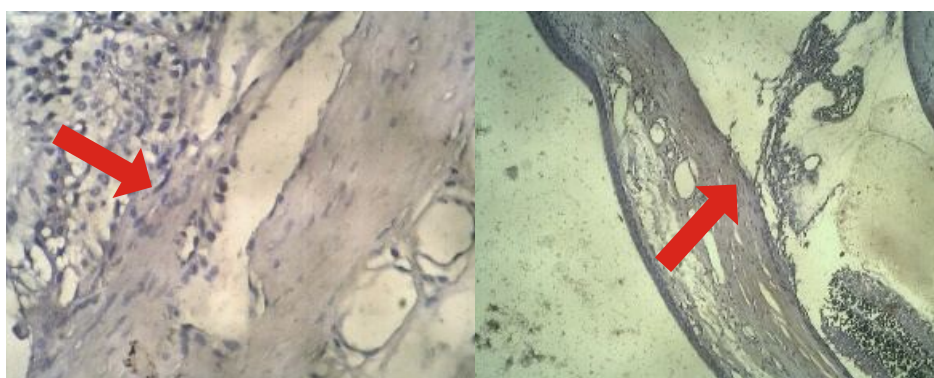


Figure 4. IHC tPA on TM experimental group

difference in tPA expression between both group with a value of $p < 0.001$. Studies regarding the effect of topical preparations of DLBS 1425 for the eye have not been found, but the results of this study indicates that DLBS 1425 has the potential to penetrate the intraocular.

tPA is a serine protease that plays a role in the fibrinolytic system. In an inflammatory condition it is known that pro-inflammatory cytokines such as IL-6 and TNF- α will be released. The increase of IL-6 and TNF- α can cause an increase in fibrinogen and other

TABEL 2
Descriptive and normality of data

Groups	Control	Experimental
Mean \pm SD	6.27 \pm 0.91	0.18 \pm 0.60
Median (min – max)	7 (5 – 7)	0 (0 – 2)
$p^{\text{¥}}$	0.001	0.000

Note : * Normally distributed ($p > 0.05$); ¥ Shapiro–Wilk

TABEL 3
Differences in the expression of tPA on trabecular meshwork of wistar rats in the control and experimental groups

Groups	Control	Experimental
Median (min – max)	7 (5 – 7)	0 (0 – 2)
p^{\ddagger}	<0.001*	

Note:* Significant ($p < 0.05$); ‡ Mann Whitney

inflammatory mediators which ultimately cause an increase in PAI-1 and tPA expression.⁷ DLBS 1425 topical has a phalerin content which is an extract from pericarp and mesocarp that has significant anti-inflammatory activity with inhibitory percentage of 63.4% and 69.5%. The anti-inflammatory effect can reduce the expression of IL-6 and TNF- α , causing a decrease in the expression of tPA, with the highest tPA activity is found when it binds with fibrin.^{12,13}

tPA can modulate the NF- κ B pathway through the expression of NF- κ B influenced by chemokines in macrophages. This is done via the interactions between membrane receptor Annexin2 with CD11b that was induced by macrophages. However, it can cause phosphorylation and degradation of I κ B, resulting in the release and nuclear translocation of p65/p50, DNA binding, and other gene-transcription. DLBS 1425 contains proliverenol, which is a bioactive fraction of Phaleria macrocarpa fruit. Proliverenol can reduce the expression of NF- κ B.¹⁴ Tjandrawinata (2014) assessed the hepatoprotective proliverenol activity by increasing cell resistance up to 53-69% and decreasing NF- κ B, TNF- α and caspase 8. A decrease in NF- κ B exposure will result in decreased tPA expression.¹⁵

Silymarin and flavonoids are the components of DLBS 1425 which have antioxidant effects by fighting free radicals and NO.¹² In a study conducted by Giannarelli (2007) in hypertensive and normotensive subjects it was found that hypertensive patients had endothelial dysfunction due to a decrease in nitric oxide (NO) availability and a decrease in tPA release. Moreover, in normotensive subjects, it is found that the normal tPA

activity is affects NO availability which plays a role in the fibrinolytic system and as anti-thrombotic.¹⁶ Therefore, an emphasis on nitric oxide is followed by a decrease in tPA expression.

Some studies showed a relationship between the plasminogen activator system and COX 2 with VEGF. These three factors are known to have an important role to be involved in tumor growth, tumor angiogenesis, tumor differentiation and in the metastatic process.^{17,18} Phalerin content in DLBS 1425 has the effect of suppressing VEGF expression so that it can act as anti-angiogenesis, anti-proliferative and induce apoptosis.¹² Mandarana's study (2016) showed that DLBS 1425 topical concentrations of 1×10^{-1} , 1×10^0 and 1×10^1 have an effect on the corneal VEGF expression of Wistar rats after base trauma. VEGF expression in the treatment group was lower than the control group, but it was not statistically significant.¹⁹ Therefore, an emphasis on VEGF expression also affects the decrease in tPA expression which plays a role in the plasminogen activator system.

This study shows the effect of the suppression of tPA expression in topical DLBS 1425 administration. This suppression can inhibit changes in plasminogen to plasmin so that it inhibits MMP activation resulting in the accumulation of debris which will increase outflow resistance. The increase in outflow resistance can cause an increase in intraocular pressure. The weakness of this study is that no intraocular pressure measurement after the treatment to prove that the effect of suppression of tPA expression on trabecular meshwork can be clinically influential. Moreover, there is no comparison of the effect of tPA suppression after topical DLBS 1425 treatment

with standard anti-inflammatory drugs on intraocular tissue.

CONCLUSION

Topical DLBS 1425 has a significant suppressive effect on tPA expression on TM of Wistar rats given DLBS 1425 topically compared to the controls that may cause increase outflow resistance. For future research, a measurement of intraocular pressure after DLBS-1425 treatment is necessary to prove that the effect of suppression of tPA expression on TM can be clinically influential. Significant differences between the tPA expression of the control and treatment groups show that DLBS 1425 has the potential for penetration into the intraocular tissue, so other studies need to be conducted that can prove the potential effect of DLBS 1425 on intraocular tissue other than TM. Study comparing the effects of tPA suppression between topical DLBS 1425 with standard anti-inflammatory drugs in intraocular tissue also need to be carried out.

REFERENCES

- Shuman MA, Polansky JR, Merkel C, Alvarado J. Tissue Plasminogen Activator in Cultured Human Trabecular Meshwork Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;29:401-5.
- Smalley DM, Fitzgerald JE, Taylor DM, Cone RE, O'Rourke J. Tissue Plasminogen Activator Activity in Human Aqueous Humor. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35:48-53.
- Wang Y, Taylor DM, Smalley DM, Cone RE, O'Rourke J. Increased Basal Levels of Free Plasminogen Activator Activity Found in Human Aqueous Humor. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35:3561-66.
- Kumar S, Shah S, Tang HM, Smith M, Borrás T, Danias J. Tissue Plasminogen Activator in Trabecular Meshwork Attenuates Steroid Induced Outflow Resistance in Mice. *PLoS ONE.* 2013;8(8):e72447.
- Gerometta. Reduction of Steroid-Induced Intraocular Pressure Elevation in Sheep by Tissue Plasminogen Activator. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:7903-9.
- Dan JD, Belyea D, Gertner G, Leshen I, Lusky M, Miskin R. Plasminogen Activator Inhibitor-1 in The Aqueous Humor of Patients With and Without Glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:220-4.
- Cesari M, Pahor M, Incaizi RA. Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1): A Key Factor Linking Fibrinolysis and Age Related Subclinical and Clinical Conditions. *Cardiovasc ther.* 2010;28(5):e72-e91.
- Kresno SB, editor. *Ilmu Dasar Onkologi.* 3rd ed. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2012.
- Hutama, S. Efek DLBS 1425 Topikal Berbagai Konsentrasi Terhadap Ekspresi COX -2 Kornea Tikus Wistar Pasca Trauma Basa [Dissertastion]. Semarang: Diponegoro University; 2016.
- Ermawati S. Efektifitas DLBS 1425 Topikal Terhadap Ekspresi COX -2 Pada Kornea tikus Wistar Pasca Trauma Basa [Dissertastion]. Semarang: Diponegoro University; 2017.
- Choudhury KR, Yagle KJ, Swanson PE, Krohn KA, Rajendran JG. A Robust Automated Measure of Average Antibody Staining In Immunohistochemistry Images. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry.* 2010;58(2):95-107.
- Easmin S, Sarker ZI, Ferdos S, Shamsudin SH, Yunus KB, Uddin MS, *et al.* Biocative Compounds and Advanced Processing Technology: *Phaleria macrocarpa* (sheff.) Boerl, a Review. *J Chem Technol Biotechnology.* 2015;90(6):981-91.
- Othman S, Sarker S, Nahar L, Basar N. The Ethnomedicinal, Phytochemical and Pharmacological Properties of *Phaleria macrocarpa* (Scheff). Boerl. *Tang Humanitas Medicine.* 2014;4(4):e22.1-2.
- Lin L, Wu C, Hu K. Tissue Plasminogen Activator Activates NF-κB Through a Pathway Involving Annexin A2/CD11b and Integrin-Linked Kinase. University of Pittsburgh School of Medicine; Pennsylvania. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(8):1329-38.
- Tjandrawinata, RR, Arifin PZ, Tandrasasmita OM, Rahmi D, Aripin A. DLBS 1425, a *Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl. *Extract confers anti proliferative and proapoptosis effects via eicosanoid pathway.* *Journal of Experimental Therapeutics and Oncology.* 2010;8:187-201.
- Giannarelli C, Negri F, Virdis A, Ghiadoni L, Cipriano A, Magagna A, *et al.* Nitric Oxide Modulates Tissue Plasminogen Activator Release in Normotensive Subjects and Hypertensive Patients. University of Pisa; Italy. *American Heart Association.* 2007;49:878-84.
- Baker EA, Bergin FG, Leaper. Plasminogen Activator System, Vascular Endothelial Growth Factor, and Colorectal Cancer Progression. North Tees General Hospital; UK. *J Clin Pathology.* 2000;53:307-12.
- Nakamoto R, Uetake H, Iida S, Kolev Y, Soumaoro T, Takagi Y, *et al.* Correlation Between Cyclooxygenase-2 Expression and Angiogenic Factors in Primary Tumors and Liver Metastases in Colorectal Cancer. Tokto Medical and Dental University; Japan. *Jpn J Clinical Oncology.* 2007;37(9):679-685.
- Mandarana M. Efek DLBS 1425 Topikal Berbagai Konsentrasi Terhadap Ekspresi VEGF Kornea Tikus Wistar Pasca Trauma Basa [Dissertastion]. Semarang: Diponegoro University; 2016



Original Article

Perbedaan Skor BDI II (*Beck depression Inventori*) pada siswi dengan PMDD (*Premenstrual Dysphoric Disorder*) dan non PMDD

Dina Wimala, Titis Hadiati

Program Studi Ilmu Psikiatri Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i1.486>

Diajukan: 02 Juli 2020
Diterima: 10 Desember 2020

Afiliasi Penulis:
Program Studi Ilmu Psikiatri Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro

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

E-mail:
dinawimala@gmail.com

Latar belakang : Gangguan menstruasi dapat terjadi pada 90% wanita dan 5–8% nya mengalami gangguan parah yaitu PMDD. 32% remaja perempuan usia 15–19 tahun dimana diagnosis depresi pada remaja lebih sering terlewatkan dibandingkan pada orang dewasa. PMDD dan depresi menyebabkan keluhan psikologis dan berdampak pada kualitas hidup seseorang, karena adanya emosi yang tidak terkontrol, terutama bila terjadi pada remaja. Deteksi PMDD dan depresi pada remaja sering terlewatkan hal ini disebabkan karena gejala yang menonjol adalah lekas marah, reaktivitas suasana hati dan gejala fisik yang tidak dapat dijelaskan sebabnya. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan skor BDI-II pada siswi dengan PMDD dan non PMDD

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif dengan rancangan belah lintang. Sampel adalah siswi SMK yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. PMDD dinilai dengan kuesioner SPAF (*Shortened Premenstrual Assessment Form*) dan depresi dinilai dengan BDI-II (*Beck Depression Inventory-II*). Analisa data menggunakan uji *Pearson Chi Square*, *Fisher's Exact* dan *Mann Whitney*.

Hasil : Penelitian ini diikuti oleh 135 responden, 60 (44,4%) responden PMDD dan 75 (55,6%) responden non PMDD dengan median skor BDI-II untuk kelompok PMDD adalah 19 (2–39) dan non PMDD 11 (0–33). Terdapat perbedaan skor BDI-II yang signifikan pada siswi dengan PMDD dan non PMDD dengan *p value* <0,001.

Simpulan : Terdapat perbedaan skor BDI-II yang bermakna pada siswi dengan PMDD dan non PMDD.

Kata kunci : BDI-II, PMDD, Siswi

Differences in BDI II (Beck depression Inventory) scores in female students with PMDD (Premenstrual Dysphoric Disorder) and non PMDD

Abstract

Background : Menstrual disorders can occur in 90% of women and 5-8% experience severe disorders, namely PMDD. 32% of adolescent girls aged 15–19 years where depression diagnosis in adolescents is missed more often than in adults. PMDD and depression cause psychological complaints and impact on a person's quality of life, due to uncontrolled emotions, especially if it occurs in adolescents. Detection of PMDD and depression in adolescents is often overlooked, this is because the prominent symptoms are irritability, reactivity in mood and physical symptoms that cannot be explained why. The objectives of this study was to find out the difference in BDI-II scores for female students with PMDD and non PMDD

Methods : This research is a quantitative study with a cross sectional design. The sample is vocational high school students who meet the inclusion and exclusion criteria. PMDD was assessed by the SPAF (Shortened Premenstrual Assessment Form) questionnaire and depression was assessed by BDI-II (Beck Depression Inventory-II). Data analysis used Pearson Chi Square, Fisher's Exact and Mann Whitney tests.

Results : This study was attended by 135 respondents, 60 (44.4%) respondents PMDD and 75 (55.6%) non-PMDD respondents with a median BDI-II score for the PMDD group were 19 (2–39) and non-PMDD 11 (0–33). There is a significant difference in BDI-II scores for students with PMDD and non PMDD with p values <0.001 .

Conclusion : There are significant differences in BDI-II scores between students with PMDD and non PMDD.

Keywords : BDI-II, PMDD, Student

PENDAHULUAN

Masa remaja merupakan masa transisi dari anak-anak ke dewasa, dimana salah satu hal penting yang terjadi pada masa remaja salah satunya adalah menstruasi. Sebanyak 70–90% wanita mengalami gangguan menstruasi selama masa reproduksinya, seperti gejala premenstrual yang merupakan kumpulan gejala psikologis dan fisik yang terjadi selama fase luteal menstruasi dan sembuh saat menstruasi terjadi.^{1,2} Sebagian wanita mengalami gejala premenstruasi yang parah yang disebut dengan *Premenstrual Dysphoric Disorder* (PMDD).^{3,4} Gejala PMDD terdiri dari gejala afektif (depresi, cemas) dan gejala fisik (nyeri payudara, nyeri sendi, nyeri otot, pembengkakan ekstrimitas).¹ Pada remaja gangguan depresi merupakan masalah kesehatan mental yang umum di seluruh dunia, dengan prevalensi 1 tahun diperkirakan 4–5% pada pertengahan hingga akhir masa remaja. Angka kejadian depresi di Indonesia berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Karl Peltzer pada tahun 2018 menunjukkan bahwa 21,8% penduduk Indonesia mengalami depresi, sedangkan untuk angka kejadian depresi berdasarkan usia adalah 32% untuk perempuan usia 15–19 tahun dimana diagnosis depresi pada remaja lebih sering terlewatkan dibandingkan pada orang dewasa, hal ini mungkin terjadi karena gejala yang menonjol pada remaja adalah lekas marah, reaktivitas suasana hati dan gejala fisik yang tidak dapat dijelaskan sebabnya dengan gejala yang berfluktuasi.^{5–7} PMDD dan depresi sangat berkaitan dimana seorang yang mengalami PMDD akan memiliki tingkat emosi yang lebih tinggi dengan kontrol emosi yang rendah. Kemarahan menjadi masalah yang penting, karena emosi yang tinggi dan tidak terkontrol dengan baik akan

mempersulit kehidupan seseorang. PMDD dan depresi yang terjadi pada remaja putri dapat memengaruhi fungsi fisik, nyeri pada tubuh, status kesehatan secara umum, fungsi sosial dan status emosional. Terganggunya fisik, emosi dan fungsi pada remaja tentunya akan mengganggu prestasi belajar mereka.^{8,9} *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II) adalah skala *self-rating* yang murah, cepat, dan paling sering digunakan untuk skrining depresi dan tingkat keparahan gejala depresi pada remaja (≥ 13 tahun) dan orang dewasa. BDI-II telah divalidasi pada subyek non psikiatri termasuk remaja. Kondisi PMDD pada remaja dapat menimbulkan masalah di kemudian hari, dimana penelitian mengatakan bahwa wanita dengan PMDD berisiko lebih besar untuk mengalami depresi di masa depan dibandingkan dengan wanita tanpa PMDD.^{10,11}

Terdapat perbedaan skor BDI-II pada siswi dengan PMDD dan non PMDD. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan skor BDI-II pada siswi dengan PMDD dan non PMDD.

METODE

Penelitian ini merupakan studi kuantitatif dengan pendekatan belah lintang dilakukan di SMK Mitra Karya Mandiri Brebes pada bulan Desember 2019, pengumpulan data dilakukan selama 1 bulan. Kriteria inklusi meliputi siswi yang sedang menstruasi dan bersedia mengikuti penelitian dengan mengisi *informed consent*. Kriteria eksklusi meliputi siswi yang merokok, mengonsumsi alkohol dan napza, mengonsumsi obat antipsikotik, anti depresan atau anti cemas, tidak mengumpulkan kuesioner.

Pengambilan sampel dengan teknik *purposive*

sampling sejumlah 135 responden, setiap responden mengisi *informed consent* dan kuisioner karakteristik umum, BDI-II dan sPAF. Data yang didapat berupa usia, jenjang kelas, BMI, usia menarche, riwayat ibu dengan premenstruasi sindrom, pekerjaan orang tua, penghasilan orang tua, skor BDI-II dan kriteria PMDD dan non PMDD (dari skors PAF).

Skor BDI-II merupakan nilai yang didapat dari total penjumlahan item item pada kuisioner BDI II yang menggambarkan kecenderungan depresi pada responden. Kuisioner ini terdiri dari 21 pertanyaan dan merupakan *self rating* dimana subyek mengisi sendiri kuisioner dengan skor 0–63.¹² PMDD merupakan gangguan siklus menstruasi pada remaja putri yang meliputi gejala afektif dan fisik yang dialami 5 hari sebelum menstruasi yang diskruining dengan menggunakan sPAF. *Shortened Premenstrual Assessment Form* (sPAF) merupakan skala pengukuran untuk menilai gejala premenstrual yang terdiri dari 10 pertanyaan dan mempunyai rentang skor 10–60. Skor

<27 adalah non PMDD, skor >28 adalah PMDD.¹²⁻¹⁴ Data dikumpulkan kemudian diolah dengan menggunakan SPSS, analisa data menggunakan uji *Pearson Chi Square*, *Fisher's Exact* dan *Mann Whitney* dengan batas kemaknaan $p < 0,05$ dan interval kepercayaan 95%. Penelitian ini juga sudah mendapatkan layak etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro nomor 510/EC/KEPK/FKUNDIP/XII/2019.

HASIL

Penelitian ini melibatkan 135 responden yang merupakan siswi SMK dengan rentang usia 14–18 tahun dengan rerata usia $15,35 \pm 0,71$ dan nilai tengah 15 tahun. 60 responden (44,4%) mengalami PMDD dan 75 (55,6%) responden tidak mengalami PMDD. Skor BDI-II pada responden pada rentang 0–39 dengan rerata skor $14,35 \pm 8,40$ dan nilai tengah 13. Data karakteristik dasar subyek penelitian dapat dilihat pada tabel 1.

TABEL 1
Karakter Demografi Responden

Variabel	F	%	Mean \pm SD	Median (min – max)
Umur			15,35 \pm 0,71	15 (14–18)
Kelas	10	69	51,1%	
	11	41	30,4%	
	12	25	18,5%	
TB			1,55 \pm 0,06	1,55 (1,35–1,69)
BB			47,01 \pm 7,71	46 (32–74)
BMI			19,46 \pm 2,98	18,82 (12,86–29,59)
Usia menarche			12,16 \pm 1,19	12 (9–15)
Ibu PMS	Ya	49	36,3	
	Tidak	86	63,7	
Pekerjaan Ayah	PNS	7	5,2	
	Bukan PNS	128	94,8	
Pekerjaan Ibu	PNS	4	3,0	
	Bukan PNS	131	97,0	
Status orang tua	Tidak lengkap	13	9,6	
	Lengkap	122	90,4	
Penghasilan	Di atas UMK	83	61,5	
	Di bawah UMK	52	38,5	
BDI			14,35 \pm 8,40	13 (0 –39)
PMDD	Ya	60	44,4	
	Tidak	75	55,6	

TABEL 2
Hasil Uji Analisis Bivariat Perbedaan Variabel dengan PMDD dan Skor BDI-II

Variabel	F	PMDD		p	BDI	p
		Ya	Tidak			
Umur		15 (14 –17)	15 (14–18)	0,855 [‡]		
Kelas						
10	69	32 (53,3%)	37 (49,3%)	0,698 [¥]	13 (1–39)	0,954
11	41	16 (26,7%)	25 (33,3%)		14,5 (0–31)	
12	25	12 (20%)	13 (17,3%)		14 (2–37)	
TB		1,55 (1,38–1,67)	1,55 (1,35–1,69)	0,863 [‡]		
BB		45 (35–72)	47 (32–74)	0,965 [‡]		
BMI		18,73 (14,02–29,59)	18,90 (12,86–28,91)	0,870 [‡]		
Usia menarche		12 (9–15)	12 (9–15)	0,459 [‡]		
Ibu PMS						
Ya	49	27 (45%)	22 (29,3%)	0,061 [¥]	14 (0–39)	0,265
Tidak	86	33 (55%)	53 (70,7%)		13 (0–37)	
Pekerjaan Ayah						
PNS	7	4 (6,67%)	3 (4%)	0,487 [£]	15 (1–30)	0,949
Bukan PNS	128	56 (93,3%)	72 (96%)		13 (0–39)	
Pekerjaan Ibu						
PNS	4	3 (5%)	1 (1,3%)	0,212 [£]	13 (6–19)	0,800
Bukan PNS	131	57 (95%)	74 (98,7%)		13 (0–39)	
Status orang tua						
Tidak lengkap	13	3 (5%)	10 (13,3%)	0,103 [¥]	12 (6–30)	0,961
Lengkap	122	57 (95%)	65 (86,7%)		13,5 (0–39)	
Penghasilan						
Di atas UMK	83	37 (61,6%)	46 (61,3%)	0,969 [¥]	13 (0–39)	0,971
Di bawah UMK	52	23 (38,4%)	29 (38,7%)		13 (0–37)	
BDI		19 (2–39)	11 (0–33)	<0,001 ^{**}		

Keterangan : * Signifikan ($p < 0,05$); ¥ Pearson Chi Square; £ Fisher's exact; ‡ Mann Whitney

Perbedaan antara variabel umur, BMI, usia menarche, riwayat ibu dengan PMS, pekerjaan ayah, pekerjaan ibu, status orang tua dan penghasilan orang tua dengan kelompok siswi PMDD dan tidak PMDD menunjukkan perbedaan tidak signifikan dengan $p\ value > 0,05$. Skor BDI II pada kelompok dengan PMDD dan tidak PMDD menunjukkan perbedaan signifikan dengan $p\ value < 0,05$. Perbedaan antara variabel riwayat ibu dengan PMS, pekerjaan ayah, pekerjaan ibu, status orang tua dan penghasilan orang tua dengan skor BDI II

menunjukkan perbedaan tidak signifikan dengan $p\ value > 0,05$, seperti terlihat pada tabel 2.

DISKUSI

Responden yang mengalami PMDD skor BDI-II mempunyai rentang skor 2–39 dengan nilai tengah 19. Skor BDI-II pada responden non PMDD yaitu pada rentang 0–33 dengan nilai tengah 11. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Nülüfer Erbil

TABEL 3
Uji korelasi variabel terhadap BDI-II

Variabel	BDI		Keterangan
	<i>p</i>	<i>r</i>	
Umur	0,937	0,007	Tidak signifikan
TB	0,372	-0,077	Tidak signifikan
BB	0,793	0,023	Tidak signifikan
BMI	0,910	0,010	Tidak signifikan
Usia menarche	0,186	-0,114	Tidak signifikan

(2017) dimana terdapat hubungan yang signifikan antara skor BDI-II dengan tingginya jumlah skor PMSS yang menunjukkan adanya PMDD. Penelitian yang dilakukan oleh Seyed Saeed Sadr pada mahasiswa kedokteran di Iran menemukan bahwa mahasiswa dengan sindrom premenstruasi dan PMDD mempunyai rata-rata tingkat depresi yang lebih tinggi dibandingkan dengan mahasiswa yang tidak mengalami PMDD. Hal ini sejalan dengan penelitian ini walaupun dilakukan pada anak SMK ternyata mempunyai hasil yang sejalan, sehingga kejadian PMDD akan berpengaruh pada perbedaan skor BDI-II. Kejadian depresi pada PMDD kemungkinan bisa terjadi karena adanya perubahan ratio estrogen selama siklus menstruasi menurunkan jumlah serotonin, sehingga menyebabkan timbulnya gejala depresi.¹⁵⁻¹⁸

Rentang usia pada penelitian ini adalah 14-18 tahun. Dari jumlah responden yang ada skor BDI-II yang lebih dari 16 (sedang) adalah 51 responden atau 37,7% dengan korelasi yang tidak signifikan (*p value* 0,937). Penelitian terdahulu melaporkan bahwa rentang presentase kejadian depresi sedang sampai berat pada remaja adalah 32-45,7%. Banyak faktor yang mempengaruhi terjadinya depresi pada remaja diantaranya adalah adanya riwayat keluarga yang mengalami gejala depresi dan faktor psikologis yang bisa disebabkan oleh karena adanya pajanan terhadap stress.^{7,19}

Sejumlah penelitian epidemiologi telah menunjukkan bahwa gangguan pramenstruasi (PMDD) dimulai selama masa remaja. Setidaknya 20% remaja mengalami gejala pramenstruasi sedang hingga berat dimana PMDD pada remaja biasanya sulit untuk di deteksi. Pada penelitian ini usia untuk kelompok PMDD dan non PMDD adalah sama yaitu untuk kelompok PMDD 15 (14-17) dan untuk kelompok non PMDD juga 15 tahun (14-18). Pada penelitian tidak menunjukkan hasil yang signifikan untuk kelompok PMDD dan non PMDD dengan *p value* 0,855, hal ini kemungkinan disebabkan karena rerata usia yang hampir sama diantara dua kelompok, hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Potter dengan *p value* 0,37.²⁰

BMI yang tinggi terkait dengan obesitas berhubungan dengan kejadian depresi pada remaja, hal ini bisa terjadi juga sebaliknya. Obesitas dapat menyebabkan depresi melalui stigma berat badan, harga diri yang buruk, dan/atau gangguan fungsional. Depresi juga dapat menyebabkan obesitas secara langsung melalui terjadinya gejala depresi (misalnya, nafsu makan meningkat, kurang tidur, kelesuan mengakibatkan penurunan pengeluaran kalori dan/atau berkurangnya energi untuk mendapatkan dan memasak makanan sehat). Pada penelitian ini korelasi antara BMI dan skor BDI-II tidak signifikan $p=0,910$, karena pada penelitian ini BMI responden ada pada rentang normal. Penelitian lain menyatakan bahwa PMDD lebih banyak terjadi pada wanita dengan BMI >30. Pada penelitian ini didapatkan BMI pada kelompok PMDD 18,73 kg/m² (14,02-9,59) dan non PMDD 18,90 kg/m² (12,86-28,91), dengan perbedaan yang tidak signifikan *p value* 0,870 ($p<0,05$). Pada penelitian ini median BMI baik untuk kelompok PMDD dan non PMDD ada pada rentang normal. Responden pada penelitian ini memiliki rentang BMI dalam kategori normal, sehingga tidak berpengaruh kepada kejadian PMDD.^{21,22}

Rata-rata usia menarche di Indonesia adalah pada usia 12-15 tahun. Pada penelitian ini tidak terdapat korelasi antara usia menarche dengan nilai BDI-II, *p value* 0,816 karena usia menarche pada penelitian ini masih dalam rentang normal yaitu 12 tahun. Hal ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Jane Madle dimana usia menarche yang lebih dini berhubungan dengan tingkat depresi yang lebih tinggi, seorang yang usia menarchenya pada usia 8 tahun mempunyai risiko untuk terjadinya depresi 25% lebih tinggi dibandingkan usia menarche rata-rata. Banyak faktor yang mempengaruhi usia menarche seperti faktor genetik, status gizi, aktivitas fisik. Perubahan hormon dan maturasi yang terjadi pada remaja juga dapat mengubah sensitivitas individu terhadap stressor yang dapat mempengaruhi system neuroendokrin. Pada penelitian ini juga didapatkan perbedaan yang tidak signifikan untuk kelompok PMDD dan non PMDD

dengan *p value* 0,459. Hasil ini tidak sesuai dengan penelitian yang dilakukan di Brazil bahwa usia menarche antara 7–10 tahun cenderung untuk mengalami gejala premenstruasi. Pada penelitian ini tidak signifikan karena usia menarche diantara kedua kelompok adalah sama.^{23,24}

Pada penelitian ini didapatkan responden dengan riwayat ibu PMS adalah 49 responden dengan nilai BDI-II 14 (0–39) dan ibu tidak PMS 86 dengan nilai BDI-II 13 (0–37) dan tidak perbedaan yang signifikan, *p value* 0,265. Hal ini kemungkinan dikarenakan terdapat faktor lain yang mempengaruhi nilai BDI-II seperti stres psikososial seperti masalah dengan pendidikan, masalah dengan teman sebaya. Penelitian Saudi Arabia melaporkan bahwa wanita dengan riwayat keluarga PMS/PMDD cenderung lebih sering mengalami gejala PMDD dibandingkan dengan wanita yang tidak mempunyai riwayat keluarga dengan PMDD. Hal ini tidak sejalan dengan hasil penelitian ini, dimana pada penelitian ini didapatkan ibu dengan riwayat PMS pada kelompok PMDD adalah 27 (45%) dan ibu tidak PMS 33 (55%) sedangkan untuk kelompok non PMDD ibu dengan PMS 22 (29,3%) dan tidak PMS 53 (70,7%) dengan hasil yang tidak signifikan yaitu *p value* 0,061 (*p value* <0,05). PMDD bisa terjadi tidak hanya karena adanya riwayat keluarga terutama ibu yang mengalami sindrom premenstruasi, faktor psikososial seperti stres, faktor budaya dan perbedaan dalam mengatasi gejala yang terjadi selama premenstruasi juga berpengaruh pada terjadinya PMDD. Selain itu penelitian menyebutkan bahwa faktor gaya hidup (kurang olahraga) dan faktor makanan juga berpengaruh pada terjadinya PMS/PMDD.^{25,26}

Pada penelitian ini skor BDI yang tinggi terdapat pada responden dengan pekerjaan ayah bukan PNS 13 (0–39) dibandingkan dengan pekerjaan ayah yang PNS 11,5 (1–23) dan untuk pekerjaan ibu skor BDI sama 13 baik pada pekerjaan ibu PNS maupun bukan PNS dan untuk responden dengan orang tua penghasil di atas UMK dan di bawah UMK, skor BDI sama di angka 13 hal ini sesuai dengan penelitian yang menyatakan bahwa terjadi peningkatan risiko depresi pada orang tua remaja dengan pekerja tidak terampil, pekerja non-manual menengah atau wiraswasta dibandingkan dengan orang tua dengan pendidikan tinggi dan pekerjaan non-manual yang tinggi. Status orang tua lengkap mempunyai skor BDI 13,5 (0–39) lebih tinggi dibandingkan responden yang status orang tuanya tidak lengkap 12 (6–30), hal ini tidak sesuai dengan sebuah penelitian di Swedia menyatakan bahwa peningkatan risiko gejala depresi ditemukan di antara remaja yang hidup hanya dengan satu orang tua akan memiliki peningkatan risiko depresi yang lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang hidup dengan orang tua yang lengkap. Penelitian yang dilakukan oleh Vardayan yang di Armenia menyatakan faktor risiko lain yang berkaitan dengan berkembangnya

depresi antara lain finansial orang tua, dan tidak puas dengan kondisi keluarga. kekerasan yang terjadi di dalam keluarga, komposisi keluarga, masalah-masalah yang terjadi pada saat remaja, dan rendahnya kohesivitas keluarga menjadi faktor yang dominan terjadinya depresi.^{26–28}

Keterbatasan penelitian ini menggunakan metode skrining retrospektif untuk mengetahui gejala PMDD, hal ini dikarenakan adanya keterbatasan waktu tidak dapat dilakukan penelitian secara retrospektif, sehingga kemungkinan terjadi *bias recall* tinggi. Hal ini dapat mempengaruhi respon dari responden dalam pengisian kuisioner.

SIMPULAN

Dari hasil penelitian didapatkan perbedaan yang signifikan antara skor BDI-II pada siswi dengan PMDD dan non PMDD. Remaja yang mengalami PMDD adalah 60 responden dan 75 responden non PMDD. Skor BDI-II yang didapatkan dalam rentang 0–39 yang termasuk dalam kategori tidak ada gejala sampai dengan berat. Sehingga adanya PMDD akan mempengaruhi perbedaan skor BDI-II. Penelitian selanjutnya perlu dilakukan dengan menggunakan pengamatan prospektif untuk mengetahui angka kejadian PMDD dan non PMDD dan skor BDI-II pada responden.

DAFTAR PUSTAKA

1. Biggs WS, Demuth RH. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *American Family Physician*. 2011;84(8):918–24.
2. Kaewrudee S, Kietpeerakool C, Pattanittum P, Lumbiganon P. Vitamin or mineral supplements for premenstrual syndrome (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018(1):1–20.
3. Sarkar AP, Mandal R, Ghorai S. Premenstrual syndrome among adolescent girl students in a rural school of West Bengal, India. *International journal of medical science and public health*. 2016;5(03408):408–11.
4. Lanza di Scalea T, Pearlstein T. Premenstrual dysphoric disorder. *Psychiatric Clinics of North America*. 2017 Jun 1;40(2):201–216
5. Peltzera K, Pengpidb S. High prevalence of depressive symptoms in a national sample of adults in Indonesia: Childhood adversity, sociodemographic factors and health risk behaviour. *Asian journal of psychiatry*. 2018;33:52–9.
6. Sugianto D. Menilik Prevalensi gejala Depresi di Indonesia 2018 [Available from: www.intothelightid.org.
7. Thapar A, Collishaw S, Pine DS, Thapar AK. Depression in adolescence. *National institute of health*. 2012;379(9820):1056–67.
8. Forrester-Knauss C, Stutz EZ, Weiss C, Tschudin S. The interrelation between premenstrual syndrome and major depression: Results from a population-based sample. *BMC Public Health*. 2011;11(795).
9. Dewi TK, Purwanta P, Hapsari ED. Pengalaman ibu menghadapi remaja dengan gejala premenstrual dysphoric disorder. *Journal of community medicine and public health*. 2018;34(2):72–9.
10. Jackson-Koku G. Questionare review Beck Depression

- Inventory. Occupational Medicine: Oxford Iniversity Press; 2016. p.174-5.
11. Ginting H, Näring G, Veld WMVD, Srisayekti W. Validating the Beck Depression Inventory-II in Indonesia's general population and coronary heart disease patients. *International Journal of Clinical and health Psychology*. 2013;13:235-42.
 12. Allen SS, McBride CM, Pirie PL. The Shortened premenstrual assessment Form. *Journal of Reproductive medicine*. 1991;36(1):769-72.
 13. Lee MH, Kim JW, Lee JH KD. The Standardization of the Shortened Premenstrual Assessment Form and Applicability on the Internet. 2002.
 14. Anggrajani F, Muhdi N. Korelasi Faktor Risiko dengan Derajat Keparahan Premenstrual Syndrome pada Dokter Perempuan Laporan Penelitian. 2011.
 15. Bakhsani NM, Hasanzadeh Z, Raghobi M. Prevalence of Premenstrual Symptoms and Premenstrual dysphoric disorder among adolescent students of Zahedan. *Zahedan J Res Med Sci*. 2012;13(9).
 16. Erbil N. Prevalence of depressive symptoms among Turkish women experiencing premenstrual symptoms and correlated factors. *Alexandria Journal of Medicine*. 2018;54:549-53.
 17. Teng C-T, Filho AHGV, Artes R, Gorenstein C, H.Andrade L, Wang Y-P. Premenstrual dysphoric symptoms amongst Brazilian college students: factor structure and methodological appraisal. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;255:51-6.
 18. Saadr SS, Ardestani SM samii, Razjouyan K, Daneshvari M, Zahed G. Premenstrual Syndrome and Comorbid Depression Among Medical Students in the Internship Satge: A Descriptive Study. *Iran J Psychiatry Behav*. 2014;8(4):74-79.
 19. Mandah R, Sarkar PA, Ghorai S. A Study on premenstrual syndrome among adolescent girl student in an urban area of West Bengal. *Int reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2015 (4):1012-15
 20. Potter J, Bouyer J, Trussell J, Moreau C. Premenstrual syndrome prevalence and fluctuation over time : Result from a French population-based survey. *Journal of women's health*.2009(18):31-40
 21. Marmorstein NR, Iacono WG, Legerand L. Obesity and depression in adolescence and beyond: Reciprocal risks. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(7):906-11.
 22. Mendle J, Ryan M R, McKone K. Age at Menarche, Depression, and Antisocial Behavior in Adulthood. *American Academy of Pediatrics*.2018
 23. Karout N, Hawaii SM, Altuwaijri S. Prévalence et caractéristiques des troubles menstruels chez des élèves infirmières libanaises. *East Mediterr Heal J*. 2012;18(4):346-352.
 24. Da Silva CML, Gigante DP, Minten GC. Premenstrual symptoms and syndrome according to age at menarche in a 1982 birth cohort in southern Brazil. *Cad Saude Publica*. 2008;24(4):835-844.
 25. Allihabi A. Premenstrual Syndrome- Prevalence, Severity and Effect on Academic Performance: A Comparative Study Between Students of Medicine and Literature. *Jwhg*. 2019;6(3).
 26. Dianovinina K. Depression in Adolescent: Symptoms and the Problems. *Jurnal Psikogenesis*. 2018;6(1):69-79.
 27. Wirback T, Möller J, Larsson JO, Galanti MR, Engström K. Social factors in childhood and risk of depressive symptoms among adolescents - a longitudinal study in Stockholm, Sweden. *Int J Equity Health*. 2014;13(1):1-11.
 28. Vardanyan A. Risk factors and prevalence of adolescent depression in Yerevan, Armenia (A Cross-Sectional Study). Master of Public Health Integrating Experience Project Professional Publication Framework. Armenia: School of Public Health American University of Armenia; 2013. p. 1-57.



Original Article

Efektivitas Ozonated VCO terhadap Penyembuhan Luka *Full Thickness Skin Graft Autolog* Tikus *Sprague Dawley*

Johan Rinto Even¹, Hardian², Najatullah³

¹Program Studi Bedah Umum Universitas Diponegoro

²Bagian Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

³Bagian Bedah Plastik RSUP Dr. Kariadi, Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i1.447>

Diajukan: 13 Agustus 2020
Diterima: 12 Oktober 2020

Afiliasi Penulis:
Program Studi Bedah Umum, Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro

Korespondensi Penulis:
Johan Rinto Even
Jl. Dr. Sutomo No.16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:
dokterjohan@yahoo.co.id

Latar belakang : Tatalaksana luka memiliki berbagai tingkatan metode yang dapat dilakukan sesuai dengan grading luka itu sendiri. *Skin graft* saat ini menjadi salah satu terapi pilihan pada proses penyembuhan luka yang selalu berkembang. Proses pembentukan fibroblas dan pembentukan *growth factor* seperti VEGF memiliki peran penting dalam penyembuhan luka *skin graft*. Minyak VCO yang telah terozonasi memiliki peran yang penting dalam penyembuhan luka. Penelitian ini bertujuan membuktikan efek VCO terozonasi dalam berbagai dosis dalam meningkatkan jumlah proliferasi fibroblas dan ekspresi VEGF pada luka *skin graft*.

Metode : Penelitian ini adalah studi eksperimental dengan "*Randomized parallel study with controlled group design*" terhadap 40 ekor tikus *Sprague Dawley* dilakukan *skin graft autolog* pada waktu yang bersamaan. Sampel dibagi secara acak menjadi 8 grup (K1 dan K2 = tanpa pemberian kafein), (A1 dan A2 = ozonated VCO 50,4 mg/ml), (B1 dan B2 = ozonated VCO 103,2 mg/ml), (C1 dan C2 = ozonated VCO 204 mg/ml). Penilaian jumlah fibroblast dilakukan dengan pengecatan *hematoxylin & eosin* pada hari ke 6 dan 12, dan ekspresi VEGF dilakukan dengan pengecatan *imunohistokimia* setelah hari ke 6 dan 12 pasca *skin graft*.

Hasil : Uji statistik perbandingan jumlah fibroblast pada hari ke 6 didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok K1 vs A1 ($p = 0,029$), K1 vs B1 ($p = 0,004$), K1 vs C1 ($p = 0,000$), pada hari ke 12 didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok K2 vs A2 ($p = 0,029$), K2 vs B2 ($p = 0,010$), K2 vs C2 ($p = 0,001$). Analisis statistik perbandingan ekspresi VEGF pada hari ke 6, didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok K1 vs A1 ($p = 0,024$), K1 vs B1 ($p = 0,005$), K1 vs C1 ($p = 0,001$), pada hari ke 12 didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok K2 vs A2 ($p = 0,011$), K2 vs B2 ($p = 0,036$), K2 vs C2 ($p = 0,004$).

Simpulan : Ozonated VCO efektif terhadap peningkatan jumlah fibroblas dan ekspresi VEGF jaringan pada proses penyembuhan luka *full thickness skin graft autolog* tikus *Sprague Dawley*.

Kata kunci : Ozonated VCO, *full thickness skin graft*, fibroblas, VEGF

Effectiveness of ozonated VCO for wound healing in autologous full thickness skin graft in Sprague Dawley Rats

Abstract

Background : Now, Skin grafts are one of the therapies of choice in the wound healing process. And this is still developing today. The process of formation fibroblasts and the formation of vascular endothelial growth factor have an important role in healing skin graft wounds. Ozonated virgin coconut oil has an important role in wound healing. The objectives of this study was to prove the effect of ozonated virgin coconut oil in various doses in increasing number of fibroblasts and expression of vascular endothelial growth factor of skin graft wounds.

Methods : This study is an experimental study with "Randomized parallel study with controlled group design" on 40 Sprague Dawley rats which are performed an autologous skin graft at the same time. Samples were divided randomly into 8 groups (K1 and K2 = without ozonated VCO), (A1 and A2 = ozonated VCO 50,4 mg/ml), (B1 and B2 = ozonated VCO 103,2 mg/ml), (C1 and C2 = ozonated VCO 204 mg/ml). Evaluation of the amount of fibroblasts was done by staining hematoxylin & eosin after the 6th day and the expression of vascular endothelial growth factor was done by staining immunohistochemistry after the 12th day after skin graft.

Results : Statistical analysis of the amount of fibroblasts after the 6th day was found to be significantly different between the K1 vs A1 group ($p = 0.029$), K1 vs B1 ($p = 0.004$), K1 vs C1 ($p = 0.000$), on the 12th day was found significantly different the amount of fibroblast between K2 vs A2 ($p = 0,029$), K2 vs B2 ($p = 0.010$), K2 vs C2 ($p = 0.001$). The expression of vascular endothelial growth factor on the 6th day was found a significant difference between the K1 vs A1 group ($p = 0.024$), K1 vs B1 ($p = 0.005$), K1 vs C1 ($p = 0.001$), on the 12th day was found significantly different the expression of vascular endothelial growth factor between K2 vs A2 ($p = 0,011$), K2 vs B2 ($p = 0,036$), K2 vs C2 ($p = 0.004$).

Conclusion : Ozonated VCO can increase the amount of fibroblasts and expression of vascular endothelial growth factor in the wound healing process of autologous skin graft in Sprague Dawley rats.

Keywords : Ozonated VCO, full thickness skin graft, fibroblasts, VEGF.

PENDAHULUAN

Luka merupakan hilangnya atau terputusnya kontinuitas jaringan yang disebabkan berbagai faktor baik internal maupun eksternal.¹ Berdasarkan insidensi, luka bakar merupakan jenis luka yang paling banyak membutuhkan penanganan bedah secara serius.² Tahun 2008, lebih dari 410.000 kasus luka bakar terjadi di Amerika Serikat, dimana sekitar 40.000 kasus butuh perawatan di rumah sakit.³ Data yang didapatkan dari RSUPN Cipto Mangunkusumo tahun 2004, dilaporkan 107 kasus luka bakar yang dirawat dengan angka kematian 37,38%.⁴ Di Bali khususnya pasien yang dirawat di RSUP Sanglah Denpasar pada tahun 2012 sebanyak 103 orang dirawat dengan luka bakar. Dari 103 orang yang dirawat, sebanyak 48 orang dilakukan tindakan *skin graft*.⁴ Dewasa ini model terapi *Skin graft* merupakan salah satu pilihan terapi yang sering digunakan, *skin graft* merupakan suatu langkah untuk menutup defek yang tidak dapat ditutup secara primer. Tindakan ini memindahkan sebagian atau seluruh tebalnya kulit dari satu tempat ke tempat lainnya sehingga bisa hidup di tempat baru tersebut dan membutuhkan suplai darah baru untuk menjamin kelangsungan hidupnya.⁵ Berdasarkan ketebalannya, graft dibagi menjadi *split thickness skin graft* (STSG) yaitu graft yang mengandung epidermis dan sebagian dermis, dan *full thickness skin graft* (FTSG) yaitu graft yang mengandung epidermis dan seluruh ketebalan dermis.⁶ Ozon berpotensi sebagai alternatif yang potensial untuk dijadikan agen yang membantu penyembuhan luka pada

kulit. Ozon bereaksi pada setiap organ dan permukaan tempat berkontakannya (misalnya sel endotel).⁷⁻¹⁰

Sampai saat ini masih terbatasnya penelitian terapi krim ozon pada hewan coba dengan model *full thickness skin graft* dan belum adanya penelitian berupa uji klinis mengenai keamanan penggunaan krim ozon untuk terapi *full thickness skin graft* di Indonesia, sehingga peneliti bermaksud untuk melakukan penelitian tersebut. Pemberian *ozonated virgin coconut oil* diduga dapat meningkatkan proliferasi VEGF dan meningkatkan jumlah fibroblasts pada pengaplikasian *full thickness skin graft* pada tikus Sprague Dawley.

METODE

Dalam penelitian ini, digunakan hewan coba dengan menerapkan *animal ethics*, yang diperoleh dengan cara pengajuan persetujuan kepada Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dengan No.56/EC/H/KEPK/FK-UNDIP/V/2019. Seluruh hewan coba diberi perlakuan dan dirawat sesuai standar pemeliharaan binatang. Semua tikus diperlakukan secara sama dari segi post operatif, diet dalam jumlah sama dan minum *ad libitum*, masing-masing kelompok dikandangan secara individual.

Desain penelitian merupakan eksperimental dengan "*Randomized paralel study with control group design*". Pembuatan *ozonated virgin coconut oil* dilakukan di *Center Plasma Research* Universitas Diponegoro. Proses pembuatan luka dan penerapan *full thickness skin graft* terhadap tikus, serta proses pengambilan jaringan

dilakukan di Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) Universitas Brawijaya, Malang. Proses pembuatan preparat, pewarnaan HE serta pewarnaan imunohistokimia dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang. Penelitian dan pengumpulan data dilakukan selama 6 minggu. Penelitian ini dilakukan selama Februari 2019 – Mei 2019.

Populasi penelitian melibatkan 2 kelompok besar yang terdiri dari satu grup kontrol dan tiga grup intervensi dalam 1 kelompok besar dan setiap kelompok mempunyai kesamaan dalam perlakuan namun memiliki perbedaan dalam hal lama waktu pengamatan. FTSG akan dilakukan pada semua grup. Semua subjek akan diperlakukan secara sama dari segi post operatif dan pemberian *ozonated virgin coconut oil topical*. Kriteria inklusi sampel penelitian yaitu tikus *Sprague Dawley* jantan, kondisi sehat (bergerak aktif). Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah tikus jantan *Sprague Dawley* berumur $\pm 2-3$ bulan, berat badan 140 ± 150 gram setelah aklimatisasi, tidak ada abnormalitas anatomis yang tampak, tikus *Sprague Dawley* jantan menunjukkan perubahan perilaku (aktivitasnya tampak lemah dan malas). Perkiraan total sampel pada penelitian ini sejumlah 40 tikus jantan jenis *Sprague Dawley* dewasa dengan berat 140 ± 150 gram yang diberikan perlakuan luka.

Pembuatan Full Thickness Skin Graft

Full thickness skin graft dilakukan dengan cara membuat sayatan dan dibuat luka dengan diameter 2 cm ke badan tikus yang telah dicukur bulunya. Kulit donor diambil dengan memotong kulit punggung kontra lateral sampai dasar. Luka dibersihkan sampai dasar dengan *povidone iodine*. Bagian ventral dan dorsal jaringan yang diambil dipisahkan secara perlahan dengan forcep kecil. Jaringan bagian dorsal ditaruh ke dalam carian NaCl 0,9% yang di bawahnya telah ditaruh es batu. Jaringan ventral tidak dipakai. Kulit donor dipindahkan dan dikeringkan dari *saline* dingin dengan kassa steril. *Graft* ditempelkan pada

daerah luka, lalu difiksasi dengan benang ukuran 5.0. Sampel dipelihara dalam suhu ruang $28,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$ dengan pencahayaan lampu dari pukul 09.00 – 21.00 dan diberikan makan secukupnya.

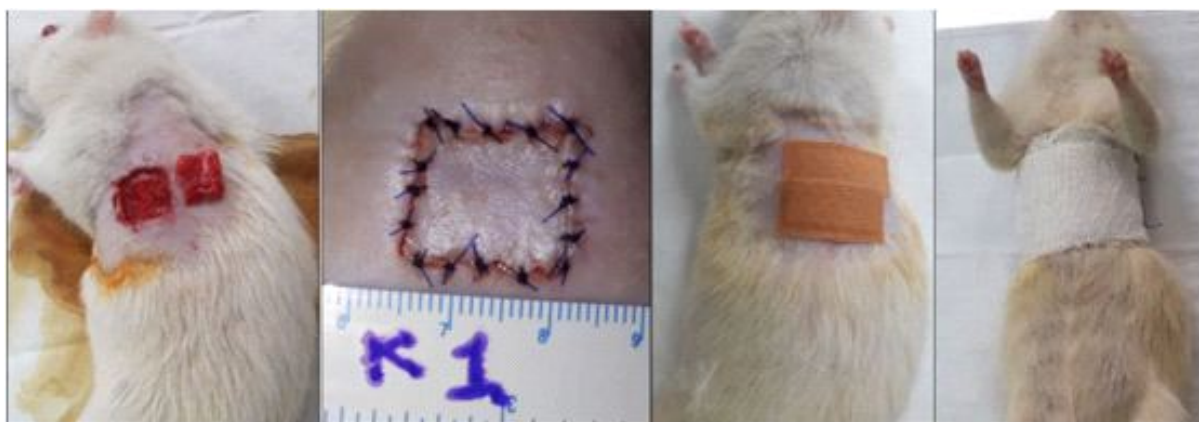
Pembuatan Ozonated Virgin Coconut Oil

Ozonated virgin coconut oil diperoleh dari laboratorium Plasma Research Universitas Diponegoro, yang didapatkan dari hasil generator ozon. Ozon yang dihasilkan dari generator dicampurkan ke dalam *Virgin Coconut Oil (VCO)*. Alat yang digunakan untuk pembuatan minyak berozon adalah generator ozon dan pengaduk magnetis (*magnetic stirrer*). Minyak yang digunakan adalah minyak VCO sebanyak 40 ml. Variasi dosis konsentrasi ozon adalah 50 mg/ml, 100 mg/ml, 200 mg/ml. Generator ozon digunakan dengan kapasitas 50 gr/jam. VCO diberikan tekanan Ozon pada kecepatan tetap 1,5 liter per menit dengan konsentrasi ozon 45 mg/L selama 45 menit, 60 menit dan 120 menit.

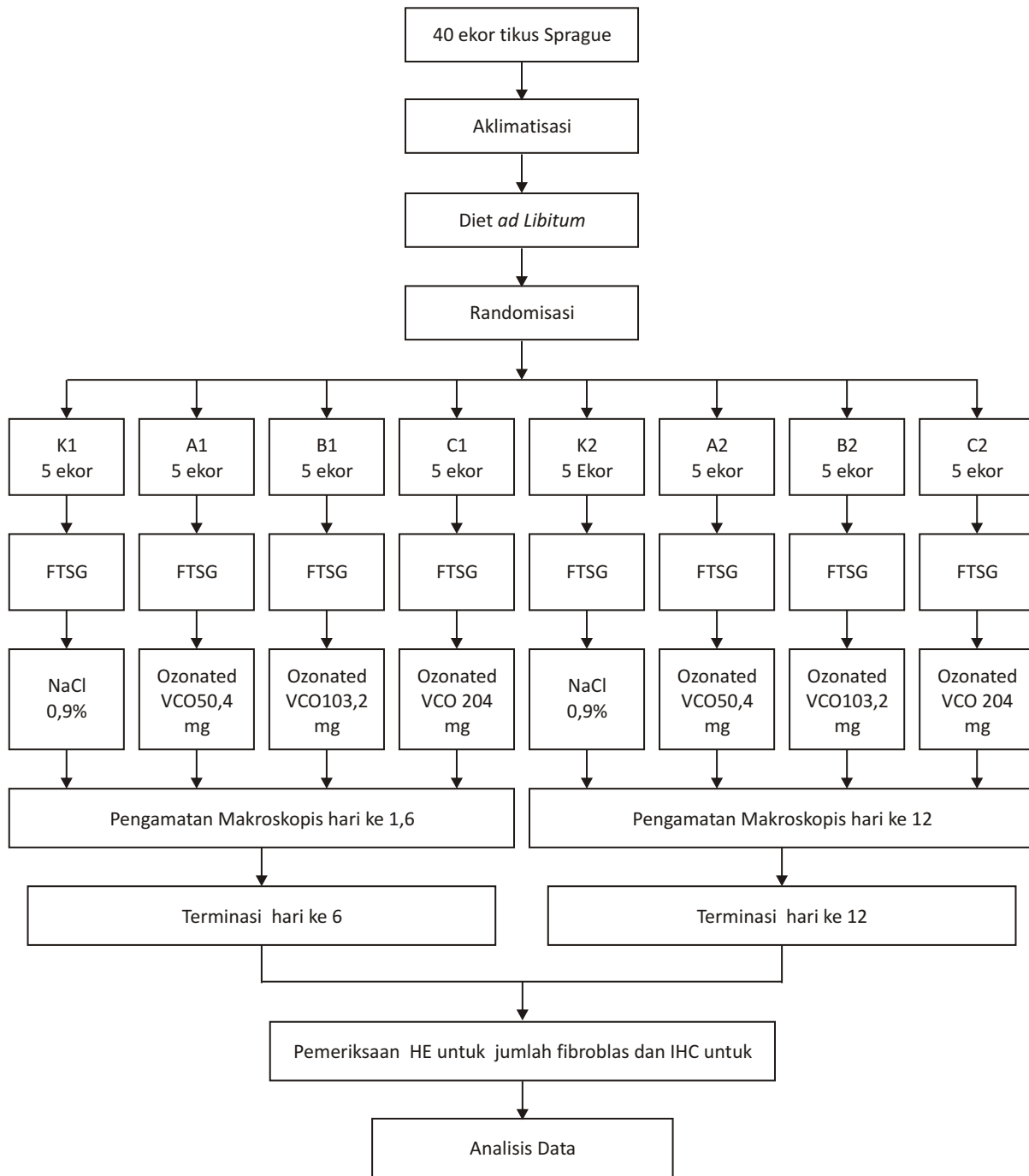
Persiapan Hewan Percobaan

Induksi luka pada tikus dilakukan di area dorsum tikus dengan ukuran 2 cm x 2 cm x 5 mm. Kulit donor dilakukan dengan memotong kulit punggung sampai dasar dari *panniculus carnosus*. Kulit *graft* dan *bed graft* dibersihkan dari jaringan lemak dan jaringan pengikat secara lembut. Kulit *graft* yang telah bersih dan kering diletakkan ke *bed graft* dengan memutar 180° dari posisi awal sebelum pengambilan kulit *graft*. Kemudian dilakukan penjahitan secara interuptus pada tengah *graft*, kemudian ke empat sudut *graft*, diikuti dengan dua jahitan pada masing-masing sisi *graft* menggunakan benang *T-lene 5-0*.

Setelah dilakukan FTSG, luka pada tikus dibersihkan dengan normal *saline*. Tikus diberi perlakuan sesuai kelompok perlakuan. *Induksi Full thickness skin graft* dilakukan pada hari yang sama, dan 8 kelompok tersebut akan diberi label K1, A1, B1, C1, K2, A2, B2 dan C2. Kelompok K1, A1, B1 dan C1 akan mendapat perlakuan hingga hari ke 6 lalu diterminasi, sedangkan



Gambar 1. Teknik pembuatan *full thickness skin graft autolog*. (dokumentasi pribadi)

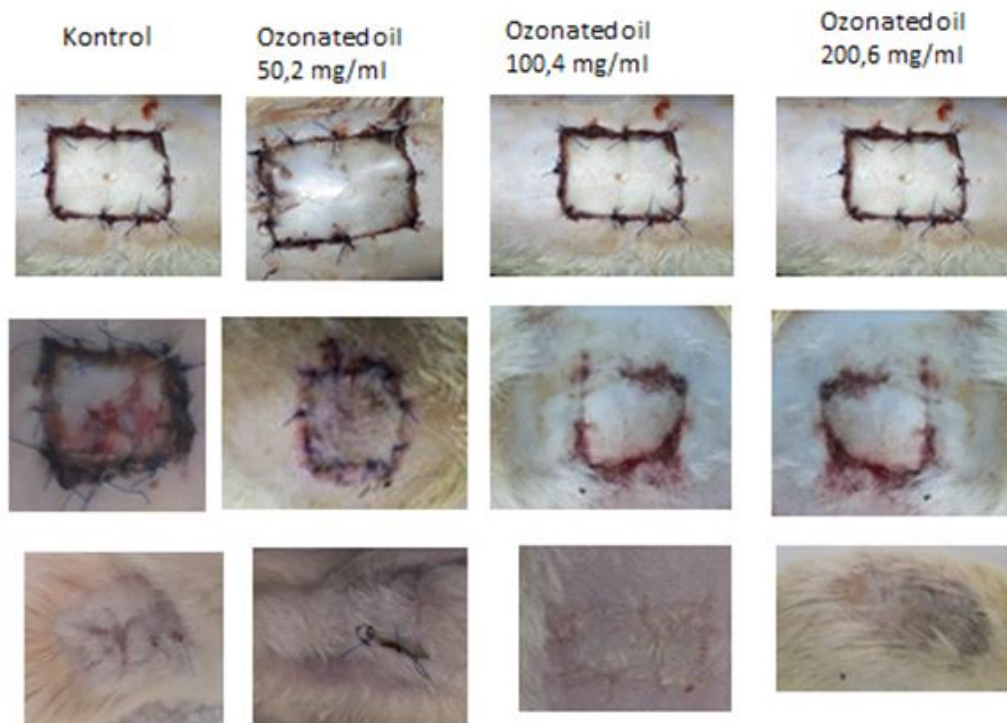


Gambar 2. Alur penelitian

kelompok ke K2, A2, B2 dan C2 diterminasi pada hari ke 12. Kelompok K1 dan K2 merupakan kelompok kontrol dan mendapat perlakuan perawatan luka menggunakan NaCl 0,9%. Kelompok A1 dan A2 sebagai perlakuan 1 mendapat minyak VCO terozonasi 50,4 mg/ml satu kali per hari, kelompok B1 dan B2 sebagai perlakuan 2 mendapatkan minyak VCO terozonasi 103,2 mg/ml satu kali per hari, kelompok C1 dan C2 sebagai perlakuan 3 mendapat minyak VCO terozonasi 204,0 mg/ml satu kali

per hari. Pemberian minyak VCO terozonasi dilakukan pada hari pertama setelah perlakuan *full thickness skin graft* autolog, kemudian dilakukan observasi selama 12 hari.

Perlakuan proses penyembuhan luka pada tikus yaitu diberikan kompres NaCl 0,9% dan minyak ozon yang dibiarkan terbuka. Sebelumnya, telah dilakukan perlakuan *debridement* pada seluruh kelompok, baik kelompok kontrol dan perlakuan sebelum diberikan



Gambar 3. Penampakan makroskopis luka *full thickness skin graft* masing-masing kelompok (dokumentasi pribadi)

terapi. *Ozonated virgin coconut oil* diaplikasikan pada luka sehari sekali, tipis-tipis menutupi seluruh permukaan luka. Luka dibiarkan terbuka, tidak ditutup apapun. Pengaplikasian *ozonated virgin coconut oil* dilakukan sampai hewan coba mendapatkan perlakuan eksisi.

Pengambilan *skin graft*

Pada akhir hari ke 12 dilakukan anestesi menggunakan ketamine 10% (dosis 50–75 mg/KgBB) intramuskular untuk pengambilan *harvesting* jaringan yang telah dilakukan *full thickness skin graft* autolog diikuti dengan proses terminasi melalui dislokasi vertebra cervical pada tikus yang telah terbius. *Skin graft* direseksi sepanjang 0,5–1 cm dengan jaringan sekitarnya. Fascia (fascia dorsal superficial) dan otot (m. latissimus dorsi) yang terletak di bawah *graft* juga direseksi bersamaan dengan *skin graft*. Sediaan yang direseksi ditransfer ke kotak yang tertutup yang mengandung 10% *neutral buffered* formalin dan fiksasi jaringan 18–24 jam. Agen fiksasi dihilangkan dengan air selama 1 jam. Sediaan dikeringkan dengan mencelupkan jaringan sesaat dengan etanol (70%, 80%, 90%, 100%), dan transfer jaringan yang sudah dikeringkan menjadi dua perubahan xylol selama masing-masing 1 jam. Sediaan yang akan diproses dimasukkan ke lilin parafin panas menyesuaikan lipatan dan kasetnya. Blok parafin dipotong dengan ketebalan 4–5 μm dengan mikrotom dan sediaan diapungkan pada air mandi yang diisi air bersuhu 40°C. Potongan ditransfer ke dalam slide mikroskopik dan dikeringkan

semalaman pada suhu ruangan sampai siap untuk pewarnaan HE dan blok parafin dipersiapkan untuk pengecatan imunohistokimia.

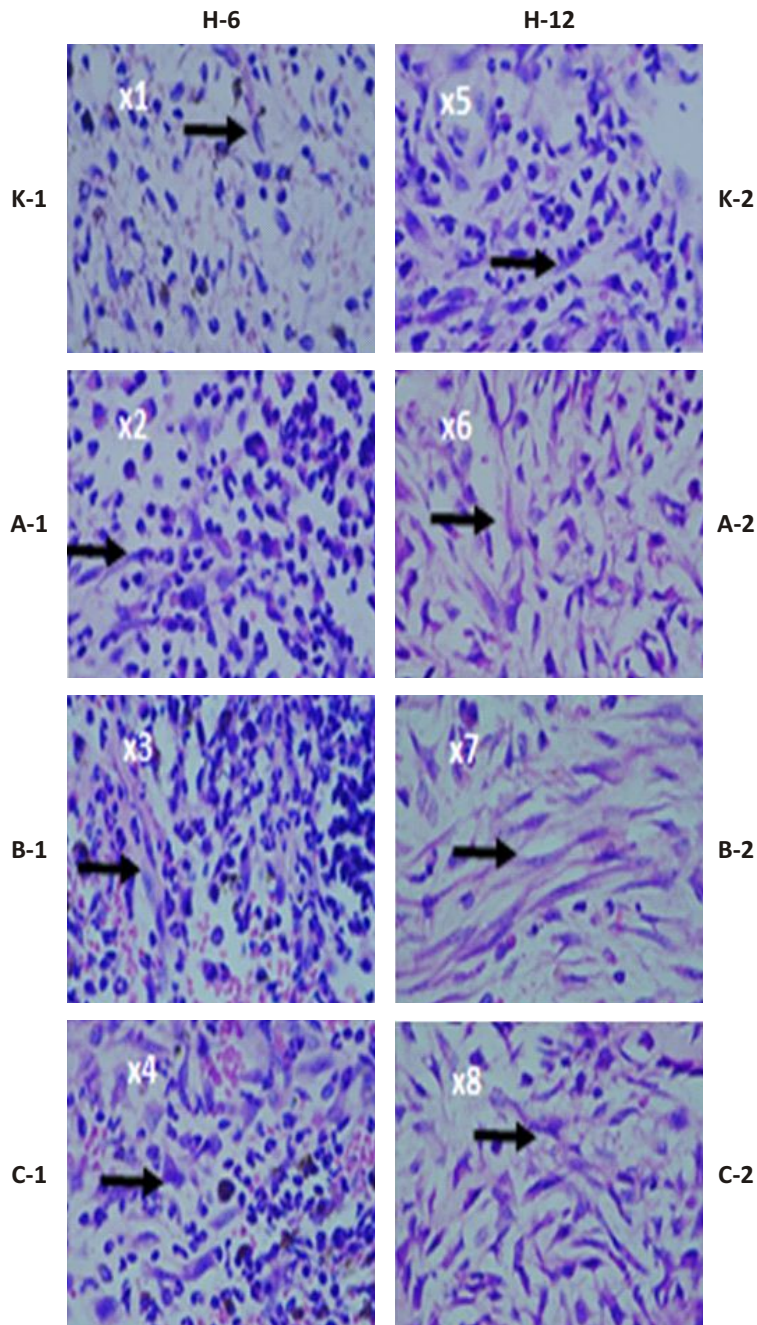
Analisa data

Analisa data dilakukan dengan program SPSS 21.0, meliputi analisis deskriptif dan uji hipotesis. Pada analisa deskriptif variabel terganggu disajikan dalam bentuk tabel rerata, SD, median dan grafik *box plot*. Kemudian dilakukan uji normalitas data dengan uji *Saphiro-Wilk*. Uji hipotesis yang digunakan adalah uji *One Way Anova* dengan alternatif uji Non Parametrik Kruskal Wallis, dilanjutkan dengan *Post-Hoc Test* untuk mengetahui perbedaan antar kelompok. Batas derajat kemaknaan adalah apabila $p \leq 0,05$ dengan interval kepercayaan 95%.

HASIL

Pada penelitian ini, selama perlakuan sampai hari ke 12 tidak ada hewan percobaan yang ditemukan mati. Alur penelitian terlihat pada Gambar 2.

Hasil penelitian menunjukkan pemberian *ozonated virgin coconut oil* dengan berbagai dosis terhadap *full thickness skin graft* menimbulkan efek penyembuhan luka yang secara makroskopis lebih cepat. Secara makroskopis, penyembuhan tepi luka *full thickness skin graft* yang diberikan perawatan luka menggunakan *Ozonated virgin coconut oil* memiliki kerapatan luka yang lebih baik jika dibandingkan dengan kelompok yang



Gambar 4. Proliferasi *Fibroblast* (Pembesaran 1000x/lpk)

mendapat perawatan NaCl 0,9% pada *full thickness skin graft* (Gambar 3).

Jumlah sel *fibroblast* jaringan melalui pemeriksaan HE pada kelompok K1 dan K2 (tidak mendapat perlakuan), A1 dan A2 (50,4 mg/ml), B1 dan B2 (103,2 mg/ml), C1 dan C2 (204,0 mg/ml) melalui pemeriksaan HE terlihat pada Gambar 4.

Rerata tertinggi hari ke-6 didapatkan pada kelompok C1 diikuti kelompok B1,A1 dan K1. Sedangkan rerata tertinggi pada hari ke 12 didapatkan pada kelompok C2 diikuti kelompok B2,A2 dan K2.

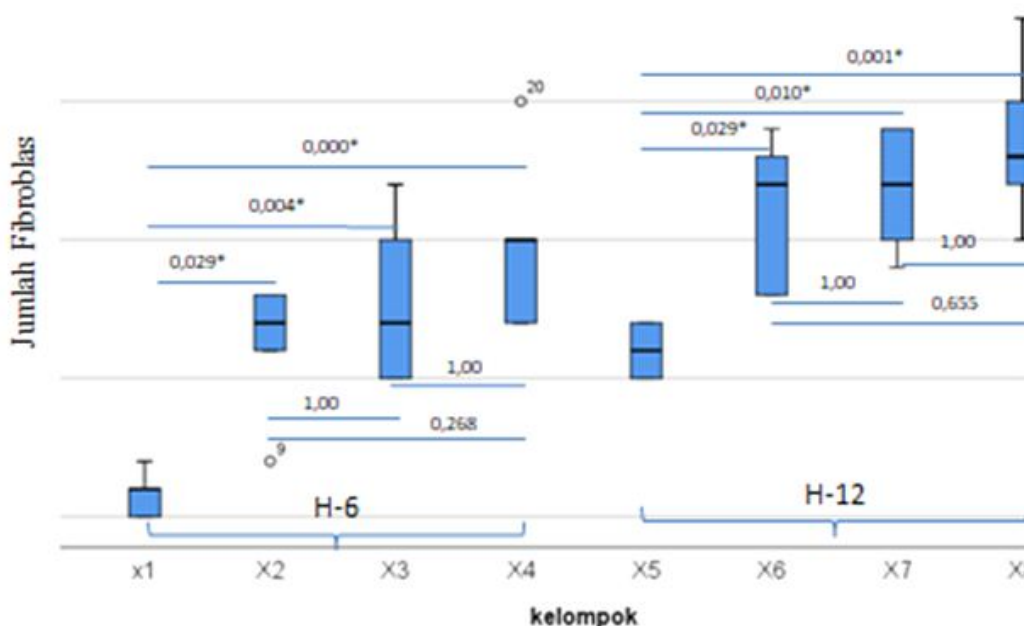
Box plot seperti yang terlihat pada gambar 5 menunjukkan median jumlah proliferasi *fibroblast* pada masing-masing kelompok. Median pada jaringan kelompok K1 dan K2 menunjukkan median yang terendah dibandingkan kelompok lainnya.

Uji normalitas dan homogenitas data dari masing masing kelompok dilakukan dengan menggunakan uji *Shapiro-Wilk* karena sampel kurang dari 50.

Pada kelompok perlakuan hingga hari ke-6 didapatkan distribusi sampel normal ($p > 0,05$) sehingga uji hipotesis dilakukan dengan menggunakan uji *One*

TABEL 1
Karakteristik Data Jumlah Fibroblas

Kelompok	N	Rerata ± SD (%)	Median (%)
Umur	5	5,80 ± 0,837	6,00
Kelas	5	11,20 ± 2,490	12,00
11	5	12,80 ± 3,114	12,00
12	5	14,80 ± 3,271	15,00
TB	5	11,00 ± 1,000	11,00
BB	5	16,00 ± 2,828	17,00
BMI	5	16,80 ± 2,280	17,00
BMI	5	18,60 ± 3,050	18,00



Gambar 5. Grafik box plot data fibroblast

Way ANOVA. Hasil uji *One Way ANOVA* terhadap jumlah fibroblast pada hari ke 6 didapatkan nilai $p = 0,00$. Selanjutnya digunakan uji *Post Hoc Bonferroni* untuk mengetahui perbedaan antar kelompok.

Hasil uji *Post Hoc Bonferroni* didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok K1 dengan A1 ($p = 0,029$), K1 dengan B1 ($p = 0,004$), K1 dengan C1 ($p = 0,000$); perbedaan yang tidak bermakna didapatkan antara A1 dengan B1 ($p = 1,00$); A1 dengan C1 ($p = 0,268$); B1 dengan A1 ($p = 1,00$); B1 dengan C1 ($p = 1,00$); C1 dengan A1 ($p = 0,268$); C1 dengan B1 ($p = 1,00$).

Pada akhir hari ke 12 tikus dilakukan terminasi dan diambil jaringan lalu dilakukan pengecatan HE untuk menilai jumlah fibroblast serta dilakukan pengecatan IHC untuk menilai kembali jumlah

ekspresi VEGF. Hasil uji *One Way ANOVA* terhadap jumlah fibroblast pada hari ke 12 didapatkan nilai $p = 0,00$.

Hasil uji *Post Hoc Bonferroni* didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok K2 dengan A2 ($p = 0,029$), K2 dengan B2 ($p = 0,010$), K2 dengan C2 ($p = 0,001$). Perbedaan yang tidak bermakna didapatkan antara kelompok A2 dengan B2 ($p = 1,00$), A2 dengan C2 ($p = 0,655$), B2 dengan C2 ($p = 1,00$).

Setelah dilakukan pemeriksaan jumlah proliferasi VEGF pada kelompok K1 dan K2 (tidak mendapat perlakuan), A1 dan A2 (dosis 50,4 mg/ml), B1 dan B2 (dosis 103,2 mg/ml), C1 dan C2 (dosis 204 mg/ml) dengan menghitung jumlah proliferasi VEGF melalui pemeriksaan imunohistokimia didapatkan hasil pada Gambar 6.

TABEL 2

Analisis Post Hoc Bonferroni jumlah fibroblas antar kelompok

Kelompok	A2	B2	C2
K2	0,029*	0,010*	0,001*
A2	–	1,00	0,655
B2	1,00	–	1,00
C2	0,655	1,00	–

*Diuji dengan Post Hoc Bonferroni ($p < 0,05$)

TABEL 3

Karakteristik Data Ekspresi VEGF

Kelompok	N	Rerata \pm SD (%)	Median (%)
K1	5	6,60 \pm 2,608	7,00
A1	5	12,80 \pm 3,114	12,00
B1	5	14,20 \pm 3,421	15,00
C1	5	15,60 \pm 2,408	15,00
K2	5	11,20 \pm 1,304	11,00
A2	5	16,40 \pm 1,817	17,00
B2	5	15,60 \pm 1,817	16,00
C2	5	17,00 \pm 3,317	18,00

TABEL 4

Analisis Post Hoc Bonferroni Ekspresi VEGF antar kelompok

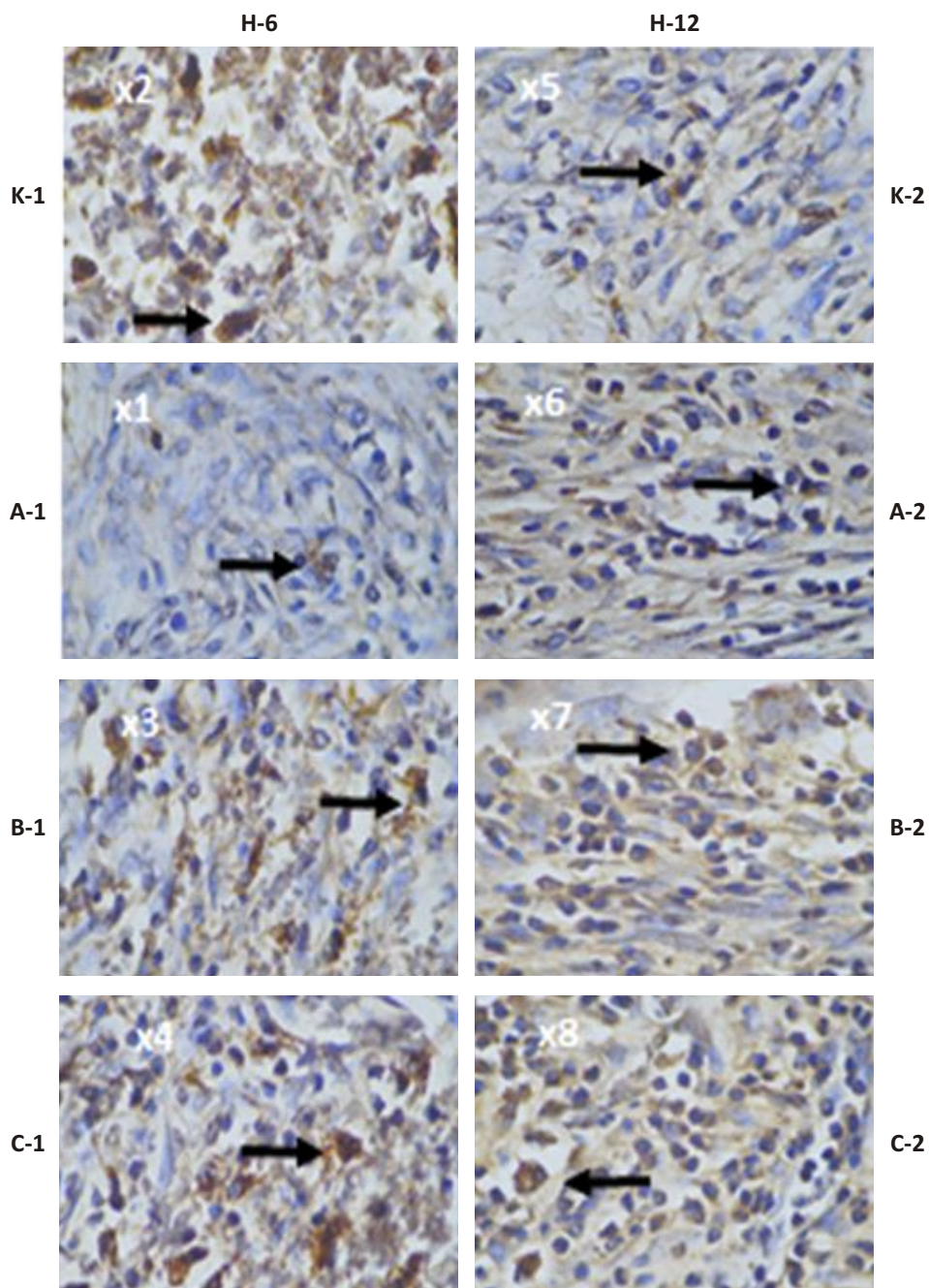
Kelompok	A2	B2	C2
K2	0,011*	0,036*	0,004*
A2	–	1,00	1,00
B2	1,00	–	1,00
C2	1,00	1,00	–

*Diuji dengan Post Hoc Bonferroni ($p < 0,05$)

Tabel 3 menunjukkan rerata jumlah proliferasi VEGF pada kelompok kontrol lebih rendah dibanding pada kelompok yang mendapat perlakuan. Rerata tertinggi hari ke-6 didapatkan pada kelompok C1 diikuti kelompok B1, A1 dan K1. Sedangkan rerata tertinggi pada hari ke 12 didapatkan pada kelompok C2 diikuti kelompok B2, A2 dan K2. *Box plot* seperti yang terlihat pada gambar 7 menunjukkan median jumlah VEGF kelompok K2 lebih rendah dibanding kelompok A2, B2 dan C2.

Uji Normalitas Data Ekspresi VEGF dengan *Saphiro-Wilk* menunjukkan nilai $p > 0,05$ pada masing masing kelompok. Hasil uji *One Way ANOVA* ekspresi VEGF pada hari ke 6 didapatkan nilai $p = 0,00$.

Hasil uji *Post Hoc Bonferroni* didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok K1 dengan A1 ($p = 0,024$), K1 dengan B1 ($p = 0,005$), K1 dengan C1 ($p = 0,001$); perbedaan yang tidak bermakna didapatkan antara A1 dengan B1 ($p = 1,00$); A1 dengan C1 ($p = 0,890$); B1 dengan A1 ($p = 1,00$); B1 dengan C1 ($p = 1,00$); C1



Gambar 6. Proliferasi VEGF masing-masing kelompok (Pengecatan imunohistokimia dengan pembesaran 1000x/lpk)

dengan A1 ($p = 0,890$); C1 dengan B1 ($p = 1,00$).

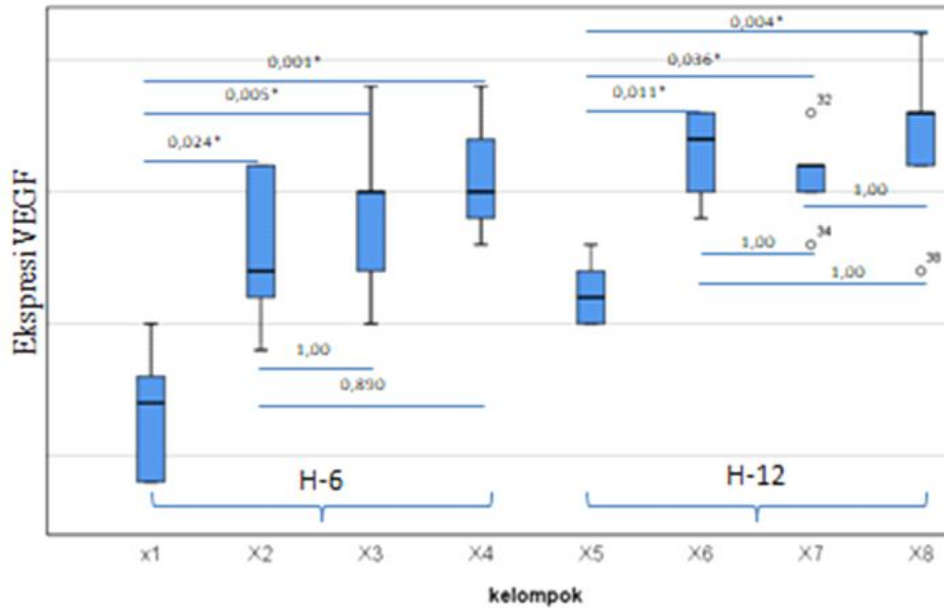
Pada akhir hari ke 12 juga dilakukan penilaian terhadap peningkatan jumlah ekspresi VEGF. Hasil uji *One Way ANOVA* ekspresi VEGF pada hari ke 12 didapatkan nilai $p = 0,00$.

Hasil uji *Post Hoc Bonferroni* didapatkan perbedaan yang bermakna jumlah ekspresi VEGF di akhir hari ke 12 antara kelompok K2 dengan A2 ($p = 0,011$), K2 dengan B2 ($p = 0,036$), serta K2 dengan C2 ($p = 0,04$). Perbedaan yang tidak bermakna didapatkan antara kelompok A2 dengan

B2 ($p = 1,00$), A2 dengan C2 ($p = 1,00$) dan B2 dengan C2 ($p = 1,00$).

DISKUSI

Hasil penelitian menunjukkan adanya peningkatan bermakna terhadap jumlah proliferasi fibroblast pada hari ke 6 ($p = 0,000$). Selain itu juga terdapat peningkatan bermakna jumlah proliferasi fibroblas pada hari ke 12 ($p = 0,001$). Hal ini menunjukkan bahwa fibroblas akan



Gambar 7. Grafik box plot data ekspresi VEGF

muncul pada awal fase proliferasi dan akan terus meningkat hingga akhir fase proliferasi.

Peningkatan fibroblast yang ditimbulkan oleh ozon sesuai dengan teori yang mendasari bahwa peningkatan *nitric oxide* akan meningkatkan proliferasi dari fibroblas. Ozon diketahui akan menghasilkan produk H₂O₂ dan ROS. ROS yang dihasilkan oleh ozon akan mengaktifasi ekspresi gen *Nitric oxide synthase* sehingga akan meningkatkan pembentukan *nitric oxide*. Pembentukan *nitric oxide* akan merangsang untuk fibroblas berproliferasi.¹¹⁻¹³

Hasil penelitian ini tidak menemukan adanya perbedaan bermakna mengenai jumlah proliferasi fibroblas yang dihasilkan pada berbagai kelompok perlakuan ozon ($p > 0,5$). Hal ini dapat didasari jumlah produk ROS dan NO yang dihasilkan oleh ozon pada tingkatan dosis tidak berbeda.

Analisis perbedaan ekspresi VEGF antar kelompok menggunakan uji *One Way ANOVA* menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara pemberian *ozonated virgin coconut oil* dengan kelompok kontrol. Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang membuktikan bahwa pemberian *ozonated virgin coconut oil* akan meningkatkan respon penyembuhan luka yang dibuktikan dengan peningkatan ekspresi VEGF.^{14,15}

Hasil penelitian ini menemukan keberhasilan *graft* dipengaruhi oleh VEGF. Pertumbuhan VEGF baru yang meningkat akan meningkatkan sirkulasi ke *graft site* sehingga *graft* dapat terus vital. Proses pembentukan VEGF terjadi saat fase proliferasi dimulai. Fase proliferasi mulai timbul pada hari 3 hingga hari ke 12. Hal ini menunjukkan bahwa pada penelitian ini proliferasi VEGF yang ditimbulkan sesuai dengan *timeline* fase

penyembuhan luka dimana jumlah VEGF semakin lama semakin meningkat.

Penelitian ini membuktikan bahwa ozon akan meningkatkan jumlah fibroblast, kolagen dan ekspresi VEGF yang merupakan komponen penting dalam proses angiogenesis. Ozon akan berperan untuk memanggil sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, IL-10 untuk menimbulkan kaskade penyembuhan dengan mendorong terstimulasinya VEGF (*Vascular endothelial growth factor*) dan memastikan suplai fibroblas dapat mencapai tujuan agar bisa menciptakan kolagen untuk perlekatan donor.¹⁰

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 , *Nitric oxide*. Selain itu dipakainya *virgin coconut oil* sebagai bahan pelarut ozon dapat memberikan bias hasil dikarenakan *Virgin coconut oil* juga mempunyai efek antiinflamasi dan mempercepat *wound healing*. Selain itu penelitian ini dilakukan hingga hari ke-12, dimana proses penyembuhan luka masih berlangsung.

SIMPULAN

Pemberian *ozonated virgin coconut oil* topikal efektif dalam meningkatkan proses penyembuhan luka FTSG pada tikus *Sprague Dawley* ditinjau dari perubahan makroskopis luka (luka yang menutup rapat, take yang baik pada luka *skin graft*), peningkatan jumlah proliferasi

fibroblas(di hari ke 6 maupun hari ke 12 dibanding dengan kelompok kontrol), proses penyembuhan luka FTSG ditinjau dari peningkatan ekspresi VEGF(di hari ke 6 maupun ke 12 dibanding dengan kelompok kontrol). Penelitian selanjutnya diharapkan dapat dilakukan pada beberapa mediator inflamasi lain seperti IL 6, IL 10, TNF- α , *nitric oxide*, atau dilakukan penelitian ulang dengan menggunakan bahan pelarut lain selain virgin coconut oil untuk menyingkirkan efek perancu terhadap penyembuhan luka, dan diharapkan penelitian selanjutnya dapat dilakukan hingga akhir penyembuhan luka.

DAFTAR PUSTAKA

- Gosain A, DiPietro L. Aging and wound healing. *World J Surg.* 2004;28(3):321-6.
- Geoffrey C, Victor W. Wound Healing: Normal and Abnormal. In: Thorne CH, editor. *Grabb and Smith's Plastic Surgery.* 7 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014; 20-35.
- Klein MB. Thermal, Chemical, and Electrical Injuries. In: Thorne CH, editor. *Grabb and Smith's Plastic Surgery.* 7 ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2014; 602-67.
- Sjamsuhidajat, Jong D. *Buku Ajar Ilmu Bedah.* 4 ed. Jakarta: EGC; 2017; 237
- Valacchi G, Lim Y, Belmonte G. Ozonated sesame oil enhances cutaneous wound healing in SKH1 mice. *Dipartimento di Scienze Biomediche, Siena.* 2011;19(1):107-1
- Falabella A, Kirsner R. *Wound healing.* Boca Raton : Talyor & Francis; 2005.
- Carmeliet P, Jain R. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature.* 2011;473(7347):298-307.
- Bocci, Velio A. 2005. *Scientific and Medical Aspects of Ozone Therapy. State of the Art.* Archives of Medical Research 37 (2006) 425-435 University of Siena :Siena
- Tepper O, Capla J, Galiano R, Ceradini D, Callaghan M, Kleinman M, *et al.* Adult vasculogenesis occurs through in situ recruitment, proliferation, and tubulization of circulating bone marrow-derived cells. *Blood.* 2005;105(3):1068-7
- Valls M, Cronstein B, Montesinos M. Adenosine receptors agonist for promotion of dermal wound healing. *Biochemistry Pharmacology.* 2009;77:1117-24.
- Dua K, Sheshala R, Ling TY, Ling SH, Gorajana A. Anti-Inflammatory, Antibacterial and Analgesic Potential of Cocos Nucifera Linn. : A Review. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2013;12(2):158-64
- Silalahi J, Surbakti C. Burn wound healing activity of hydrolyzed virgin coconut oil. *Int J PharmTech Res.* 2015;8:67-7
- Anggarwal B, Lamba HS, Sharma P, Ajeet. Various Pharmacological Aspects of Cocos ucifera - A Review. *J PharmacolSci.* 2017;5:25-30.
- Johnson K, Wilgus T. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis in the Regulation of Cutaneous Wound Repair. *Advances in Wound Care.* 2014;3(10):77-86.
- Eming SA. *Biology of wound healing.* Surgery. 18: Elsevier; 2018. P. 2413-24.



Original Article

The effects of genistein-rich edamame on LDL, Hs-CRP level, Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Monocyte-Lymphocyte Ratio: Experimental study in atherosclerosis induced male rats

Reza Dian Pratama¹, Nani Maharani², Udin Bahrudin³

¹Master of Biomedical Science, Faculty of Medicine Diponegoro University

²Department of Pharmacology and Therapy, Faculty of Medicine Diponegoro University

³Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine, Diponegoro University

Abstract

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i1.450>

Accepted: August, 13th, 2020
Approved: January, 11th, 2021

Author Affiliation:
Master of Biomedical Science,
Faculty of Medicine Diponegoro University

Author Correspondence:
Reza Dian Pratama
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Central Java, 50244, Indonesia

Email Address:
dr.rezadianpratama@gmail.com

Background : Atherosclerosis is related to hypercholesterolaemia and inflammation. Edamame is one of the soybeans with high levels of genistein which protects the formation of atherosclerosis. This research aimed to evaluate the effects of genistein-rich edamame on LDL, hs-CRP, Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) and Monocyte-Lymphocyte Ratio (MLR) on atherosclerosis-induced mice.

Methods : This research is a true experimental study with posttest only-controlled group design. Thirty male rats were divided randomly into five groups: normal control group without any intervention, negative control group with atherosclerosis induction, positive control group with atherosclerosis induction administered with atorvastatin, first intervention group with edamame extract supplementation, and second intervention group with genistein-rich edamame extract supplementation. After 28 days, serum LDL, hs-CRP, LMR and NLR were measured.

Results : There were significant differences ($p < 0.001$) of hs-CRP values between the second intervention group compared to the negative control, positive control and first intervention group. Edamame extract lowered LDL cholesterol levels in the second intervention group compared to positive control, but the difference were not statistically significant. There were significant differences ($p < 0.05$) of MLR values between the second intervention group and the negative control and also the first intervention group, and the second intervention group was significantly lower compared to the negative control and also the first intervention group. There was no significant difference on NLR values between all groups.

Conclusion : The administration of genistein rich edamame may reduces the inflammation in the blood vessels better than edamame extract represented by lower hs-CRP and MLR values compared to the edamame extract.

Keywords : Genistein rich-edamame, LDL, hsCRP, neutrophil-lymphocyte ratio, monocyte-lymphocyte ratio

INTRODUCTION

Atherosclerosis is an inflammatory disease of arteries which characterized with imbalance and abnormal accumulation of lipids, inflammatory cells, matrix deposits and proliferation of smooth muscle cells in the walls of medium and large caliber arteries.¹ This accumulation is most often detected during the second decade of life and develops further along with age.¹ The development of vascular lesions results in a reduction or cessation of blood flow through blood vessels to the tissues.¹ Important manifestation of atherosclerosis is *atherosclerotic vascular disease* (AVD), a serious contributor to mortality and morbidity in the world than any other disease.²

According to world statistics, there are 9.4 million deaths each year caused by AVD, and it is estimated that this number will increase to 23.3 million by 2030.^{3,4} In Indonesia AVD is the most cardiovascular diseases which have mortality rates and high morbidity.⁵ According to the Health Research and Development Agency, Ministry of Health of the Republic of Indonesia, the death rate due to AVD is 12.9% of all deaths.⁶ The prevalence of diseases caused by AVD based on doctor's diagnosis in 2013 Basic Health Research (Risikesdas) is 0.5%, while based on doctor's diagnosis or symptoms is 1.5%. The results of *Risikesdas* showed that AVD is the seventh highest Non-Communicable Diseases (PTM) in Indonesia.⁷

Hypercholesterolemia is closely related to atherosclerosis because the pathogenesis of atherosclerosis starts from the formation of *fatty streaks* in blood vessels. One type of lipoprotein particle, low-density lipoprotein (LDL), carries cholesterol to various places in the body, including the arterial wall.⁸ LDL itself is the main source of cholesterol which can accumulate to form *foam cells* which are the initial stages of the development of atherosclerosis.⁸

Inflammation plays an important role in every stage of atherosclerosis from the beginning of the development of plaque to the rupture of the plaque that can cause thrombosis.^{9,10} Activated inflammatory cells are found in coronary plaque in patients with acute coronary syndrome¹¹ and signs of inflammation are detected in coronary artery blood.¹² Accumulation of monocytes and phagocyte monocyte derivatives in arterial walls, contributing to the formation process, chronic inflammation, exacerbation and complications of atherosclerosis.¹³ *Lymphocyte Monocyte Ratio* (LMR) is calculated from the amount of lymphocytes and monocytes, two types of white blood cells.¹⁴ Lymphocytes play an important role in lipid deposition in the formation of atherosclerotic plaque.¹⁵ A high monocyte count is associated with an increase in the thickness of the media intima.¹⁶ Monocytes play an important role in the pathophysiology of atherosclerosis, thus LMR can also be a useful marker for knowing the

process of atherosclerosis.¹⁷

One marker that can be used to see inflammation is *C-reactive protein* (CRP). CRP examination can detect acute inflammation and severe tissue damage. Examination of high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) can be used to detect at an early stage inflammatory processes of coronary heart disease (CHD), including stable CHD, because this measurement method has a very high sensitivity so that it can measure the levels of CRP in a very small quantity.¹⁸ *The American Heart Association and Centers for Disease Control* (AHA / CDC) recommend the use of hs-CRP as a marker to assess the risk of cardiovascular events and are an independent predictor for cardiovascular disease that plays an active role in the development of atherosclerotic plaque. Hs-CRP level >3 mg / dL is considered as a high risk for CHD.¹⁹

The neutrophil lymphocyte ratio (NLR) has also been shown to be associated with cardiovascular events.²⁰ The superiority of NLR's predictive value on cardiovascular risk is caused by two main factors namely, first, that NLR is not affected by conditions such as in vitro activity and treatment of blood specimens that can affect the absolute value of leukocyte subtypes.^{14,21,22} The second and most important factor is that the NLR illustrates the detrimental effects of neutrophils that play a role in nonspecific inflammation that will secrete inflammatory mediators such as elastase, myeloperoxidase and oxygen free radicals that play a role in atherosclerosis and can cause plaque rupture.^{14,21,22} Therefore, NLR is more predictive than the measurement of each leukocyte subtype itself.^{14,21,22}

Prevention efforts through early detection of risk factors and control efforts are very important. One form of control efforts is through diet, such as consumption of fat and foods that have an antihypercholesterolemia effect, as example is soy consumption.²³ Edamame is a soybean variant that has a higher isoflavone content compared to other food.²³ In Indonesia, edamame has been widely known and consumed by the public as vegetable soybeans or Japanese soybeans since 1995.²⁴ Indonesian people are very often consume edamame together with other food ingredients.²⁴

Genistein is an isoflavone that is widely found in Edamame.²⁵ Genistein has the potential to prevent atherosclerosis by suppressing inflammation of blood vessels. The protective effect of soy isoflavones on atherosclerosis works through a variety of mechanisms, such as preventing oxidation of LDL, increasing blood vessel reactivity, inhibiting proinflammatory cytokines or cell adhesion proteins and reducing platelet aggregation.²⁶

Studies on the effect of genistein on inflammatory markers are still very limited. Therefore, in this study the researchers wanted to know the effect of giving genistein edamame (*Glycine max* (L) Merrill) to LDL levels, hs-CRP

levels, lymphocyte neutrophil ratio and lymphocyte monocyte ratio in (*Rattus norvegicus*) male rats induced atherosclerosis.

METHODS

This study was a *true experimental study with post test only with control group design*. This research was conducted in three places, Semarang STIFAR Laboratory as a place of making experimental materials, LPPT UGM as a treatment place for experimental animals and Prof. Soeparwi Hospital for analysis of LDL levels, hs-CRP levels, neutrophil lymphocyte ratio and lymphocyte monocyte ratio in rats.

This study used 30 Wistar strain male rats (*Rattus norvegicus*) age 15-week-old weighing 180–220 grams, divided into 2 treatment groups and 3 control groups with 6 rats in each group. The groups were normal control group without any intervention, negative control group with atherosclerosis induction, positive control group with atherosclerosis induction administered with atorvastatin, first intervention group with edamame extract supplementation, and second intervention group with genistein-rich edamame extract supplementation. Rats were kept in *stainless steel* cages with a 12-hour lighting cycle. Rat food was given *ad libitum*. The treatment in this study was the genistein-rich edamame extract (*Glycine max* (L) Merrill) in rats induced atherosclerosis and administration of atorvastatin as positive control. Genistein levels were obtained as much as 78% percent of the total extract composition. The outcome recorded in the study was the level of LDL, hs-CRP levels, neutrophil lymphocyte ratio, and monocytes lymphocytes ratio.

Data obtained from the research was LDL levels, hs-CRP levels, lymphocyte neutrophil ratio and lymphocyte monocyte ratio. Analysis of the research data were processed using computer program.

RESULTS

Analysis of Research Results and Statistical Tests **LDL cholesterol**

Statistical test results and mean LDL cholesterol levels were shown in Table 1, while comparisons between groups are presented in the bar graph in Figure 2. *T-test* was conducted between the normal control group and the negative control group, between negative control group and positive control groups, as well as between the negative control group and the two treatment groups; and shown in Table 1. Genistein-rich edamame extract administration reduced LDL levels lower than edamame extract in treatment group 1 and positive control group,

TABLE 1
LDL levels

Groups	LDL levels (mg/dL) Mean ± SD	<i>p</i> *
Normal control	7.33 ± 1.633	
Negative control	10.00 ± 6.00	
Positive control	7.50 ± 1.975	0.290
Treatment 1	8.60 ± 2.302	
Treatment 2	8.33 ± 2.805	

**p* = tested with One Way Anova, significant if < 0.05

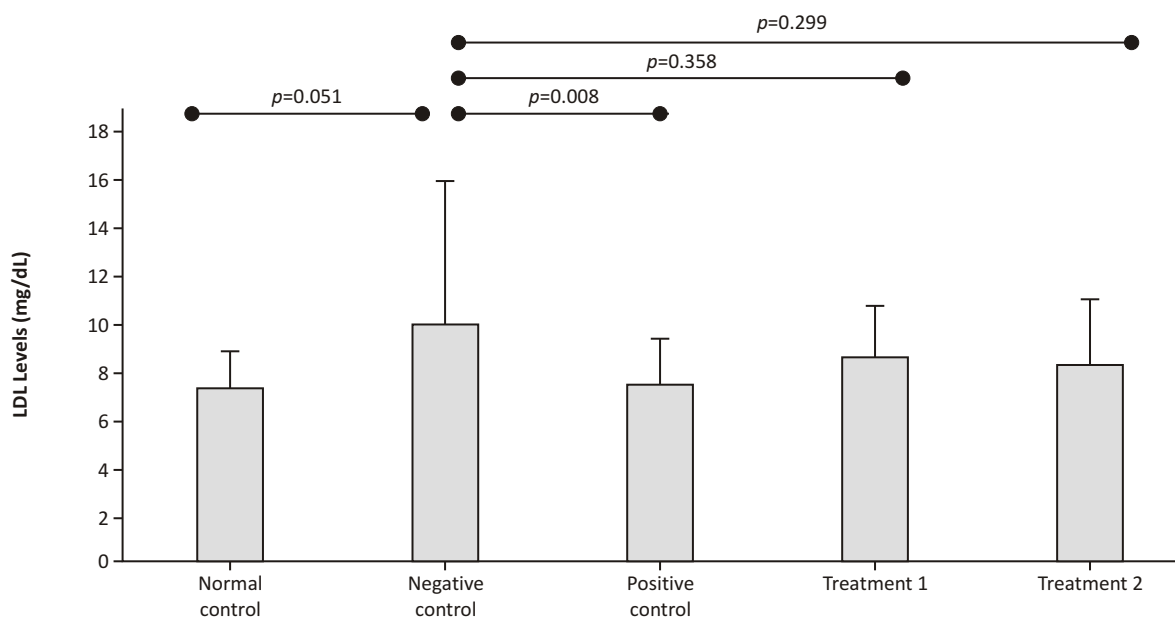


Figure 1. LDL levels among groups

but the difference was not statistically significant.

In one-way ANOVA test, significance was obtained $p = 0.290$, which means that there was no difference in all groups in LDL levels of all study groups.

hs-CRP

Comparisons between groups are presented in the bar graph in Figure 2. From the data on the results of descriptive statistics, it can be seen that the levels of hs-CRP were found highest in negative control group and were found lowest in the positive control and treatment 2 groups.

From the Post-Hoc test results, there were significant differences between the normal control group and the negative control group, treatment 1 and treatment 2; between the negative control group and the normal control, positive control, treatment 1, and treatment 2 group; between the treatment group 1 with the negative control, positive control, treatment 1, and treatment 2 group; between treatment group 2 with normal control, negative control, and treatment 1 group; and between positive control group with normal control, negative control and treatment 1 group.

Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR)

Data from the NLR examination results were shown in Table 3 below, while comparisons between groups were presented in the bar graph in Figure 3. T-test was carried out between the normal control group and the negative control group, as well as between the negative control group with positive control and the two treatment groups.

From the NLR data, it can be seen that administration of genistein-rich edamame extract can

reduce NLR levels more than edamame extract alone, viewed from the data in the positive control group as a baseline. However, this difference was not statistically significant.

TABLE 2
Analysis of differences of hs-CRP levels

Groups	hs-CRP (mg/dL) level Mean ± SD	p^*
Normal control	0.033 ± 0.003	
Negative control	0.044 ± 0.003	
Positive control	0.020 ± 0.001	<0.001*
Treatment 1	0.030 ± 0.002	
Treatment 2	0.020 ± 0.001	

* $p < 0.05$

TABEL 3
Analysis of NLR differences

Groups	NLR Mean ± SD	p^*
Normal control	0.3318 ± 0.0835	
Negative control	0.3970 ± 0.1518	
Positive control	0.2430 ± 0.1096	0.177
Treatment 1	0.3708 ± 0.1001	
Treatment 2	0.3161 ± 0.0828	

* $p =$ tested with One Way Anova, significant if < 0.05

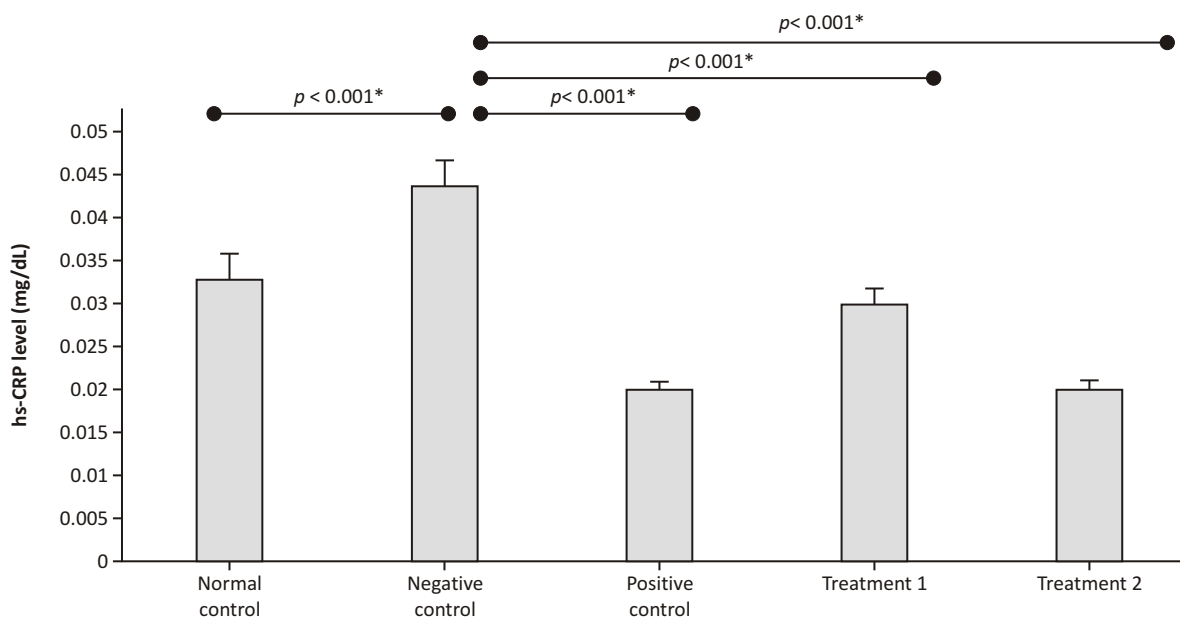


Figure 2. hs-CRP levels among groups

TABEL 4
Means and SD of MLR among group

Groups	MLR Mean \pm SD	p^*
Normal control	0.0222 \pm 0.0108	
Negative control	0.0323 \pm 0.0071	
Positive control	0.0122 \pm 0.0072	0.002
Treatment 1	0.0250 \pm 0.0088	
Treatment 2	0.0133 \pm 0.0084	

* p = tested with One Way Anova, significant if $<$ 0.05

Monocyte-Lymphocyte Ratio (MLR)

The MLR examination data are shown in Table 4 below, while the comparison between groups was presented in the bar graphic Figure 4. Figure 4 showed the mean and standard deviation of MLR values obtained from the diff count measurements of the five study groups. Testing of T-test was performed between normal control group and negative control group, and between the negative control with positive control and two treatment groups; and was shown in the line above Figure 4.

In one-way ANOVA test, the significance of $p = 0.002$ was obtained. Thus, Bonferonni Post-Hoc test was done to determine differences between groups. From the

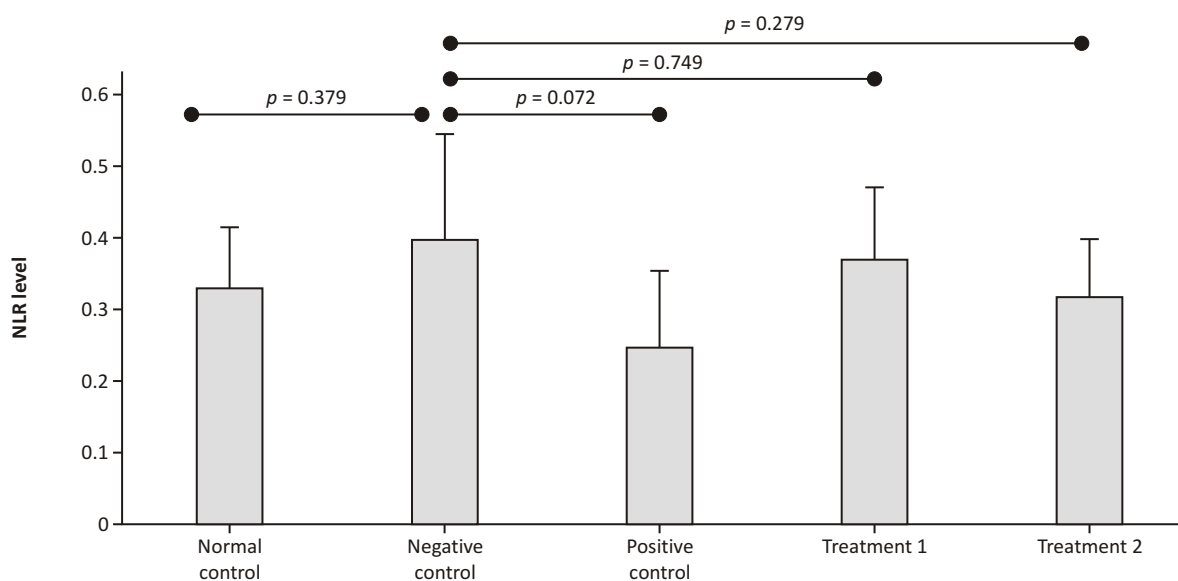


Figure 3. Bar Graph of NLR levels

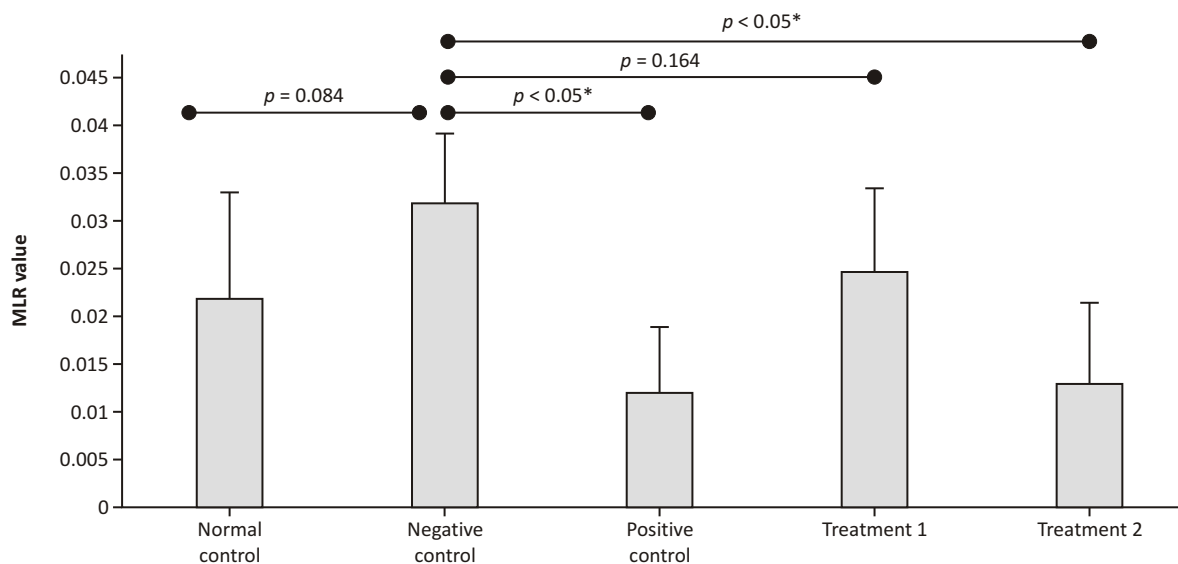


Figure 4. Bar Graph of MLR values

Post-Hoc test results, a significant difference was found between the negative control group with positive control and treatment 2 group. There were no significant differences between positive control and treatment 2 group.

DISCUSSION

Effects of genistein-rich edamame extract on serum LDL levels

Atherosclerotic lesions are associated with serum LDL status because fat is a major component of fatty streak. The process of fatty streak formation begins with LDL uptake by macrophages. This process is getting worse when LDL is oxidized, oxidized LDL uptake is easier compared with normal LDL uptake.²⁷ Low-density lipoprotein (LDL) carries cholesterol to various places in the body, including arterial walls.⁸ LDL cholesterol itself is a major source of foam cells formation, which is an initial stage of the development of atherosclerosis.⁸ Foam cells that occur are actually fat cells that are eaten by macrophages, which are monocyte forms after they have been developed and withdrawn by MCP-1. Thus, LDL pathogenesis in atherosclerotic plaques formation is closely related to monocytes and MCP-1.^{9,27} Kapiotis *et al* found that genistein can act as an LDL antioxidant and can inhibit the LDL oxidation process. Inhibition of this oxidation process results in endothelial cell protection against further damage that occurs due to atherogenic LDL.²⁸

In this study, the group that received induction of atherosclerosis without any therapy had the highest LDL levels, while the group that received therapy with genistein-rich edamame extract, edamame extract alone, or those that received atorvastatin showed lower LDL levels. However, there were no significant differences between each group. This is similar to the findings from Taku *et al* who found that intake of isoflavone extract did not significantly reduce LDL cholesterol levels obtained from a meta-analysis of 12 studies, as well as study by Gonzalez *et al.* who found that administration of isoflavone did not reduce HDL and LDL levels in diabetic patients.^{29,30} Shim *et al* also found that decreased lipid levels after administration of soy isoflavones did not have a consistent value, because some studies showed a decrease in lipid levels, and several other studies did not.³¹

This is thought due to the beneficial effect of soy isoflavones which may require synergistic interactions with various other components. In addition, the extraction process might reduce the effect of isoflavones, in this case genistein, to exert influence on the lipid profile; Clarkson who stated that alcohol-washed soy protein extract did not have the same effect as soy protein itself, in which soy protein did not experience alcohol washing.^{29,31} Taku *et al.* Found that soy protein which is

undergone isoflavones depletion also reduced LDL levels similar to isoflavone-rich soy protein.³² Conversely, intake of isoflavone extract alone without soybean has no effect on the lipid profile. This suggests that certain activating factors may be needed for soy protein to allow soy isoflavones, such as genistein, to exert influence on lipid profiles; or synergistic interactions between soy isoflavones and other soy components are needed.²⁹⁻³² Sacks *et al.* also stated the same thing; where the effect of reducing lipid levels may be caused by non-protein components of soy, and not soy protein itself.³³ In addition, conditions where the decrease was not significant could be caused by the insufficient induction which did not produce significant higher LDL levels, thus the decrease by administration of genistein extract was not significant either. Errors that occur may be caused by ingredients requirement of other than egg yolks to increase LDL levels.

Effects of genistein-rich edamame extract on serum hs-CRP levels

CRP and hs-CRP are related to atherosclerotic pathogenesis because CRP enhances the regulation of Plasminogen Activator Inhibitor-1. The existence of CRP facilitates the formation of foam cells from LDL.²⁷ The American Heart Association and Centers for Disease Control (AHA / CDC) recommend the use of hs-CRP as a marker to assess the risk of cardiovascular events and are an independent predictor for cardiovascular disease that plays an active role in the development of atherosclerotic plaque. Hs-CRP level > 3 mg / dL is considered as a high risk for CHD.¹⁹

In this study, there was a significant difference in the value of hs-CRP in treatment group 2 to the value of hs-CRP in rats compared with the control group, both normal and negative control groups. These results are similar to studies conducted by Farsi *et al.*, who found that administration of genistein reduced CRP levels in diabetics.³² An increase in hs-CRP affects the expression of vascular endothelial plasminogen activator inhibitor-1 (PAI1) and other adhesion molecules after LDL uptake by macrophages.³³ Thus, an increase in hs-CRP predicts cardiovascular events. A study examined the effect of statins on C-reactive protein and LDL shows that statin administration decreases CRP and LDL, and also decreases the incidence of major cardiovascular events.³⁴ In this study, it was also found that administration of genistein-rich edamame extract in treatment group 2 decreased hs-CRP equivalent to atorvastatin in positive control group, so it can be concluded that the effect of reducing the risk of atherosclerosis represented by hs-CRP levels in the administration of genistein-rich edamame extract was equivalent with atorvastatin.

Effects of genistein-rich edamame extract on NLR

Neutrophils have an important role in the progression

and instability of atherosclerotic plaque that can trigger ACS. Neutrophils will attached to endothelial to prevent ischemic reperfusion from capillaries and also release autochoids that induce vasoconstriction and platelet aggregation.²⁷ In contrast, lymphocytes have a protective role against atherosclerosis. Increasing of lymphocytes in some rodents is associated with an increase in anti-inflammatory cytokines, IL-10, and suppressing pro-inflammatory cytokines such as IL-6 and TNF- α .³⁵ Pro-inflammatory cytokine production occurs along with increasing sympathetic nervous system activity, and stimulation of the parasympathetic nervous system influences lymphocyte formation; thus, a decrease in lymphocytes might represent a decrease in the activity of the parasympathetic nervous system and an increase in sympathetic nervous system activity.³⁶ Hence, as atherosclerosis increases, neutrophil values continue to rise and lymphocyte values continue to fall; then, the ratio between neutrophils and lymphocytes (shown through NLR) will also increase. Lee *et al* found that genistein can inhibit atherogenesis by improving endothelial dysfunction and stabilizing atherosclerotic lesions by inhibiting MMP-3 expression.³⁷

In this study, there were no significant differences in NLR values between each groups in this study. This result showed that the increase in NLR values was not quite different (not high enough / not low enough) when compared to other groups. In addition, it can also be concluded that the administration of genistein-rich edamame extract was considered insignificant in reducing NLR levels in treatment group 2 compared to the control group, both normal and negative controls. Although the difference was not significant, the highest NLR mean values were found in the negative control group. The results of previous studies by Mayer *et al* found that an increase in neutrophils is directly proportional to an increased risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease and peripheral artery disease.³⁸ The lowest NLR mean in this group was found in the second comparison group, which was in atorvastatin group.

The mean value of NLR in treatment group 2 was one level above the positive control group. The mean value of NLR in treatment group 2 was quite low, although as we can see in the results of the difference tests, there were no significant differences to show that the administration of genistein-rich edamame extract in treatment group 2, could significantly reduce the NLR value in rat induced atherosclerosis. This shows that the increase in NLR values is not quite different when compared to other groups. In addition, it can also be concluded that the administration of genistein-rich edamame extract was considered insignificant in reducing NLR levels in treatment group 2 compared to the control group, both normal and negative controls.

Effect of genistein-rich edamame extract on MLR

A high monocyte count is closely related to an increase in the thickness of the intima and media tunica.¹⁶ This is caused by the occurrence of endothelial dysfunction in early atherosclerotic plaque lesions. Endothelial dysfunction causes increased endothelial permeability of blood vessels, thus allowing inflammatory cells (monocytes and T lymphocytes) and lipids to enter the intima tunica. Monocytes that enter the endothelium will be bound to the endothelium, then develop into macrophages and accumulate lipids from lipoproteins.³⁹ Macrophages derived from monocyte derivatives are one of the main cells that play a role in atheroma. In the early stages of atheroma plaque formation, interactions between endothelial and macrophages exacerbate endothelial dysfunction, which results in loss of hemostatic control.⁴⁰ In addition, the lipids that enter the intima tunica will be oxidized to oxLDL. In response to oxLDL, endothelial cells produce monocyte chemotactic / chemoattractant protein type 1 (MCP-1) which is able to stimulate monocytes that are bound to endothelium to enter the subendothelial space.^{9,27} Thus, more monocytes enter the endothelium and sub-endothelium, causing blood vessels to thicken and atherosclerotic plaque to develop. An increase in the number of monocytes can be a sign of the development of new atherosclerotic plaques.⁴¹

Lymphocytes, as discussed in the previous section, also have a role in the pathophysiology of atherosclerosis, especially in the condition of lymphopenia. Because both lymphocytes and monocytes play an important role in the pathophysiology of atherosclerosis, MLR can also be a useful marker for knowing the process of atherosclerosis.¹⁷

From One Way ANOVA - Post Hoc Bonferonni test, there was a significant difference between the negative control group with positive control and Treatment 2 group. This result showed that genistein-rich edamame extract can provide a significant decrease in MLR compared to edamame extract in Treatment 1. There was no difference of MLR values found between positive control and Treatment 2 groups. This again proved that genistein-rich edamame extract was as superior as atorvastatin in reducing MLR values compared to other control and comparison groups.

The findings in this study were in line with the findings of Gottstein *et al* who found that genistein significantly inhibited gamma interferon (IFN- γ) and LPS-induced NO production in macrophages. In addition, genistein also suppresses platelet aggregation, TNF- α secretion and monocyte chemoattractant protein type -1 (MCP-1).⁴⁰ Similar results were also found by Babu, Si, Fu, Zhen and Liu who found that genistein significantly suppressed the adhesion of monocytes to endothelial cells by 87% and significantly reduced MCP-1 levels.⁴² Because *monocyte chemoattractant protein type-1* is able to stimulate monocytes attached to the endothelium

to enter deeper into the sub-endothelium and cause more severe damage, suppression of this molecule can prevent further damage and thickening of the blood vessels walls mediated by monocytes.^{9,27} In addition, MLR can also be an independent risk factor and predictor of the severity of coronary artery disease; thus, a decrease in MLR produced by genistein supplementation is associated with a reduced risk and severity of coronary artery disease compared to the control group and edamame extract group alone.⁴³

This study had several limitations, first the concentration of genistein-rich edamame extract used in this study was only a single dose, so it could not distinguish the effect of graded doses of the substance. This research was only carried out for four weeks, so there was still a bias because the process of atherosclerosis in rats has a different speed with humans, also because of this short period of time we could not determine the end result (end-point surveillance) whether the decrease in hs-CRP in the administration of genistein actually reduced the rate of atherosclerosis or not.

CONCLUSION

Administration of genistein-rich edamame extract (*Glycine max (L) Merrill*) does not reduce LDL levels, reduced hs-CRP levels, does not reduce the ratio of neutrophil lymphocytes, and also decreases the ratio of lymphocyte monocytes in male rats (*Rattus norvegicus*) induced atherosclerosis.

Thus, administration of genistein-rich edamame extract may reduce inflammation in blood vessels better than edamame extract alone, which is indicated by the lower levels of hs-CRP and MLR counts.

REFERENCES

- Winkel LC, Hoogendoorn A, Xing R, Wentzel JJ, Van der Heiden K. Animal models of surgically manipulated flow velocities to study shearstress-induced atherosclerosis. *Cardiology J Pharmacol Jorنال*. 2015;241(1):100-110.
- Fishbein MC, Fishbein GA. Arteriosclerosis: Facts and fancy. *Cardiovasc Pathol*. 2015;24(6):335-42.
- Ohira T, Iso H. Cardiovascular disease epidemiology in Asia. *Circ J*. 2013;77(7):1646-52.
- Wong ND. Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. *Nat Rev Cardiol J*. 2014;11(5):276-89.
- Kesumasari C. Model prediksi suspek penyakit jantung koroner pada individu dan masyarakat di Indonesia. Makassar: Universitas Hasanuddin Press. 2009. p.1-11.
- MOH National Institut of Health Research and Development (INA). Sample Registration System; Jakarta. 2015. p1-5.
- Kemenkes RI. Riset Kesehatan Dasar, RISKESDAS. Jakarta: Balitbang Kemenkes RI. 2013; Bab III: 90-93.
- Yuan Y, Li P, Ye J. Lipid homeostasis and the formations of macrophage-derived foam cells in atherosclerosis. *Protein Cell*. 2012 Mar;3(3):173-81.
- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1685-95
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002 Dec 19-26;420(6917):868-74
- Hansson GK, Libby P, Tabas I. Inflammation and plaque vulnerability. *J Intern Med*. 2015 Nov;278(5):483-493
- Yilmaz M, Tenekecioglu E, Arslan B, Bekler A, Ozluk OA, Karaagac K, et al. White blood cell subtypes and neutrophil-lymphocyte ratio in prediction of coronary thrombus formation in Non-ST-segment elevated acute coronary syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015; 21(5):446-52
- Araldi E, Chamorro JA, Solingen C, Fernandez HC, Suarez Y. Therapeutic potential of modulating microRNAs in atherosclerotic vascular disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2015;13(3):291-304.
- Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2008;102:653-657.
- Spark JJ, Sarveswaran J, Blest N, Charalabidis P, Asthana S. An elevated neutrophil-lymphocyte ratio independently predicts mortality in chronic critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2010; 52: 632-6.
- Ganda A, Magnusson M, Yvan-Charvet L, Hedblad B, Engstrom G, et al. Mild renal dysfunction and metabolites tied to low HDL cholesterol are associated with monocytosis and atherosclerosis. *Circulation*. 2013 Mar 5;127(9):988-96.
- Gary T, Pichler M, Belaj K, Eller P, Hafner F, Gerger A, et al. Lymphocyte to monocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in PAOD patients. *Int J Clin Pract*. 2014 Dec;68(12):1483-7
- Casas JP, Shah T, Hingorani AD, Danesh J, Pepys MB. C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. *J Intern Med*. 2008; 264: 295-314.
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Crigui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107:499-5115.
- Oufella H, Salomon BL, Potteaux S, Robertson AK, Gourdy P, Zoll J, et al. Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice. *Nat Med*. 2006;12:178-180
- Zazula AD, Neto PD, Gomes AM, Krukalis H, Barbieri GF, Forte RY. An assessment of neutrophils and lymphocytes ratio in patients suspected of acute coronary syndrome. *Arq Bras Cardiol*. 2008 Jan;90(1):31-6
- Suliman MAMR, Juma AAB, Almadhani AAA, Pathare AV, Alkindi SSA, Werner FU. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in outcomes of patients with acute coronary syndrome. *Arch Med Res*. 2010 Nov; 41(8):618-22
- Bergheanu SC, Bodde MC, Jukema JW. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis: Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. *Neth Heart J*. 2017 Apr;25(4):231-42.
- Sudaryanto T. *Konsumsi Kedelai Indonesia*. Bogor: IPB-Press. 1996. p.238-260.
- Myers BD, Ross J, Newton L, Luetscher J, Perloth M, de Arriba G. Indian medicinal plants. *Plants One J*. 2013;9(1):2045-8.
- Ramdath D, Padhi E, Sarfaraz S, Renwick S, Duncan A. Beyond the cholesterol-lowering effect of soy protein: a review of the effects of dietary soy and its constituents on risk factors for cardiovascular disease. *Nutrients*. 2017;9(4):324
- Sargowo D. *Patogenesis aterosklerosis*: Malang: UB Press; 2015; Bab X: 257-295.
- Kapitotis S, Held I, Ehringer H, Hermann M, Seelos C, Gmeiner BMK. Genistein, the Dietary-Derived Angiogenesis Inhibitor, Prevents LDL Oxidation and Protects Endothelial Cells From

- Damage by Atherogenic LDL.
29. Taku K, Umegaki K, Ishimi Y, Watanabe S. Effects of extracted soy isoflavones alone on blood total and LDL cholesterol: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Ther Clin Risk Manag.* 2008 Oct; 4(5): 1097–1103.
 30. Shim JY, Kim YJ, Lee HS. Effects of soybean isoflavone extract on the plasma lipid profiles and antioxidant enzyme activity in streptozotocin-induced diabetic rats. *Nut Research Pract* 2008, 2(4):218–226
 31. Clarkson TB. Soy, soy phytoestrogens and cardiovascular disease. *J Nutr.* 2002 Mar;132(3):566S–569S.
 32. Taku K, Umegaki K, Sato Y, Taki Y, Endoh K, Watanabe S. Soy isoflavones lower serum total and LDL cholesterol in humans: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2007 Apr;85(4):1148–56.
 33. Farsi S, Azarbayjani MA, Hoseini SA, Peeri M. The Effects of Endurance Training with Genistein on ICAM-1, VCAM-1, and CRP of Diabetic Rats. *IJDO* 2016, 8(3): 121–128
 34. Kamath DY, Xavier D, Sigamani A, and Pais P. High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) & cardiovascular disease: An Indian perspective. *Indian J Med Res.* 2015; 142(3), 261–8.
 35. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weasver A, Bair TL, Jensen Kr. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1638–43
 36. Tracey KJ. Reflex control of immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013;9(6):418–28
 37. Lee CS, Kwon SJ, Na SY, Lim SP, Lee JH. Genistein supplementation inhibits atherosclerosis with stabilization of the lesions in hypercholesterolemic rabbits. *J Korean Med Sci,* 2004 Oct; 19(5):656–661.
 38. Mayer FJ, Gruenberger D, Schillinger M, Mannhalter C, Minar E, Koppensteiner R, *et al.* Prognostic value of neutrophils in patients with asymptomatic carotid artery disease. *Atherosclerosis,* 2013;231(2):274–280.
 39. Allahverdian S, Pannu PS, Francis GA. Contribution of monocyte-derived macrophages and smooth muscle cells to arterial foam cell formation. *Cardiovasc Res.* 2013;95:165–72
 40. Gottstein N, Ewins BA, Eccleston C, Hubbard GP, Kavanagh IC, Minihane AM, *et al.* Effect of genistein and daidzein on platelet aggregation and monocyte and endothelial function. *Br J Nutr.* 2003 May;89(5):607–16.
 41. Urra X, Villamor N, Amaro S, Gomez-Choco M, Obach V, Oleaga L. Monocyte subtypes predict clinical course and prognosis in human stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009;29:994–1002.
 42. Babu PVA, Si H, Fu Z, Zhen W, Liu D. Genistein Prevents Hyperglycemia-Induced Monocyte Adhesion to Human Aortic Endothelial Cells through Preservation of the cAMP Signaling Pathway and Ameliorates Vascular Inflammation in Obese Diabetic Mice. *J Nutr.* 2012 Apr; 142(4): 724–730.
 43. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelain JJ, *et al.* Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008 Nov 20;359(21):2195–207.



Original Article

Korelasi Antara Jumlah CD4 dengan *Global Longitudinal Strain* Ventrikel Kiri pada Penderita *Human Immunodeficiency Virus*

Yanuar Surya Pratama¹, Andita Chairunnisa¹, Udin Bahrudin¹, Ilham Uddin¹,
Mochamad Arif Nugroho¹, Muchlis Achsan Udji Sofro², Tri Nur Kristina³

¹Bagian Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro – RSUP Dr. Kariadi Semarang

²Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro – RSUP Dr. Kariadi Semarang

³Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i1.495>

Diajukan: 05 Oktober 2020
Diterima: 03 Desember 2020

Afiliasi Penulis:
Bagian 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
atau
bahrudin00@gmail.com

Latar belakang : Jumlah CD4 merupakan parameter penting pada penderita HIV dan berhubungan dengan peningkatan risiko disfungsi sistolik. Hingga saat ini, korelasi antara jumlah CD4 dengan parameter *global longitudinal strain* (GLS) sebagai indikator fungsi sistolik subklinis masih belum jelas.

Metode : Penelitian ini merupakan studi observasional dengan metode belah lintang. GLS ventrikel kiri diperiksa menggunakan ekokardiografi dua dimensi. Jumlah CD4 *baseline* dan nadir diperoleh dari rekam medis sedangkan jumlah CD4 aktual dan CD4 *percentage* (CD4%) diperiksa menggunakan metode *flow cytometry*.

Hasil : Total 37 pasien HIV asimtomatik mengikuti penelitian dengan rerata umur 31,95±7,54 tahun dan *median* durasi penggunaan ARV adalah 34 bulan. *Median* CD4 *baseline* dan CD4 *nadir* adalah 272 sel/uL dan 223 sel/uL, sedangkan rerata CD4 aktual dan CD4% adalah 516,08±252,03 sel/uL dan 19,66±7,97 %. Semua subyek penelitian memiliki fungsi sistolik normal. Rerata GLS ventrikel kiri adalah 17,02±0,71. GLS ventrikel kiri berkorelasi positif dengan CD4 aktual ($r=0,43$; $p=0,008$) dan CD4% ($r=0,349$; $p=0,034$). Penderita HIV dengan jumlah CD4 aktual ≥ 400 sel/uL memiliki GLS ventrikel kiri yang lebih baik dibandingkan dengan yang < 400 sel/uL ($p=0,022$).

Simpulan : Jumlah CD4, terutama CD4 aktual dan CD4 *percentage* berkorelasi dengan disfungsi sistolik subklinis yang diukur dengan *global longitudinal strain* pada penderita HIV asimtomatik. Hal ini mungkin dapat menjelaskan peran CD4 terhadap patogenesis gagal jantung pada penderita HIV.

Kata kunci : CD4, global longitudinal strain ventrikel kiri, HIV

Correlation between CD4 count with left ventricular global longitudinal strain in patients with human immunodeficiency virus

Abstract

Background : CD4 count is an important parameter in patients with HIV and is associated with an increased risk of systolic dysfunction. Correlation between CD4 count and the global longitudinal strain (GLS) parameter as an indicator of subclinical systolic function remains unclear.

Methods : This was an observational study with a cross-sectional method. The left ventricular GLS was done using a two-dimensional echocardiography. Baseline and nadir CD4 counts were obtained from medical records while current CD4 counts and CD4 percentage (CD4%) were examined using flow cytometry.

Results : A total of 37 patients (31.95±7.54 years old) with asymptomatic HIV was recruited in this study, and their median duration of anti-retroviral used was 34 months. The respective median baseline CD4 and CD4 nadir were 272 cells/uL and 223 cells/uL, while the mean of current CD4 and CD4% were 516.08±252.03 cells/uL and 19.66±7.97%. All patients had normal systolic function. The mean of left ventricular GLS was 17.02±0.71. Left ventricular GLS was positively correlated with current CD4 ($r=0.43$; $p=0.008$) and CD4% ($r=0.349$; $p=0.034$). HIV patients with the current CD4 count ≥ 400 cells/uL had better left ventricular GLS than those with <400 cells/uL ($p=0.022$).

Conclusion : CD4 counts, especially current CD4 count and CD4 percentage, correlate with subclinical systolic dysfunction measured by global longitudinal strains in asymptomatic HIV patients. This may explain the role of CD4 cells in the pathogenesis of heart failure in people with HIV.

Keywords : CD4, left ventricular global longitudinal strain, HIV

PENDAHULUAN

Penderita *human immunodeficiency virus* (HIV) memiliki risiko gagal jantung lebih besar dibandingkan dengan individu yang tidak terinfeksi.¹⁻³ Studi menunjukkan bahwa salah satu faktor yang dapat meningkatkan risiko gagal jantung terutama terhadap progresifitas, *survival* dan luaran terapi pada penderita HIV.⁵ CD4 juga berhubungan dengan proses inflamasi, disfungsi endotel dan fibrosis.^{6,7} Studi lebih lanjut menunjukkan bahwa terjadi disfungsi sistolik subklinis pada penderita HIV asimtomatik yang ditunjukkan melalui penurunan parameter *global longitudinal strain* (GLS) ventrikel kiri pada pemeriksaan ekokardiografi⁸⁻¹⁰ dan hal ini juga berkorelasi dengan jumlah CD4 pada penderita HIV. Berdasarkan hal tersebut maka *American Heart Association* (AHA) merekomendasikan pemeriksaan fungsi sistolik pada penderita HIV terutama pada penderita dengan jumlah CD4 yang rendah.⁶

Penurunan GLS ventrikel kiri merupakan tanda awal disfungsi sistolik¹¹ dan berhubungan dengan *cardiac events*¹² dan *non-fatal cardiovascular events*.¹² Penggunaan parameter GLS untuk deteksi dini disfungsi diastolik hingga saat ini belum rutin dilakukan pada penderita HIV. Hingga saat ini, penelitian mengenai korelasi antara jumlah CD4 dengan GLS ventrikel kiri juga masih belum jelas sehingga kami merancang penelitian ini. Berdasarkan studi dan pengaruh CD4 terhadap proses inflamasi, disfungsi endotel dan fibrosis serta patogenesis gagal jantung pada penderita HIV, maka kami memiliki hipotesis bahwa terdapat korelasi antara

jumlah CD4 dengan nilai GLS ventrikel kiri sebagai indikator disfungsi sistolik subklinis.

METODE

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan suatu penelitian observasional analitik dengan studi belah lintang dan dilakukan di RSUP Dr. Kariadi Semarang selama periode bulan Mei-Juli 2020.

Subjek Penelitian

Populasi penelitian adalah penderita HIV di poli rawat jalan RSUP Dr. Kariadi Semarang. Subjek penelitian adalah penderita HIV asimtomatik yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta setuju mengikuti penelitian dan menandatangani *informed consent*. Kriteria inklusi penelitian adalah penderita HIV berumur ≥ 18 tahun dan memiliki data CD4 lengkap. Subjek penelitian diambil dengan metode *consecutive sampling* dengan besar sampel minimal 35 orang. Kriteria eksklusi adalah penderita HIV dengan penyakit jantung koroner, riwayat sindrom koroner akut atau pernah menjalani tindakan revaskularisasi arteri koroner, memiliki tanda iskemia atau infark miokard melalui EKG, memiliki penyakit jantung katup yang sedang-berat, pernah menjalani prosedur repair katup atau ganti katup prostetik, keganasan, atrial fibrilasi, gagal ginjal stadium 4 atau hemodialisa, penyakit jantung kongenital dan memiliki penyakit *idiopathic CD4 T-cell lymphocytopenia* (ICL).

Perhitungan jumlah sampel menggunakan rumus besar sampel untuk penelitian belah lintang dengan menggunakan nilai koefisien korelasi (r) pada penelitian

sebelumnya yaitu 0.4. Dari perhitungan tersebut didapatkan besar sampel minimal adalah 35.

Pemeriksaan CD4

Jumlah CD4 diperoleh melalui pengambilan darah vena yang diperiksa menggunakan *metode flow cytometry* dan diukur dengan satuan sel/uL. Semua data jumlah CD4 dikumpulkan untuk dilakukan analisis meliputi data CD4 awal (*baseline*), nadir, aktual dan CD4 *percentage* (CD4%). CD4 *baseline* adalah jumlah CD4 pada saat subjek pertama kali terdiagnosis HIV, sedangkan CD4 *nadir* adalah jumlah CD4 terendah yang pernah dimiliki subjek dari awal terdiagnosis hingga sebelum mengikuti penelitian. Data ini diperoleh dari rekam medis. Jumlah CD4 aktual dan CD4% merupakan data CD4 baru yang diperiksa pada saat penelitian sesaat sebelum dilakukan pemeriksaan GLS ventrikel kiri. Jumlah CD4% menggambarkan prosentase jumlah CD4 terhadap keseluruhan jumlah limfosit.

Pemeriksaan ekokardiografi dan global longitudinal strain (GLS) ventrikel kiri

Pemeriksaan ekokardiografi dilakukan sesuai prosedur standar pemeriksaan ekokardiografi transtorakal. Pemeriksaan GLS dinilai menggunakan metode *2 D speckle tracking* dengan mengambil *view* apikal 2, 3 dan 4 *chamber* pada frame rate 40-90/s dan fokus pada ventrikel kiri. Analisis GLS disatukan menjadi suatu pola *Bull's-eye* (17 segmen). GLS ventrikel kiri diproses secara *offline* menggunakan aplikasi *IntelliSpace Cardiovascular* versi 1.2 dari *Phillips Medical System Netherland B.V* dengan *software Qlab* versi 11 dari Philips.

Analisis Statistik

Analisis data meliputi analisis deskriptif dan uji hipotesis. Pada analisis deskriptif, data variabel berskala kontinyu dinyatakan sebagai rerata dan simpang baku apabila berdistribusi normal atau *median* dan nilai minimum-maksimum apabila berdistribusi tidak normal. Data variabel kategorik dinyatakan dengan nilai absolut (n) dan persentase (%). Uji normalitas data dilakukan menggunakan uji *Saphiro-Wilk*. Data dinyatakan berdistribusi normal apabila nilai $p > 0,05$. Jumlah CD4 *baseline*, nadir, aktual, CD4% dan GLS

ventrikel kiri diuji menggunakan uji korelasi *Pearson*. Selanjutnya dilakukan analisis uji beda jumlah CD4 terhadap GLS ventrikel kiri menggunakan uji *t* tidak berpasangan. Uji beda dinyatakan bermakna jika $p < 0,05$.

Analisis statistik menggunakan SPSS versi 23.0

Pemeriksaan ekokardiografi dan analisis GLS dilakukan oleh dua orang yang berbeda. Analisis GLS diperiksa oleh peneliti secara independen tanpa mengetahui data jumlah CD4 dari masing-masing subjek. *Intraobserver* dan *interobserver variability* dilakukan oleh dua orang secara independen dan dianalisis menggunakan *intraclass correlation coefficient* (ICC).

Penelitian ini telah mendapatkan *ethical clearance* dengan No.484/EC/KEPK-RSDK/2020 dan izin penelitian dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan dan Kedokteran FK UNDIP/RSIP Dr. Kariadi Semarang.

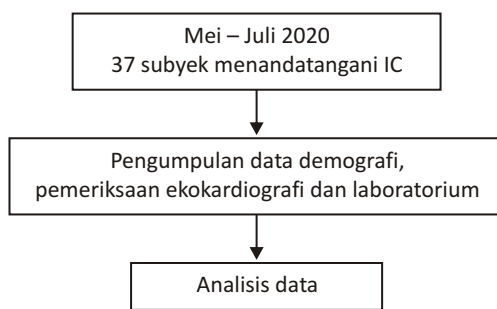
HASIL

Jumlah subjek penelitian selama periode Mei-Juli 2020 adalah 37 orang. Alur penelitian dapat dilihat pada gambar 1.

Karakteristik dasar subyek penelitian ditampilkan pada Tabel 1. Sebagian besar subyek penelitian berusia muda dengan mayoritas subyek adalah laki-laki.

Data ekokardiografi transtorakal dan GLS ventrikel kiri ditampilkan pada Tabel 2. Semua subjek penelitian memiliki fungsi sistolik yang normal berdasarkan pemeriksaan ekokardiografi standar.

Hasil uji korelasi *Pearson* antara jumlah CD4 dengan GLS ventrikel kiri ditampilkan pada Tabel 3. Korelasi signifikan ditunjukkan oleh parameter CD4 aktual dan CD4% terhadap GLS ventrikel kiri. Gambar 2 dan Gambar 3 menunjukkan korelasi CD4 aktual dan CD4% dengan GLS ventrikel kiri. Gambar 4 menunjukkan perbandingan jumlah CD4 ≥ 400 sel/uL dengan CD4 < 400 sel/uL terhadap nilai GLS ventrikel kiri. Terlihat bahwa jumlah CD4 aktual ≥ 400 sel/uL memiliki GLS ventrikel kiri yang lebih baik dibandingkan dengan jumlah CD4 aktual < 400 sel/uL ($p = 0,022$).



Gambar 1. Alur penelitian

TABEL 1
Karakteristik dasar subyek penelitian

Variabel penelitian	Mean (\pm SD) atau Median (Min–Max)
Umur (tahun)	31,95 (\pm 7,54)
Laki-laki (%)	73
Durasi ARV (bulan)	34,78 (4–89)
IMT (kg/m ²)	22,13 (\pm 3,68)
TDS (mmHg)	119,05 (\pm 12,78)
TDD (mmHg)	76,65 (\pm 10,97)
hsCRP (mg/dL)	3,59 (0,2–30)
CD4 baseline (sel/uL)	272,97 (3–1085)
CD4 nadir (sel/uL)	223,32 (3–853)
CD4 aktual (sel/uL)	516,08 (\pm 252,03)
CD4 %	19,66 (\pm 7,97)

TDS = tekanan darah sistolik; TDD = tekanan darah diastolik; IMT = indeks massa tubuh; hsCRP = *high sensitivity C-Reactive protein*; CD4 = *cluster of differentiation 4*

TABEL 2
Karakteristik ekokardiogram subjek penelitian

Variabel	Mean (\pm SD) atau Median (Min–Max)
Diameter LA (mm)	30,78 (\pm 4,92)
LAVI (ml/m ²)	16,22 (\pm 3,30)
LVEF	61,25 (\pm 4,78)
SV (ml)	52,45 (30,5–105)
CO (L/min)	4,01 (2,1–9,5)
E/A	1,47 (0,83–3)
E/e	6,37 (3,95–11,6)
GLS ventrikel kiri	17,02 (\pm 0,71)

LA = *left atrium*; LAVI = *LA volume indexes*; LVEF = *left ventricle ejection fraction*; SV = *stroke volume*; CO = *cardiac output*; GLS = *global longitudinal strain*

DISKUSI

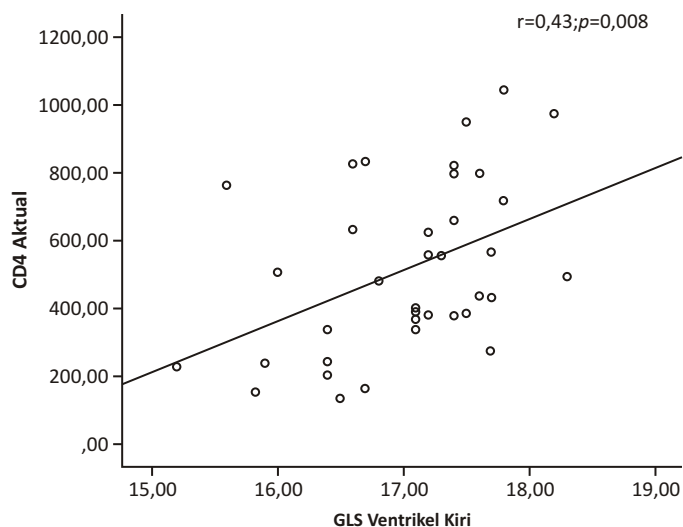
Penelitian ini merupakan penelitian pertama di Indonesia yang melihat hubungan antara jumlah CD4 penderita HIV dengan nilai GLS ventrikel kiri. Penelitian ini menunjukkan terdapat korelasi antara jumlah CD4 dengan GLS ventrikel kiri. Hal ini mungkin berhubungan dengan berbagai mekanisme patologis gagal jantung pada penderita HIV seperti inflamasi persisten, fibrosis, disfungsi endotel, dan aktivasi sistem imun yang kronis. Penelitian ini juga menunjukkan adanya korelasi jumlah CD4% sebagai penanda baru yang berhubungan dengan GLS ventrikel kiri.

Penurunan GLS ventrikel kiri berhubungan dengan kejadian kardial seperti infark miokard fatal dan non-fatal, angina tidak stabil, revaskularisasi koroner, gagal jantung, atrial fibrilasi dan aritmia maligna.¹² GLS ventrikel kiri juga berhubungan dengan kejadian kardiovaskular fatal dan non-fatal seperti stroke, *transient ischemic attack* (TIA), aneurisma aorta, emboli arteri dan revaskularisasi arteri perifer.¹² Penurunan GLS ventrikel kiri merupakan tanda awal disfungsi sistolik walaupun nilai fraksi ejeksi melalui pemeriksaan ekokardiografi sederhana masih dalam batas normal.¹¹

Penelitian Alenezidkk., Capotostodkk. dan

TABEL 3
Korelasi antara CD4 dengan GLS ventrikel kiri

CD4	Koefisien korelasi	p value
CD4 baseline	0,209	0,214
CD4 nadir	0,177	0,293
CD4 aktual	0,43	0,008
CD4%	0,349	0,034



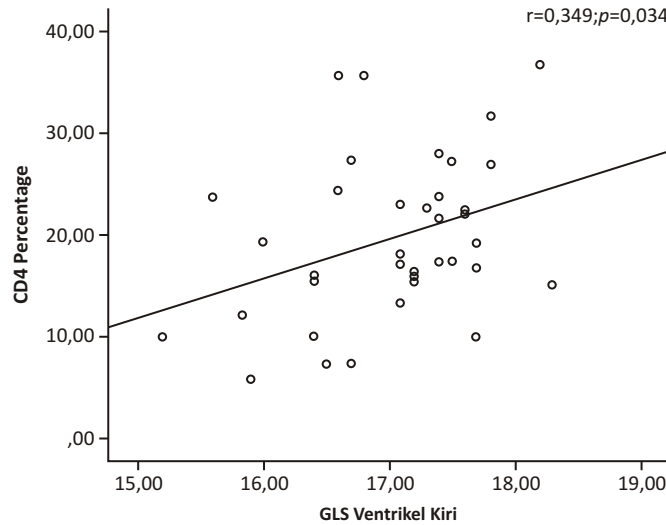
Gambar 2. Korelasi antara CD4 aktual dengan GLS ventrikel kiri

Cetindkk. menunjukkan bahwa jumlah CD4 penderita HIV memiliki korelasi dengan GLS ventrikel kiri.⁸⁻¹⁰ Hal yang sama juga didapatkan pada penelitian ini dimana parameter jumlah CD4 terutama CD4 aktual dan CD4 *percentage* berkorelasi dengan GLS ventrikel kiri. Semakin tinggi jumlah CD4 aktual dan *percentage* penderita HIV maka semakin baik GLS ventrikel kiri. Jumlah CD4 secara konsisten berhubungan dengan rerata GLS ventrikel kiri yang diperlihatkan pada penelitian ini maupun penelitian Cetin dkk. dan Alenezi dkk.

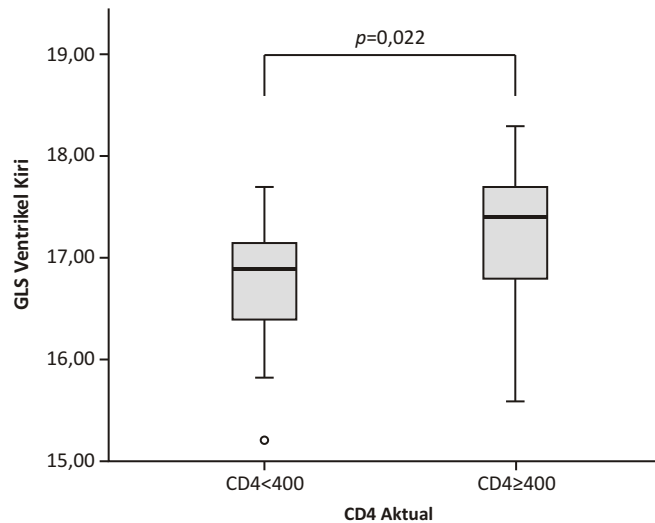
Jumlah CD4 pada penderita HIV berhubungan dengan proses inflamasi, disfungsi endotel dan fibrosis.^{6,7} Proses inflamasi yang persisten pada penderita HIV akan menyebabkan akumulasi kolagen dan fibrosis pada jaringan limfoid, liver dan miokard.¹³ Proses inflamasi persisten pada penderita HIV tetap berjalan meskipun jumlah CD4 penderita HIV meningkat.¹⁴ Hal ini akan memberikan dampak terhadap penurunan GLS ventrikel kiri walaupun jumlah CD4 meningkat. Selanjutnya, mekanisme patologis yang kompleks meliputi disfungsi endotel, disregulasi sistem imun dan *direct HIV-induced myocardial damage* akan menyebabkan fibrosis dan kerusakan miokard lebih lanjut.⁷

Studi *characterization of heart function on antiretroviral therapy* (CHART) menunjukkan bahwa ventrikel kiri penderita HIV mengalami fokal fibrosis.¹⁵ Hal yang sama juga ditunjukkan oleh penelitian Luetken dkk. dimana sekitar 82,1% penderita HIV kronis asimtomatis mengalami fibrosis miokard.¹⁶ Fibrosis miokard akan menempatkan penderita HIV pada risiko gagal jantung dan proses ini berkontribusi terhadap kejadian disfungsi sistolik subklinis dan aritmia.

Laporan penelitian mengenai korelasi antara jumlah CD4 *percentage* dengan GLS ventrikel kiri hingga saat ini belum ada. Jumlah CD4 *percentage* merupakan prediktor luaran penderita HIV yang mendapat ARV, terutama penderita HIV dengan jumlah CD4 >200 sel/uL.⁵ Jumlah CD4 *percentage* cenderung lebih stabil dan tidak terpengaruh oleh variasi diurnal.¹⁷ Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa jumlah CD4 *percentage* dapat memprediksi mortalitas, infeksi oportunistik dan perburukan penderita HIV.^{18,19} Moore dkk. menunjukkan bahwa CD4 *percentage* <15% pada penderita HIV dengan jumlah CD4 200-350 sel/uL berhubungan dengan peningkatan mortalitas.¹⁹ Hulgán dkk. menunjukkan bahwa penderita HIV dengan CD4 *percentage* <17% akan



Gambar 3. Korelasi antara CD4% dengan GLS ventrikel kiri



Gambar 4. Perbandingan antara CD4 aktual < 400 sel/uL vs. ≥400 sel/uL dengan GLS ventrikel kiri

lebih cepat mengalami kejadian infeksi oportunistik dan kematian walaupun memiliki jumlah CD4 yang sama (HR 3,57; $p=0,045$; 95% CI 1,03-12,34).¹⁸ Penelitian ini menunjukkan bahwa CD4 *percentage* berkorelasi dengan GLS ventrikel kiri dan mungkin dapat menjadi parameter baru sebagai penanda risiko terjadinya disfungsi sistolik subklinis pada penderita HIV.

Penelitian Mankwe dkk. menunjukkan bahwa penderita HIV dengan jumlah CD4 < 200 sel/uL memiliki risiko disfungsi sistolik lebih tinggi dibandingkan dengan jumlah CD4 ≥ 200 sel/uL (*odds ratio* 3,33 (95% CI 1,32-8,4)).²⁰ Hal yang sama juga ditunjukkan oleh Freiberg dkk. dimana penderita HIV dengan jumlah CD4 < 200 sel/uL memiliki *odds ratio* sebesar 2,03 (95% CI 1,61-2,55) mengalami disfungsi sistolik.¹ Penelitian ini menunjukkan nilai batas yang lebih tinggi dimana

penderita HIV dengan jumlah CD4 aktual ≥ 400 sel/uL memiliki nilai GLS ventrikel kiri yang lebih baik dibandingkan dengan jumlah CD4 aktual < 400 sel/uL. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa semakin tinggi jumlah CD4 maka semakin baik fungsi sistolik ventrikel kiri penderita HIV, bahkan pada kondisi subklinis.

Keterbatasan pada penelitian ini yaitu pertama, jumlah CD4 pada populasi penelitian belum mencapai kondisi stabil. Kedua, penelitian ini tidak mengevaluasi efek kombinasi ARV. Ketiga, penelitian ini tidak dapat memeriksa *viral load* aktual, derajat fibrosis, penanda disfungsi endotel dan penanda aktivasi imun serta inflamasi lainnya.

Penelitian selanjutnya dapat dilakukan dengan menggunakan desain kohort prospektif untuk melihat pengaruh CD4 terhadap perubahan GLS ventrikel kiri

dan pengaruh pemberian ARV jangka panjang. Selain itu, penelitian serupa juga dapat dilakukan pada subjek dengan diagnosis HIV yang lebih dari 3 tahun yang telah memiliki nilai CD4 yang cukup stabil.

Penelitian ini menggunakan dana dari sumber mandiri. Peneliti mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang telah bekerjasama dan membantu dalam penelitian ini.

SIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa penderita HIV memiliki disfungsi sistolik subklinis yang ditandai dengan penurunan nilai GLS ventrikel kiri. Jumlah CD4 sebagai salah satu parameter progresifitas HIV berkorelasi dengan GLS ventrikel kiri terutama CD4 aktual dan CD4 *percentage*. Semakin tinggi jumlah CD4 maka semakin baik fungsi sistolik ventrikel kiri pada penderita HIV. Korelasi ini mungkin dapat menjelaskan peran CD4 terhadap patogenesis gagal jantung pada penderita HIV.

DAFTAR PUSTAKA

- Freiberg MS, Chang CCH, Skanderson M, Patterson O V., DuVall SL, Brandt CA, *et al.* Association between HIV infection and the risk of heart failure with reduced ejection fraction and preserved ejection fraction in the antiretroviral therapy era: Results from the veterans aging cohort study. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 536–46.
- Feinstein MJ, Steverson AB, Ning H, Pawlowski AE, Schneider D, Ahmad FS, *et al.* Adjudicated heart failure in HIV-infected and uninfected men and women. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e009985.
- Butt AA, Chang CC, Kuller L, Goetz MB, Leaf D, Rimland D, *et al.* Risk of heart failure with human immunodeficiency virus in the absence of prior diagnosis of coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2011; 171: 737–43.
- Al-Kindi SG, Elamm C, Ginwalla M, Mehanna E, Zacharias M, Benatti R, *et al.* Heart failure in patients with human immunodeficiency virus infection: Epidemiology and management disparities. *Int J Cardiol* 2016; 218: 43–46.
- Hoffman J, Griensven J, Colebunders R, McKellar M. Role of the CD4 count in HIV management. *HIV Ther* 2010; 4: 27–39.
- Feinstein MJ, Hsue PY, Benjamin LA, Bloomfield GS, Currier JS, Freiberg MS, *et al.* Characteristics, Prevention, and Management of Cardiovascular Disease in People Living with HIV: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019; 140: e98–e124.
- Remick J, Georgiopoulou V, Marti C, Ofotokun I, Kalogeropoulos A, Lewis W, *et al.* Heart failure in patients with human immunodeficiency virus infection: Epidemiology, pathophysiology, treatment, and future research. *Circulation* 2014; 129: 1781–9.
- Alenezi F, Bloomfield GS, Okeke NL, Velagapudi P, Abudaqa L, Ijioma N, *et al.* Global Longitudinal Strain and Immune Status in Patients Living With Human Immunodeficiency Virus. *Am J Cardiol* 2019; 124: 966–71.
- Capotosto L, D'Etorre G, Ajassa C, Cavallari N, Ciardi MR, Placania G, *et al.* Assessment of Biventricular Function by Three-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Adolescents and Young Adults with Human Immunodeficiency Virus Infection: A Pilot Study. *Cardiol* 2019; 1–11.
- Cetin S, Gündüz A, Çetin AŞ, Gurdal A, Sümerkan MÇ, Yıldız SS, *et al.* Evaluation of subtle left ventricular systolic dysfunction by longitudinal systolic strain in patients with human immunodeficiency virus. *Acta Cardiol Sin* 2018; 34: 321–7.
- Potter E, Marwick TH. Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography. *J Am Collage Cardiovasc Imaging* 2018; 11: 260–74.
- Kuznetsova T, Cauwenberghs N, Knez J, Thijs L, Voigt J, Staessen JA. Additive Prognostic Value of Left Ventricular Systolic Dysfunction in a Population-Based Cohort. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016; 9: e004661.
- Hsue PY, Tawakol A. Inflammation and Fibrosis in HIV Getting to the Heart of the Matter. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016; e004427.
- Slim J, Saling CF. A Review of Management of Inflammation in the HIV Population. *Biomed Res Int*; 2016.
- Butler J, Greene SJ, Shah SH, Shah SJ, Anstrom KJ, Kim RJ, *et al.* Diastolic Dysfunction in Patients With Human Immunodeficiency Virus Receiving Antiretroviral Therapy: Results From the CHART Study. *J Card Fail* 2020; 26: 371–80.
- Luetkens JA, Doerner J, Schwarze-Zander C, Wasmuth JC, Boesecke C, Sprinkart AM, *et al.* Cardiac Magnetic Resonance Reveals Signs of Subclinical Myocardial Inflammation in Asymptomatic HIV-Infected Patients. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016; 9: 1–8.
- Pirzada Y, Khuder S, Donabedian H. AIDS Research and Therapy Predicting AIDS-related events using CD4 percentage or CD4. *AIDS Res Ther* 2006; 6: 1–6.
- Hulgan T, Raffanti S, Kheshti A, Blackwell RB, Rebeiro PF, Barkanic G, *et al.* CD4 Lymphocyte Percentage Predicts Disease Progression in HIV-Infected Patients Initiating Highly Active Antiretroviral Therapy with CD4 Lymphocyte Counts 1 350 Lymphocytes / mm³. *J Infect Dis* 2005; 950–7.
- Moore DM, Hogg RS, Yip B, Craib K, Wood E, Montaner JSG. CD4 percentage is an independent predictor of survival in patients starting antiretroviral therapy with absolute CD4 cell counts between 200 and 350 cells / m L. *HIV Med* 2006; 383–388.
- Mankwe, Odia J. Impact of CD4 + lymphocyte count on left ventricular systolic function in newly diagnosed HAART naïve HIV/AIDS patients seen at University of Port Harcourt Teaching Hospital, Port Harcourt, Rivers State. *J Med Sci Clin Res* 2017; 05: 18265–18274.



Original Article

Efek Protektif Methylprednisolone pada Testis Kontralateral Tikus Wistar yang dilakukan Torsio–Detorsio

Dimas Sindhu Wibisiono¹, Leonardo Cahyo Nugroho², Krisna Muhammad²,
Ardi Fauzi², Adityas Mahendra Putra², Afif Iman Hidayat²

¹Bagian Ilmu Bedah Subbagian Bedah Urologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²Program Studi Dokter Spesialis Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i1.493>

Diajukan: 09 Oktober 2020

Diterima: 04 Januari 2021

Afiliasi Penulis:

Program Studi Dokter Spesialis Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Korespondensi Penulis:

Leonardo Cahyo Nugroho
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:

leonardocahyo@gmail.com

Latar belakang : Torsio testis merupakan keadaan gawat darurat dan butuh segera dilakukan tindakan bedah. Torsio testis menyumbang 13–54% kasus penyakit skrotum pediatri akut dan terjadi pada 1 dari 4.000 pria berusia <25 tahun serta 1 dari 160 pria di atas 25 tahun. Walaupun sudah dilakukan intervensi di bawah 6 jam namun kematian jaringan testis pasca detorsio masih tinggi, dikarenakan terjadinya cedera iskemik reperfusi akibat produksi ROS (*Reactive Oxygen Species*) yang berlebihan. Testis kontralateral seringkali ikut terdampak pasca terjadinya torsio–detorsio akibat efek ROS. Pemberian terapi tambahan pasca dilakukan detorsio merupakan kebutuhan yang mendesak untuk ditemukan karena bisa mengurangi kematian jaringan testis akibat cedera iskemik reperfusi.

Metode : Merupakan studi eksperimental dengan rancangan *Randomized controlled study with post test only control group design*. Sampel penelitian sejumlah 18 tikus wistar dibagi dalam 3 kelompok (P1 : torsio-detorsio dan methylprednisolone, P2 : torsio-detorsio saja, K : kontrol). Dilakukan torsio pada testis ipsilateral, kemudian dilakukan detorsio dan pemberian terapi intravena. Dilakukan pengamatan index apoptosis (infertilitas) pada variabel *Johnsen score*, jumlah lapis sel tubulus seminiferus, adhesi neutrofil dan jumlah sel nekrosis dalam *Hematoxyline Eosin* pada testis kontralateral. Selanjutnya dilakukan analisa statistik, hasil dipresentasikan dalam tabel dan gambar.

Hasil : Terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok Methylprednisolone terhadap kelompok Torsio Detorsio dengan $p=0,008$ pada variabel *Johnsen score* dan jumlah lapis sel tubulus seminiferus.

Diskusi : Methylprednisolone sebagai anti inflamasi terbukti dalam fungsinya mengurangi ROS sehingga bisa mengurangi cedera iskemik reperfusi.

Kata kunci : Methylprednisolone, Torsio-Detorsio, Testis kontralateral

Protective effect of methylprednisolone on contralateral testes of Wistar Rats under torsion–detortion

Abstract

Background : Testicular torsion is an emergency situation and requires immediate surgery. Testicular torsion accounts for 13–54% of cases of acute pediatric scrotal disease and occurs in 1 in 4,000 men aged <25 years and 1 in 160 men over 25 years. Even though the intervention was carried out for less than 6 hours, post–detortion testicular tissue mortality was still high, due to reperfusion ischemic injury due to excessive production of ROS (Reactive Oxygen Species). The contralateral testis is often affected after torsion–detortion due to the effects of ROS. The provision of additional therapy after detortion is an urgent need to be found because it can reduce the death of testicular tissue due to reperfusion ischemic injury.

Methods : It is an experimental study with a randomized controlled study design with post test only control group design. The research sample was 18 Wistar rats divided into 3 groups (P1 : torsion–detortion and methylprednisolone, P2 : only torsion–detortion, K : control). Torsion of the ipsilateral testis is performed, then detortion and intravenous therapy are administered. The apoptotic index (infertility) was observed on the Johnsen score variable, the number of seminiferous tubular cell layers, neutrophil adhesion and the number of necrotic cells in the Eosin Hematoxyline in the contralateral testis. Furthermore, statistical analysis is carried out, the results are presented in tables and figures.

Results : There was a significant difference between the Methylprednisolone group and the Torsion Detortion group with $p=0.008$ in the Johnsen score variable and the number of seminiferous tubular cell layers.

Discussion : Methylprednisolone as an anti-inflammatory has been proven in its function to reduce ROS so that it can reduce reperfusion ischemic injuries.

Keywords : Methylprednisolone, Torsion–Detortion, Contralateral Testis

PENDAHULUAN

Torsio testis adalah keadaan darurat urologi medis dimana setiap tahunnya terjadi pada 4.000 orang dibawah usia 25 tahun.^{1,2} Jika kondisi ini tidak diobati, torsio testis dapat menyebabkan kerusakan testis dan nekrosis testis . Meskipun detorsi sukses dilakukan, 40–60% kasus mengalami atrofi testis satu tahun kemudian. Banyak hal yang menjadi penyebab kerusakan testis. Penyebab yang paling dapat diterima adalah oleh karena iskemia reperfusi setelah detorsi dan pemutaran testis, yang berdampak pada berkurangnya produksi sperma sehingga kemudian merusak testis di kemudian hari. Meskipun proses patologis pada torsio testis relatif jelas, kerusakan jaringan pada testis kontralateral juga perlu diperhatikan. Terdapat penelitian yang menunjukkan bahwa torsio pada salah satu sisi testis tidak hanya merusak testis pada sisi tersebut, namun juga dapat menyebabkan kerusakan pada testis sisi yang lain. Akan tetapi mekanisme patologi pada kejadian tersebut masih belum sepenuhnya dipahami. Beberapa teori mengenai cedera testis kontralateral yang berawal dari torsio testis unilateral sangatlah kompleks. Diantara teori tersebut antara lain seperti iskemia reperfusi, respon imunologi, displasia testis kongenital, pelepasan akrosomal, enzim, dan refleks vasospasme.^{1,2}

Hal ini telah diterima secara luas bahwasanya iskemia reperfusi pada cedera torsio disebabkan oleh karena cedera versi paradoksikal. Kedua, blokade dari sawar darah-saraf dapat memainkan peran penting

dalam respon autoimun, yakni menyebabkan dibentuknya antibodi sperma. Diperkirakan bahwa perubahan fungsi spermatogenesis pada testis pasien dengan torsio unilateral dipengaruhi oleh respons autoimun yakni oleh karena teori penghancuran antigen.^{3,4} Teori ini menyatakan bahwa semua jaringan embrional (spermatozoa) memiliki kelebihan bersifat imun, sehingga jaringan tersebut tidak dikenali oleh antibodi. Sistem imun akan mengenali spermatozoa sebagai antigen jika terjadi kerusakan barrier . Akibatnya, sperma dianggap sebagai benda asing oleh sistem kekebalan tubuh dan menimbulkan respon imun yang ditandai dengan pembentukan antibodi. Namun, dalam jaringan embrio terdapat jaringan yang tidak terpengaruh oleh reaksi tersebut. Contoh yang tidak terpengaruh oleh reaksi tersebut adalah semen.^{5,6}

Methylprednisolone adalah anti-alergipoten, immunosuppressive, anti-inflamasi dan agen anti–shock. Obat ini lima kali lebih kuat dibandingkan hidrokortison, dan memiliki kekuatan yang sama dengan prednisone. Sebagai obat anti-inflamasi, dia menekan migrasi neutrofil, mengurangi produksi prostaglandin (senyawa yang bertindak sebagai mediator inflamasi) dan menyebabkan vasodilatasi. Hal ini mengurangi respon tubuh terhadap kondisi inflamasi.^{7–9} Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menunjukkan efek protektif dari methylprednisolone terhadap terjadinya infertilitas pada testis tikus kontralateral pasca di lakukan torsio detorsi ditinjau dari Johnsen score, jumlah lapis sel tubulus seminiferus, nekrosis sel dan tingkat adhesi neutrophil.

METODE

Hewan laboratorium

Penelitian ini dilakukan pada 18 *Rattus norvegicus* jantan galur wistar, usia 10–14 minggu dengan berat rata-rata 180–230 gram yang dibeli dari Laboratorium Animal Centre Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret. Tikus-tikus ini dipelihara di ruangan dengan suhu terkontrol ($28 \pm 2^\circ\text{C}$) dengan siklus 12 jam terang/12 jam gelap, dan diberi akses bebas ke makanan hewan pengerat dengan standar 40 gram/hari dan air. Peneliti telah mendapatkan persetujuan penelitian pada hewan dengan *Ethical Clearance* dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro berdasarkan prinsip-prinsip penelitian dari Pedoman Nasional Etik Penelitian Kesehatan (PNEPK) Departemen Kesehatan RI tahun 2011.

Desain eksperimental

Hewan dibagi menjadi tiga kelompok studi, dengan masing-masing kelompok terdiri dari lima tikus. Grup P1: Dilakukan torsi dengan memutar testis kiri 720° searah jarum jam, kemudian 2 jam kemudian dilakukan detorsi testis. Tikus diinjeksi secara intravena dengan methylprednisolone (30 mg/kg) segera setelah detorsi dilakukan. Grup P2: Dilakukan torsi dengan memutar testis kiri 720° searah jarum jam, kemudian 2 jam kemudian dilakukan detorsi testis tanpa dilakukan injeksi methylprednisolone.

Prosedur pengambilan sampel

Pastikan tikus masih dalam posisi terlentang dan dalam anestesi. Pada sayatan parasphe sebelumnya dibuka kembali lapis demi lapis termasuk cutis, tunika dartos, fascia spermatica externa. Setelah 2 jam pasca detorsio, dilakukan orchidectomi pada testis kanan (kontralateral testis yang dilakukan torsio detorsio), kemudian sampel dimasukkan ke dalam gelas kecil dengan formalin penuh. Selanjutnya sampel dikirim ke laboratorium Patologi Anatomi untuk pewarnaan *Hematoxylin-Eosin* (HE). Berdasarkan pewarnaan HE maka akan dilakukan penilaian Johnsen Score, jumlah lapisan sel tubulus seminiferus pada setiap kelompok, jumlah sel nekrosis

dan derajat adhesi netrofil kemudian dihitung rata-rata tiap kelompok. Tikus dilakukan dekapitasi setelah jaringan testis diambil.

Definisi Operasional

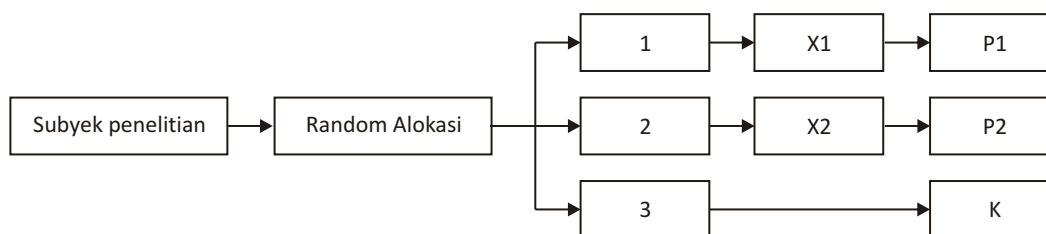
Johnsen score merupakan skoring yang dilakukan untuk melakukan penghitungan kuantitas spermatogenesis terkait kondisi intra sel pada tubulus seminiferus. Skor 10 mengindikasikan aktivitas spermatogenesis terbaik (maksimal) dan skor 1 mengindikasikan ketiadaan germ sel (spermatogenesis terburuk). Jumlah lapis sel tubulus seminiferus merupakan skoring kuantitas spermatogenesis seperti Johnsen score yaitu terkait jumlah lapis sel di tubulus seminiferus dengan skor 6 merupakan skor terbaik dan skor 1 merupakan skor terburuk. Adhesi neutrofil mengindikasikan ada atau tidaknya neutrofil yang terkait pada sel pada fase inflamasi. Sedangkan jumlah sel nekrosis mengindikasikan kematian sel yang terjadi pasca dilakukan torsio detorsio.

Analisis Statistik

Data dari hasil penelitian yang telah dicatat, dikumpulkandan diolah dengan program komputer. Data disajikan dalam bentuk tabel dan grafik. Sebelum dilakukan analisis dilakukan uji normalitas dengan Uji *Saphiro–Wilk* dikarenakan jumlah sampel kurang dari 50. Analisis antara variabel bebas dan variabel terikat jumlah lapis sel tubulus seminiferus dengan variabel rasio (numerik) menggunakan *One Way Anova* karena didapatkan uji normalitas dengan sebaran data dengan distribusi yang normal. Pengujian kemudian dilanjutkan dengan *Post Hoc*. Setelah didapatkan data yang diperlukan, hasil data diolah dalam pembahasan penelitian.

HASIL

Dari hasil pengumpulan data dilakukan penghitungan efektivitas dari methylprednisolon terhadap efek protektif testis kontralateral yang dilakukan mekanisme torsio detorsio. Dilakukan pengujian secara bersamaan dengan pengujian Kruskal Wallis.



X1 :Torsio + Detorsio + Methylpredinosolone, X2 : Torsio + Detorsio (tanpa pemberian terapi),
 P1 : Kelompok perlakuan 1 , P2 : Kelompok perlakuan 2, K : Kelompok kontrol

Diagram 1. Desain Penelitian

TABEL 1
Karakteristik Variabel Penelitian

		Statistics			
		Jumlah Lapis Sel Tubulus	Johnsen Score	Adhesi Neutrofil	Jumlah Sel Nekrosis
N	Valid	15	15	15	15
	Missing	0	0	0	0
Mean		4,41	8,89	5,03	0,00
Median		4,60	9,50	4,00	0,00
Std. Deviation		0,463	1,166	4,735	0,000
Variance		0,214	1,361	22,416	0,000
Minimum		4	7	0	0
Maximum		5	10	17	0

TABEL 2
Pengujian secara bersamaan dengan pengujian *Kruskal Wallis*

		Test Statistics ^{a,b}			
		Jumlah Lapis Sel Tubulus	Johnsen Score	Adhesi Neutrofil	Jumlah Sel Nekrosis
Chi-Square		9,585	11,301	6,059	0,000
df		2	2	2	2
Asymp. Sig.		0,008	0,004	0,048	1,000

a. *Kruskal Wallis Test*

b. *Grouping Variable* : KELOMPOK

Didapatkan secara kelompok, bahwa variabel Johnsen Score dan Jumlah Lapis Sel Tubulus memiliki signifikansi ($p < 0,05$) lebih tinggi dibandingkan variabel Adhesi Neutrofil dan Jumlah Sel Nekrosis. Variabel Johnsen Score memiliki signifikansi tertinggi dibandingkan variabel lain dengan prosedur penelitian torsio detorsio.

Pengujian antar variabel bebas terhadap kontrol menggunakan uji Anova, yang didapatkan hasilnya sesuai dengan penghitungan secara kelompok.

Pengujian di atas menginformasikan bahwa perbandingan variabel pemberian terapi Methylprednisolon pada variabel jumlah lapis sel tubulus seminiferus, Johnsen score dan Adhesi Neutrofil terdapat hasil yang signifikan apabila diperbandingkan dengan variabel Torsio detorsio saja.

DISKUSI

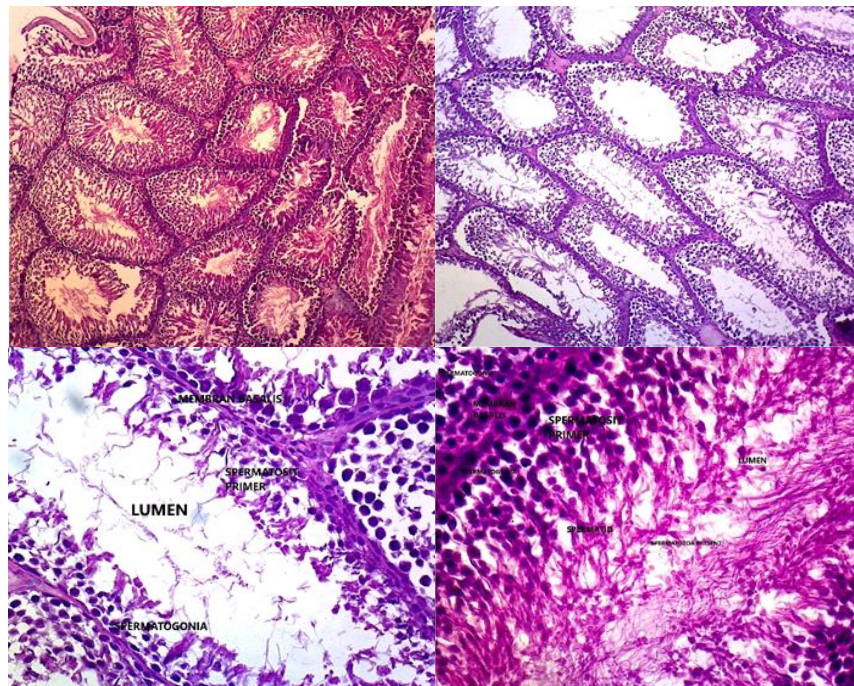
Torsio testis unilateral adalah salah satu kondisi yang sering menjadi salah satu penyebab penurunan

kesuburan pria.^{10,11} Beberapa penelitian menunjukkan bahwa dalam kondisi ini terjadi perubahan histologi dan biokimia, baik pada sisi yang mengalami torsio testis maupun sisi kontralateral yang tidak mengalami torsio, meskipun hal ini masih menjadi kontroversi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh methylprednisolone terhadap dari torsio testis pada tikus ditinjau dari Johnsen score, jumlah sel tubulus seminiferus, jumlah nekrosis sel dan tingkat adhesi neutrophil.^{12,13}

Di dalam periode iskemia, level dari hipoxanthin, lipid peroksidase dan asam laktat meningkat akibat dari insufisiensi aliran darah yang menuju ke jaringan testis. Sehingga diagnosis dan tatalaksana bedah dibutuhkan segera untuk mengembalikan aliran darah menuju testis. Reperfusi dan oksigenasi adalah hal yang penting untuk menyelamatkan jaringan testis yang mengalami iskemia. Namun sayangnya pada periode reperfusi, superoxide anion, radikal hidroksil, hydrogen peroksida dan nitrit oksida, yang disebut dengan *Reactive Oxygen Species* (ROS), mulai di bentuk. ROS yang secara berlebihan

TABEL 3
Pengujian antar variabel bebas terhadap kontrol menggunakan uji Anova

	Kelompok	P2	K
Jumlah Lapis Sel Tubulus Seminiferus	P1	0,008	0,056
	P2	–	0,095
Johnsen Score	P1	0,008	0,056
	P2	–	0,008
Adhesi Neutrofil	P1	0,032	0,056
	P2	–	0,841
Jumlah Sel Nekrosis	P1	1,000	1,000
	P2	–	1,000



Gambar 1. Pada gambar histopatologi dengan pengecatan HE di atas didapatkan, **A.** Preparat yang diberikan terapi methylprednisolon pasca dilakukan torsio detorsio, tampak jumlah lapis sel tubulus seminiferus yang normal dan tampak spermatogenesis yang lengkap. **B dan C** Preparat yang hanya dilakukan detorsio pasca torsio, tampak spermatogenesis yang kurang lengkap dan jumlah lapis sel yang berkurang dari normal. **D.** Merupakan kelompok kontrol (tanpa dilakukan torsio dan detorsio), memiliki jumlah lapis sel tubulus seminiferus yang lengkap

terbentuk akan membuat terjadinya kerusakan jaringan testis yang disebut dengan cidera reperfusi.

Torsio testis unilateral juga dapat mempengaruhi dan menyebabkan kerusakan pada testis kontralateral. Meskipun mekanisme pastinya tidak jelas, ada beberapa teori tentang penyebabnya. Beberapa teori dan studi menunjukkan bahwa iskemia akibat torsiotesis unilateral menimbulkan refleksi pada pembuluh darah sisi kontralateral dan menyebabkan iskemia lokal pada

pembuluh darah testis, sehingga terjadi penurunan aliran darah pada sisi kontralateral dari torsio unilateral. Selama kondisi iskemik ini, produksi ATP menurun karena terbatasnya jumlah oksigen. Pada kondisi ini terjadinya peningkatan Ca^{2+} intraseluler memicu terjadinya konversi xantin dehidrogenase menjadi xantin oksidase yang merupakan enzim penghasil superoksida. Hal ini menyebabkan peningkatan radikal bebas. Jika detorsio dilakukan pada sisi torsio testis unilateral, pada

waktu yang hampir bersamaan pada sisi kontralateral terjadi peningkatan aliran darah. Hal ini diduga kuat menyebabkan cedera reperfusi iskemik yang memicu peningkatan radikal bebas yang dapat menyebabkan kerusakan sel germinal, seperti spermatogonium. Penurunan spermatogonium juga diduga sebagai akibat dari penurunan testosteron akibat stres metabolik. Ketika terjadi penurunan kadar testosteron, sel Leydig meningkatkan apoptosis. Penurunan testosteron yang diakibatkan iskemia sel Leydig menyebabkan ekspresi Fas pada permukaan sel germinal, seperti halnya pada permukaan sel sertoli dengan mengekspresikan FasL pada permukaan sel Sertoli.^{12,13}

Ikatan Fas dan FasL pada permukaan sel germinal menyebabkan apoptosis pada sel epitel germinal dan destruksi tubulus seminiferus melalui aktivasi *Fas Associated Protein with Death Domain* (FADD). Proses autoimun diduga terjadi sebagai akibat dari kerusakan testis unilateral dengan torsio yang berkepanjangan diikuti oleh kerusakan imunologi pada sawar darah testis yang memicu produksi antibodi tubuh dan kemudian menyerang testis kontralateral yang sehat. Ketika sawar darah testikular rusak, sel germinal melepaskan protein yang masuk ke sirkulasi dan dikenali oleh sel imunokompeten sebagai antigen. Selanjutnya, terjadi diferensiasi dan aktivasi sel T, kemungkinan terjadi sekresi berbagai jenis sitokin, diantaranya adalah interleukin 4 (IL-4).^{13,14}

IL-4 selanjutnya menginduksi aktivasi, proliferasi dan pematangan sel B, menghasilkan produksi antibodi yang cenderung menginduksi kerusakan sel epitel jaringan di sisi kontralateral. Pemberian kortikosteroid dilakukan sebagai upaya untuk mencegah kerusakan sel testikular kontralateral pada tikus dengan torsio testis unilateral.^{13,14}

Efek dari kemampuan kortikosteroid dalam menekan sel spermatogonium apoptosis, hormon glukokortikoid dapat menekan apoptosis sel germinal yang diinduksi oleh iskemia testis. Pemberian kortikosteroid juga dapat menekan presentase adhesi neutrofil dalam penelitian ini. Ditemukan bahwa kelompok yang menjalani torsio testis unilateral selama 2 jam, detorsio 2 jam kemudian dan dilakukan pemberian methylprednisolone, memiliki presentase kematian jaringan yang lebih rendah dibandingkan kelompok yang hanya menjalani torsio detorsio saja. Efek anti inflamasi pada Methylprednisolone mencegah timbulnya mediator inflamasi akut seperti TNF α , interleukin, dan neutrophil. Dengan berkurangnya zat-zat inflamasi ini maka proses inflamasi yang bisa menginduksi terjadinya kematian jaringan bisa lebih ditekan. Pada penelitian sebelumnya dikatakan bahwa dengan pemberian steroid berasosiasi dengan berkurangnya infiltrasi neutrophil pada jaringan vascular serta menurunkan apoptosis pada sel germinal. Dengan adanya penurunan infiltrasi neutrophil dan

berkurangnya index apoptosis akan mengurangi terbentuknya ROS pada jaringan testis yang mengalami detorsio.^{14,15}

Kortikosteroid diduga juga dapat menghambat aktivasi dan proliferasi sel B sehingga menurunkan kadar apoptosis. Dengan tingkat apoptosis yang menurun, kematian jaringan pada sel tubulus seminiferus juga menurun (jumlah lapis sel tubulus seminiferus lebih tinggi, Johnsen score lebih tinggi). Oleh karena itu, dalam penelitian ini kami menyimpulkan bahwa pemberian kortikosteroid sebelum dilakukan detorsio dapat memberikan efek protektif pada testis kontralateral yang mengalami torsio unilateral dengan mencegah apoptosis germinal melalui penekanan respon imun dan penekanan respon *Reactive Oxygen Species* sehingga menurunkan laju cidera iskemik reperfusi.

SIMPULAN

Mekanisme detorsio pada testis ipsilateral yang telah mengalami torsio, seringkali memberikan efek terjadinya infertilitas. Hal ini dikarenakan terjadi patofisiologi *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang menyebabkan cidera iskemik reperfusi pada sel di testis sehingga terjadi apoptosis dan nekrosis yang berlebihan. Testis kontralateral juga sering kali terdampak efek ROS tersebut, sehingga testis kontralateral juga seringkali ikut mengalami kematian jaringan. Pemberian terapi methylprednisolone terbukti menurunkan derajat infertilitas pada testis kontralateral yang dilakukan mekanisme torsio dan detorsio melalui variabel Johnsen score dan jumlah lapis sel tubulus seminiferus. Hal ini memberikan paradigma yang baru mengenai pengobatan torsio testis, yaitu dengan pilihan pemberian farmakoterapi disamping dilakukan mekanisme detorsio. Dengan hal ini diharapkan dapat menurunkan terjadinya angka infertilitas pasca terjadinya torsio testis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Xia, Z., Jun, H., Han, L., Xia, Q., Shao, F., Lin, X. Effect of unilateral testicular torsion on contralateral testis in a rat model. *Pediatric Surgery International*. 2020;2(1):121-9. <https://doi.org/10.1007/s00383-020-04626-y>
2. Kustono, A., Suidiana, I. K., Rizaldi, F., Tarmono. Effects of Dexamethasone on Contralateral Testicular Immune Response in Wistar Strain Rats with Unilateral Testicular Torsion. *Folia Medica Indonesiana*. 2018;54(1):29-33.
3. Mauny, M.P., Danarto, R., Heriyanto, D. S., Role of methylprednisolone on mRNA expression of BAX, BCL-2 gene in testicular torsion-detorsion of male albino Wistar rats. *J Med Sci*. 2020;52(3):205-13.
4. Teixeira, T. A., Pariz, J. R., Dutra, R. T., Saldiva, P. H., Costa, E., Hallak, J. Cut-off values of the Johnsen score and Copenhagen index as histopathological prognostic factors for postoperative semen quality in selected infertile patients undergoing microsurgical correction of bilateral subclinical varicocele. *Transl Androl Urol* 2019;8(4):346-55. <http://dx.doi.org/10.21037/tau.2019.06.23>

5. Mertoğlu C, Senel U, Cayli S, Tas U, Küskü Kiraz Z, Özyurt H. Protective role of methylprednisolone and heparin in ischaemic-reperfusion injury of the rat testicle. *Andrologia*. 2016;48(7):737–44.
6. Cole LA. Human Male Spermatogenesis. In: Cole LA, editor. *Biology of Life*. 1st ed. Boston: Academic Press; 2016.13541.
7. Ozkan KU, Küçükaydin M, Muhtaroglu S, Kontaş O. Evaluation of contralateral testicular damage after unilateral testicular torsion by serum inhibin b levels. *J Pediatry Surg*. 2001;36(7):1050–3.
8. Nagler, H. M., White, R. D. The Effect of Testicular Torsion on TI-IE Contralateral Testis. *The Journal Of Urology*. 2018;128(8):264–83.
9. Elmore, S. A., et al. Recommendations from the INHAND Apoptosis/Necrosis Working Group. *Toxicol Pathol*. 2016;44(2): 173–88. <http://dx.doi.org/10.1177/0192623315625859>
10. Tarhan, F., Yildiz, K., Kuyumcoglu, U. An Enigma: Contralateral Effects of Experimental Unilateral Testicular Torsion. *International Urology and Nephrology*. 1996;28(3):359–66.
11. Kazemi-Darabadi, S., *et al*. Effects of L-carnitine and betamethasone on ischemia-reperfusion injuries and sperm parameters following testicular torsion in a rat model. *Veterinary Research Forum*. 2019; 10(2):125–32.
12. McAninch, J W, Lue, T F. Smith and Tanagho's General Urology Nineteenth Edition. San Francisco, California : Mc Graw Hill Education; 2020.
13. Ikatan Ahli Urologi Indonesia. *Panduan Penanganan Infertilitas Pria edisi 2*. Jakarta :IAUI; 2015.
14. Gensler LS. Glucocorticoids: Complications to Anticipate and Prevent. *The Neurohospitalist*. 2013;3(2):92–7.
15. Kertmen, Celikoglu, Ozturk, Güreş, Bozkurt, Kanat, *et al*. Comparative effects of methylprednisolone and tetracosactide (ACTH1–24) on ischemia/reperfusion injury of the rabbit spinal cord. *Arch Med Sci*. 2018;14(6):1459–70.



Original Article

Ekspresi Reseptor Estrogen dan Reseptor Progesteron pada Pasien dengan Leiomioma Uteri

Finot, Dik Puspasari, Indra Wijaya

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i1.498>

Diajukan: 30 Juli 2019
Diterima: 01 November 2019

Afiliasi Penulis:
Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro Semarang

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

E-mail:
finotdr@gmail.com

Latar belakang : Leiomioma uteri merupakan tumor jinak dengan prevalensi yang cukup tinggi dan perkembangannya sangat dipengaruhi oleh hormon steroid. Sementara itu masih terdapat pertentangan pada penelitian mengenai ekspresi reseptor estrogen (ER) dan reseptor progesteron (PR) pada leiomioma uteri, serta belum dipahami tentang etiologi dan patogenesis leiomioma uteri. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ekspresi ER dan PR pada leiomioma uteri.

Metode : Penelitian ini merupakan analitik observasional dengan rancangan *case control*, dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. Kariadi, Semarang. Populasi penelitian adalah blok histopatologi dengan diagnosa leiomioma uteri pada tahun 2017. Pengambilan sampel dilakukan secara acak sederhana, setelah memenuhi kriteria inklusi.

Hasil : Berdasarkan karakteristik usia pada kelompok leiomioma uteri, yang terbanyak adalah kelompok usia >40 tahun. Berdasarkan karakteristik Indeks Massa Tubuh (IMT), pada kelompok leiomioma uteri IMT yang paling banyak pada *normoweight*, tetapi terdapat kecenderungan kasus leiomioma uteri meningkat pada IMT yang lebih tinggi, dengan jumlah kumulatif pada IMT *overweight* dan *obese* adalah sebanyak 6 kasus (40%). Karakteristik paritas pada kelompok leiomioma uteri yang terbanyak adalah nullipara yaitu 7 kasus (46,7%). Seluruh kelompok leiomioma uteri mengekspresikan ER dengan rerata skor $7,20 \pm 0,78$ dan PR dengan rerata skor $7,47 \pm 0,74$. Pengujian dengan uji korelasi *Spearman's* terhadap ekspresi ER dan PR dihubungkan dengan karakteristik, didapatkan hasil yang tidak signifikan ($p = 1,00$). Hubungan antara ekspresi ER dan PR terhadap karakteristik dan multiparitas didapatkan tidak bermakna.

Simpulan : Pada pengujian *Mann-Whitney* terdapat perbedaan yang bermakna pada ekspresi ER antara jaringan leiomioma uteri dan miometrium normal ($p = 0,045$). Terdapat perbedaan yang bermakna pada ekspresi PR antara jaringan leiomioma uteri dan miometrium normal ($p = 0,022$).

Kata kunci : Leiomioma uteri, miometrium, reseptor estrogen, reseptor progesteron

Expression of estrogen receptor and progesteron receptor in patient with uterine leiomyoma

Abstract

Background : Leiomyoma is a benign tumor with a fairly high prevalence and its development is strongly influenced by steroid hormones. Meanwhile, there are still conflicts in research on the expression of estrogen receptors (ER) and progesterone receptors (PR) in uterine leiomyomas, and the etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas are not yet understood. This study aims to determine the expression of estrogen receptors and progesterone receptors in uterine leiomyomas.

Methods : This study is an observational analytic with a case control, carried out at the Anatomical Pathology Laboratory Dr. General Hospital. Kariadi, Semarang. The study population was histopathological block with diagnosis of uterine leiomyoma and myometrium in 2017. Sampling was done in a simple randomized manner, after fulfilling the inclusion criteria.

Results : Based on the age characteristics in the uterine leiomyoma group, the most were the age group > 40 years. In terms of characteristics of the Body Mass Index (BMI), in the uterine leiomyoma group the most BMI was normoweight, but there was a tendency for cases of uterine leiomyoma to increase in higher BMI, with a cumulative number of overweight and obese BMI of 6 cases (40%). The most characteristic parity in the uterine leiomyoma group was nullipara which was 7 cases (46.7%). All uterine leiomyoma groups expressed estrogen receptors with a mean score of 7.20 ± 0.78 and progesterone receptors with a mean score of 7.47 ± 0.74 . Testing with *The Spearman* correlation test on the expression of ER and PR is related to the characteristics, which results are not significant ($p = 1.00$). So there is no meaningful relationship between ER and PR expression on characteristics and multiparity.

Conclusion : In *The Mann-Whitney* test there were significant differences in the expression of estrogen receptors between uterine leiomyoma and normal myometrium ($p = 0.045$). And there are significant differences in the expression of progesterone receptors between uterine leiomyoma and normal myometrium ($p = 0.022$).

Keywords : Uterine leiomyoma, myometrium, estrogen receptor, progesterone receptor

PENDAHULUAN

Leiomioma uteri adalah neoplasma jinak yang berasal dari otot polos uterus dan bersifat monoklonal. Diperkirakan insiden leiomioma uteri sekitar 20–30% pada wanita usia reproduksi.¹ Prevalensi di Amerika serikat sekitar 35–50%.² Di Indonesia leiomioma ditemukan 2,39–11,7% pada semua penderita ginekologi yang dirawat.² Tumor ini paling sering ditemukan pada wanita umur 35–45 tahun dan jarang pada wanita 20 tahun dan wanita post menopause. Wanita yang sering melahirkan, sedikit kemungkinannya untuk perkembangan leiomioma ini dibandingkan dengan wanita yang tak pernah hamil atau hanya satu kali hamil. Statistik menunjukkan 60% leiomioma uteri berkembang pada wanita yang tidak pernah hamil atau hanya hamil satu kali. Prevalensi meningkat apabila ditemukan riwayat keluarga, ras, kegemukan dan nullipara.^{3,4}

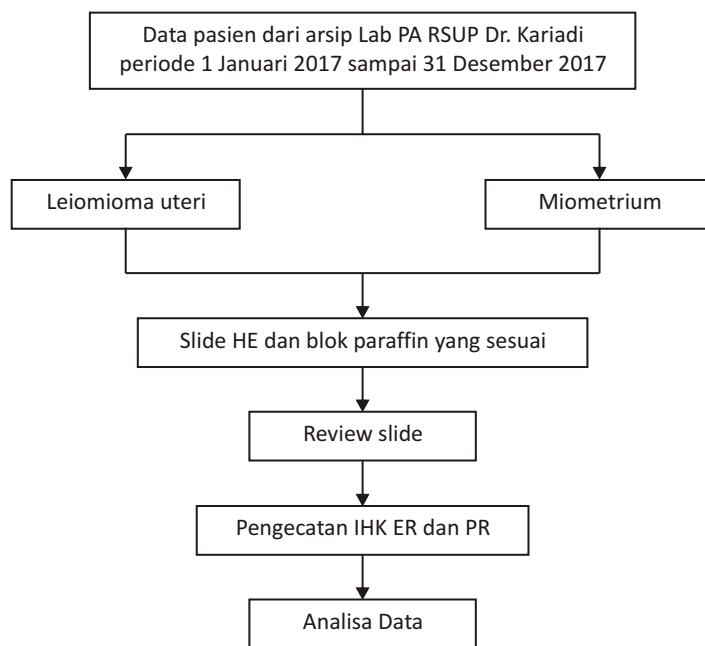
Faktor-faktor penyebab leiomioma uteri belum diketahui secara pasti, namun ada teori yang berpendapat bahwa estrogen sebagai faktor indikator. Semakin besar paparan estrogen maka semakin besar kemungkinan terserang leiomioma uteri. Estrogen merupakan hormon yang penting untuk perkembangan seksual dan reproduksi, terutama pada wanita.⁵ Hormon estrogen meliputi semua kelompok hormon kimiawi yang terdiri dari estrone, estradiol, dan estriol, dari ketiganya, estriol memiliki sifat terkuat. Hormon estrogen aktif diproduksi setelah menarache.⁶ Beberapa penelitian menunjukkan adanya reseptor estrogen dan

progesteron di endometrium dan jaringan miometrium. Reseptor-reseptor tersebut memainkan peran penting dalam mengatur proses pertumbuhan. Reseptor hormon telah terbukti lebih tinggi dalam jaringan leiomioma uteri. Aksi estrogen pada endometrium dimediasi oleh 2 varian reseptor estrogen (ER), yaitu ER- α dan ER- β yang diekspresikan di sel epitel dan stroma endometrium.⁵ Wango dkk (2002) mendapatkan bahwa kadar RE dan RP lebih tinggi pada mioma dibandingkan dengan miometrium normal.⁶ Hasil yang sama juga diperoleh dari penelitian Englund dkk (1998) bahwa ekspresi RE dan RP lebih tinggi secara bermakna pada leiomioma daripada miometrium normal.⁷

Penelitian ini bertujuan secara umum untuk mengetahui ekspresi reseptor estrogen dan reseptor progesteron pada leiomioma uteri dan miometrium yang memberi kesan normal. Secara khusus mengetahui distribusi frekuensi karakteristik pasien pada kasus leiomioma uteri, untuk mengetahui ekspresi estrogen receptor pada jaringan leiomioma uteri dan miometrium, mengetahui ekspresi progesteron receptor pada jaringan leiomioma uteri dan miometrium.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik dengan pendekatan *case control* dengan pemeriksaan imunohistokimia terhadap blok parafin jaringan leiomioma penderita leiomioma uteri dan miometrium. Populasi adalah slide HE (*Hematoxyllin Eosin*) dan blok parafin yang telah terdiagnosa leiomioma uteri dan



Gambar 1. Alur Penelitian

miometrium memberi kesan normal di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. Kariadi Semarang mulai dari 1 Januari 2017 sampai 31 Desember 2017, didapatkan 111 kasus.

Sampel penelitian adalah blok parafin yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sampai terpenuhinya jumlah sampel. Kriteria inklusi sebagai berikut: Blok parafin yang secara histopatologi terdiagnosis sebagai leiomioma uteri menurut WHO 2016 dan miometrium memberi kesan normal yang tidak mengandung leiomioma. Sediaan histerektomi total. Kriteria eksklusi sebagai berikut: Sediaan blok parafin yang rusak, sudah habis, dan yang tidak dapat dilakukan pengecatan imunohistokimia, sediaan dari biopsi miometrium, sediaan dari *frozen section*. Antibodi estrogen reseptor dan progesteron reseptor menggunakan *Estrogen Receptor Clone 6F11 Liquid Concentrate Primary Antibody, Novocastra™ Catalog No: NCL-L-ER-6F11 dan Bond™ Ready-to-Use Primary Antibody Progesterone Receptor (16) Catalog No: PA0312*.

Penelitian ini dinyatakan layak etik berdasar *ethical approval* No. 063/EC/KEPK-RSDK-2018.

HASIL

Pada Penelitian ini jumlah kasus yang kami dapatkan dari 1 Januari 2017 sampai 31 Desember 2017, sebanyak 111 kasus leiomioma uteri berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi di Departemen Patologi Anatomi RSUP. Dr. Kariadi, Semarang. Berdasarkan jumlah kasus tersebut kami hubungkan dengan usia dan

TABEL 1
Distribusi frekuensi leiomioma uteri berdasarkan karakteristik

Variabel	F	%
Usia		
< 40	16	14,4
≥ 40	95	85,6
Paritas		
Nullipara	49	44,1
Primipara	18	16,2
Multipara	44	39,6

multiparitas, didapatkan hasil 95 (85,6%) kasus leiomioma uteri terbanyak pada usia lebih dari sama dengan 40 tahun dan 49 (44,1%) kasus yang nullipara.

Selanjutnya penelitian ini dilakukan dengan memeriksa blok parafin jaringan leiomioma uteri dan jaringan miometrium normal dengan memilih secara acak sederhana dari blok parafin yang tersedia mulai dari 1 Januari 2017 sampai 31 Desember 2017, sehingga diperoleh 30 blok parafin yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian dengan masing-masing kelompok terdiri dari 15 kasus leiomioma uteri dan 15 miometrium yang tidak mengandung leiomioma.

Berdasarkan karakteristik usia seperti yang terlihat pada tabel 5.2, pada kelompok kasus (leiomioma uteri) yang terbanyak adalah kelompok usia > 40 tahun.

TABEL 2
Distribusi frekuensi leiomioma uteri dan miometrium normal berdasarkan karakteristik

Variabel	Kelompok		p [‡]
	Leiomioma uteri	Miometrium	
Usia	<40	2 (13,3%)	1,000
	≥40	13 (86,7%)	
IMT (kg/m ²)	<i>Underweight</i>	2 (13,3%)	0,675
	Normal	7 (46,7%)	
	<i>Overweight</i>	3 (20,0%)	
	Obesitas	3 (20,0%)	
Paritas	<i>Nullipara</i>	7 (46,7%)	0,039*
	<i>Primipara</i>	2 (13,3%)	
	<i>Multipara</i>	6 (40,0%)	

TABEL 3
Distribusi nilai Kappa pada ekspresi ER-PR

Variabel	Observer	Mean ± SD	K	Keterangan
ER	I	6,90 ± 0,80	0,644	Baik
	II	7,07 ± 0,58		
PR	I	6,83 ± 1,49	0,916	Sangat baik
	II	6,80 ± 1,52		

TABEL 4
Perbedaan rerata skor ekspresi RE dan RP pada leiomioma uteri dan miometrium normal

Eksresi	Kelompok penelitian		Nilai p*
	Leiomioma uteri (X ± SD)	Miometrium normal (X ± SD)	
RE	7,20 ± 0,78	6,60 ± 0,74	0,045*
RP	7,47 ± 0,74	6,20 ± 1,78	0,022*

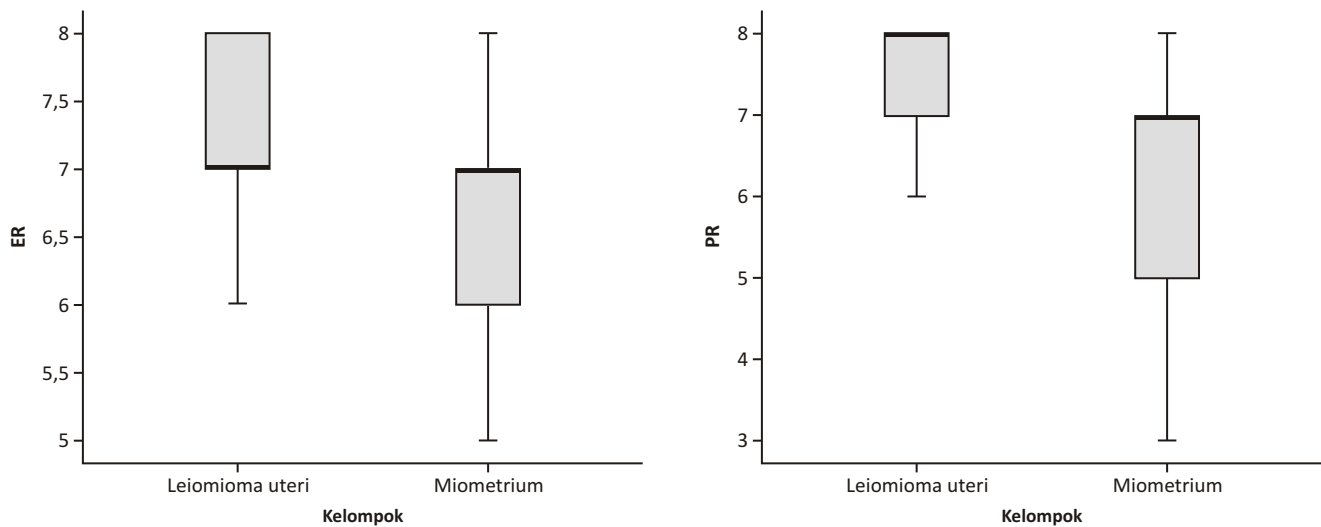
Keterangan : * Signifikan ($p < 0,05$); ‡ *Mann-Whitney*

Berdasarkan karakteristik Indeks Massa Tubuh (IMT), penelitian ini menunjukkan bahwa pada kelompok leiomioma uteri, IMT yang paling banyak dijumpai adalah *normoweight* (IMT 18,5–14,9) yang terdapat pada 7 kasus (46,7%), tetapi terdapat kecenderungan kasus leiomioma uteri meningkat pada IMT yang lebih tinggi, dengan jumlah kumulatif pada IMT *overweight* dan *obese* adalah sebanyak 6 kasus (40%).

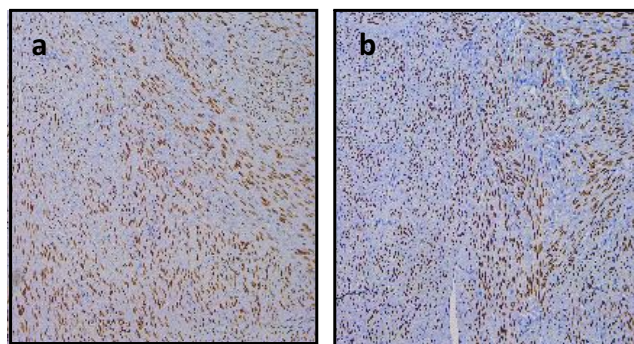
Pada tabel 5.2 juga dapat dilihat distribusi dari karakteristik paritas pada leiomioma uteri yang

terbanyak adalah nullipara yaitu 7 kasus (46,7%) dan yang paling sedikit adalah primipara yaitu 2 kasus (13,3%).

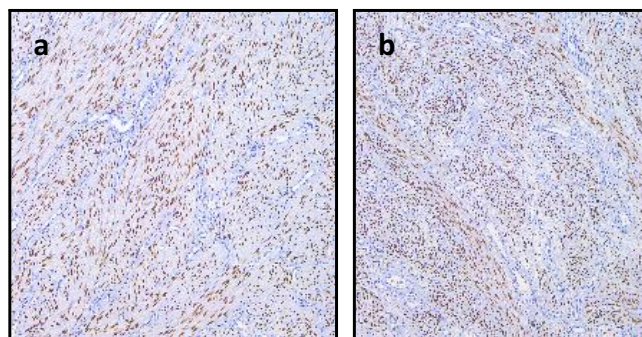
Berdasarkan hasil perhitungan nilai Kappa untuk skor ekspresi reseptor estrogen adalah sebesar 0,644, ($p = 0,000$) dan untuk skor ekspresi reseptor progesteron adalah sebesar 0,916, ($p = 0,000$), yang menunjukkan tingkat kesamaan dalam menilai ekspresi reseptor estrogen dan reseptor progesteron diantara observer adalah tinggi ($>0,6$) sehingga penilaian skor ekspresi



Gambar 2. Perbedaan rerata skor ekspresi RE dan RP pada leiomioma uteri dan miometrium normal



Gambar 3. a. Ekspresi RE. **b.** Ekspresi RP pada leiomioma uteri



Gambar 4. a. Ekspresi RE. **b.** Ekspresi RP pada miometrium normal

reseptor tersebut dapat digunakan dari salah satu observer untuk analisa lanjutan dari data.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa seluruh kelompok leiomioma uteri mengeskpresikan reseptor estrogen dengan rerata skor $7,20 \pm 0,78$ dan reseptor progesteron dengan rerata skor $7,47 \pm 0,74$, serta sebagian besar kelompok miometrium mengekspresikan reseptor estrogen dan reseptor progesteron dengan rerata skor adalah $6,60 \pm 0,74$ dan $6,20 \pm 1,78$. Nilai p pada tabel 5.4

adalah hasil perkalian dari nilai p untuk hipotesa dua arah dimana nilainya $<0,05$ yang menunjukkan bahwa ada perbedaan rerata ekspresi RE dan RP pada leiomioma uteri dan miometrium tidak normal, sehingga dilakukan uji *Mann-Whitney*. Hasil pengujian menunjukkan nilai p pada variabel RE 0,045 dan RP 0,022, Sehingga nilai p pada pengujian *Mann-Whitney* bermakna atau signifikan. Dengan demikian ekspresi reseptor estrogen dan progesteron lebih tinggi pada leiomioma

uteri daripada miometrium normal.

Pada penelitian ini terdapat perbedaan yang bermakna dari ekspresi reseptor estrogen dan reseptor progesteron antara jaringan leiomioma uteri dan miometrium normal dengan rerata skor ekspresi reseptor estrogen adalah $7,20 \pm 0,78$ dan rerata skor ekspresi reseptor progesteron adalah $7,47 \pm 0,74$.

DISKUSI

Pada kelompok leiomioma uteri 86,7% penderitanya berusia >40 tahun. Ada beberapa alasan yang mendasari peningkatan jumlah leiomioma uteri yang terdiagnosis pada usia >40 tahun, antara lain karena peningkatan pertumbuhan atau peningkatan gejala yang dirasakan dari mioma yang telah ada jauh sebelum gejala tersebut dirasakan oleh penderita. Selain itu, pada usia ini kesediaan penderita untuk datang ke pusat pelayanan kesehatan untuk menjalani prosedur pembedahan ginekologi lebih besar sehingga leiomioma uteri ini terdiagnosis. Kepustakaan menunjukkan bahwa puncak insidensi leiomioma uteri berada pada dekade keempat, dan akan menurun setelah menopause.^{4,5} Hal ini sesuai dengan penelitian Gowri dkk (2013) dalam penelitiannya mendapatkan bahwa dari 259 pasien leiomioma uteri, paling banyak pada rentang usia 41–50 tahun sebanyak 127 kasus (49%), sementara usia 51–60 sebanyak 13 kasus (5,1%).⁸ Sedangkan dari penelitian Ofori dkk (2012) prevalensi tertinggi kasus leiomioma uteri ditemukan pada wanita berusia 30–39 tahun (43,1%),⁹ dan penelitian oleh Olotu dkk (2008) menemukan bahwa terdapat 51,9% kasus leiomioma uteri pada rentang usia 26–35 tahun, dan 44,6% pada rentang usia 36–45 tahun.¹⁰ Hasil penelitian ini juga sesuai dengan Zimmermann dkk (2012) yang menyatakan bahwa usia rerata penderita leiomioma uteri $40,4 \pm 6,9$ tahun, dimana lebih tua 8 tahun daripada pasien bukan mioma uteri (rerata usia $32,4 \pm 9,6$ tahun, $p < 0,001$),¹¹ serta penelitian oleh Ginting dkk (2012) dan He dkk (2013) yang menemukan penderita leiomioma yang berusia >40 tahun adalah 75,4%, 78,9% dan 83,6%.^{12,13} Penelitian oleh Chen dkk (2001) mendapatkan bahwa faktor risiko leiomioma uteri pada wanita kulit putih adalah usia 40–44 tahun (OR=6,3; 95% CI; 3,5–11,6) dan faktor risiko meningkat sesuai dengan pertambahan usia pada wanita afrika amerika (usia 40–44 tahun, OR = 27,5; 95% CI; 5,6–83,6).¹⁴

Tinjauan literatur menunjukkan bahwa status obesitas meningkatkan risiko terjadinya leiomioma uteri sebesar 18% setiap peningkatan berat badan 10 kg dan terdapat peningkatan risiko mioma uteri sebanyak 2,3 kali pada wanita dengan IMT diatas kuartil.¹⁵ Hal ini sejalan dengan penelitian ini yang didapatkan suatu peningkatan pada IMT *overweight* dan *obese*, dan juga suatu penelitian retrospektif oleh Parker (2007) yang menemukan bahwa leiomioma uteri akan meningkat 21% pada setiap 10 kg peningkatan berat badan dan

kondisi yang sama juga dilaporkan pada wanita dengan IMT > 30 kg/m².³³ Studi oleh Ofori dkk (2012) dari 216 kasus leiomioma uteri mendapatkan sebanyak 37% (80) dan 45,4% (98) adalah *overweight* dan *obese*.⁹

Hasil penelitian ini sebagian sesuai dengan literatur yang mengatakan bahwa risiko terjadinya mioma uteri menurun dengan peningkatan paritas. Nulliparitas merupakan faktor risiko untuk terjadinya leiomioma uteri karena keterpaparan oleh *unopposed estrogen* dalam jangka waktu yang lama, sedangkan dengan adanya kehamilan akan mengurangi waktu paparan terhadap *unopposed estrogen*.⁵ Ada perbedaan pada penelitian lain yaitu berdasarkan studi retrospektif oleh Gowri dkk (2013) yang melibatkan 259 pasien leiomioma uteri dan mendapatkan bahwa sebanyak 246 kasus (94,9%) adalah multipara dan yang paling sedikit adalah nullipara sebanyak 3 kasus (1,3%).⁸ Ibrar dkk (2010) juga mendapatkan hal yang sama dari 140 kasus mioma uteri di Rumah Sakit Fuaji Foundation Pakistan, yang mendapatkan bahwa mayoritas pasien adalah multipara sebanyak 108 kasus (77,14%), sedangkan 32 kasus (22,86%) adalah primipara, dengan paritas rata-rata adalah 5.¹⁶ Sementara Ginting dkk (2012) dari 152 pasien mioma uteri di RSUD dr Pringadi Medan menemukan sebanyak 45,2% (47 kasus) pada multipara, dan paling sedikit pada primipara dengan 14 kasus (13,4%).¹²

Berdasarkan kepustakaan diketahui bahwa pertumbuhan mioma uteri sangat bergantung dari hormon steroid ovarium yaitu estrogen dan progesteron, dimana insidensinya meningkat pada usia reproduktif dan akan menyusut setelah menopause.¹⁷ Pengaruh hormon steroid ini dalam perkembangan mioma dimediasi oleh ligannya masing-masing yaitu reseptor estrogen dan reseptor progesteron, dimana pengaruh estrogen akan meningkatkan kadar reseptor estrogen dan reseptor progesteron, dan progesteron akan menurunkan kadar reseptor estrogen pada miometrium.^{17,18} Berdasarkan pengujian penelitian *Mann-Whitney* ekspresi reseptor estrogen dan reseptor progesteron lebih tinggi pada leiomioma uteri daripada miometrium normal. Hal ini sejalan dengan penelitian Lee dkk (2010), dan Asada dkk (2008).^{19,20} Penelitian oleh Yin dkk (2007) yang menunjukkan bahwa terdapat peningkatan kadar bcl-2 yang lebih tinggi pada mioma uteri dimana terdapat korelasi yang tinggi secara bermakna antara kadar mRNA bcl-2 dengan kadar mRNA reseptor progesteron.²¹ Penelitian Hermon dkk (2008) dan Garget (2002) mendapatkan bahwa ekspresi reseptor estrogen α lebih tinggi pada leiomioma daripada miometrium.²²

Pada pengujian dengan uji korelasi *Spearman's* terhadap ER dan PR dihubungkan dengan karakteristik, didapatkan hasil yang tidak signifikan, sehingga tidak bermakna hubungan antara ekspresi ER dan PR terhadap karakteristik dan multiparitas.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai reseptor estrogen dan reseptor progesteron serta hubungannya dengan faktor lain seperti faktor-faktor pertumbuhan yang berperan pada patogenesis leiomioma uteri.

SIMPULAN

Pada penelitian ini sebagian besar penderita leiomioma uteri berada pada usia diatas 40 tahun yaitu 86,7%, dengan indeks massa tubuh kedua kelompok *normoweight* tetapi terdapat kecendrungan kasus leiomioma uteri meningkat pada IMT yang lebih tinggi, dengan jumlah kumulatif pada IMT *overweight* dan *obese* adalah sebanyak 6 kasus (40%). Status paritas adalah nullipara pada leiomioma uteri dan multipara pada miometrium normal. Terdapat perbedaan yang bermakna pada ekspresi reseptor estrogen antara jaringan leiomioma uteri dan miometrium normal ($p = 0,045$). Terdapat perbedaan yang bermakna pada ekspresi reseptor progesteron antara jaringan leiomioma uteri dan miometrium normal ($p = 0,022$).

DAFTAR PUSTAKA

- D'Angelo E, Quade J, Prat J. Textbook Pathology of the Female Reproductive Tract. Uterine Smooth-Muscle Tumors. Elsevier. 2014:402-11(19).
- Bulun SE. Uterine Fibroids, mechanisms of disease. N engl j med 2013; 369(14): 1344-55 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24088094>
- Chethana M, Kumar H, Munikrishna. Endometrial changes in uterine leiomyomas. Kempegowda Institute of Medical Sciences. J Cin. Biomed Scientifica.2013:72-9. <https://pdfs.semanticscholar.org/dbc7/7becbc738ae1df4c16ce52f8a477a70f8db0.pdf>
- Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. edisi VII. Lippincott Williams & Wilkins. North Carolina. 2005:136-40;561-62.
- Ciarmela P, Islam S, Reis FM, Gray PC, Bloise E, et al. Growth factors and myometrium: biological effects in uterine fibroid and possible clinical implications. Human Reproduction Update, 2011; 17(6): 772-90. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788281>
- Wango EO, Tabifor HN, Muchiri LW, Kigonde CS, Makawiti DW. Progesterone, Estradiol And Their Respective Receptors In Leiomyoma And Adjacent Normal Myometria of Black Kenyan Women. African Journal of Health Sciences.2002; 3-4(9):123-28. (<https://www.researchgate.net/journal/>)
- Englund K, Blanck A, Gustavsson I, Lundkvist U, Sjoblom P, et al. Sex Steroid Receptors in Human Myometrium and Fibroids: Changes during the Menstrual Cycle and Gonadotropin-Releasing Hormone Treatment. J Clin EndocrinolMetab. 1998;83:4092-96. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9814497>)
- Gowri M, Mala G, Murthy S, Nayak V. Clinicopathological study of uterine leiomyomas in hysterectomy specimens. Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences2013;2(46):9002-09. https://jemds.com/data_pdf/1_vedavathy%20nayak.doc
- Ofori EK, Asante M, Antwi WK, Coleman J, Brakohiapa EK, et al. Relationship Between Obesity And Leiomyomas Among Ghanaian Women. Journal of Medical and Applied Biosciences. 2012;4:14-25. <https://www.uhas.edu.gh/downloads/JOURNAL%20PUB-%2020.pdf>
- Olotu, EJ, Osunwoke EA, Ugboma HA, Odu, KN. Age prevalence of uterine fibroids in south-southern Nigeria: A retrospective study. Scientific Research and Essay.2008;3(9): 457-59. http://www.academicjournals.org/app/webroot/article/article1380368069_Olotu%20et%20al.pdf
- Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaefer M, Geppert K. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. BMC Women's Health. 2012; 12(6): 1-12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22448610>
- Nisolle M, Gillerot S, Casanas-Roux F, Squifflet J, Berliere M, et al. Immunohistochemical study of the proliferation index, oestrogen receptors and progesterone receptors A and B in leiomyomata and normal myometrium during the menstrual cycle and under gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy. Human Reproduction, 1999;14(11):2844-50 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10548634>
- He Y, Zeng Q, Dong S, Qin L, Li G, et al. Associations between uterine fibroids and lifestyles including diet, physical activity and stress: a case-control study in China. Asia Pac J Clin Nutr. 2013;22(1):109-17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23353618>
- Chan CF. Risk factors for uterine fibroids among woman undergoing tubal sterilization. American Journal of Epidemiology. 2001; 153(1): 20-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11159141>
- Terry KL. Anthropometric Characteristics and Risk of Uterine Leiomyoma. Epidemiology. 2007; 6(18):758. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17917603>
- Ibrar A. Frequency of fibroid uterus in multipara women in a tertiary care centre in Rawalpindi. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2010; 3(22): 155-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22338444>
- Grings AO. Protein Expression of Estrogen Receptors α and β and Aromatase in Myometrium and Uterine Leiomyoma. Gynecologic and Obstetric Investigation.2012;73:113-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22377971>
- Hermon TL, Moore AB, Yu L, Kissling GE, Castora FJ, et al. Estrogen receptor alpha (ER- α) phospho-serine-118 is highly expressed in human uterine leiomyomas compared to mathed myometrium. Virchow Arch. 2008;453:557-69. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2693272/>
- Parker WH. Etiology, Symptomatology, and Diagnosis of Uterine Myomas. FertilityandSterility.2007;4(87).725. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17430732>
- Ibrar A. Frequency of fibroid uterus in multipara women in a tertiary care centre in Rawalpindi. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2010; 3(22): 155-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22338444>
- Sankaran S, Manyonda IT. Medical management of fibroids. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2008;4(22):655-76 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18468953>
- Davis PC. Sonohysterographic Findings of Endometrial and Subendometrial Conditions. 2002; 22(4). <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/radiographics.22.4.g02j21803>



Neuroimaging findings in patients with Covid-19 in Indonesia

Cindy Sadikin¹, Meryana², Valentinus Besin², Yanna Saelan²

¹Department of Radiology, Premier Surabaya Hospital, Surabaya, Indonesia

²Department of Neurology, Premier Surabaya Hospital, Surabaya, Indonesia

Abstract

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i1.509>

Accepted: November, 9th, 2020

Approved: January, 4th, 2021

Author Affiliation:

Department of Radiology,
Premier Surabaya Hospital

Author Correspondence:

Cindy Sadikin
Jl. Nginden Intan Barat Blok B,
Surabaya 60118, Jawa Timur,
Indonesia

Email Address:

cindysadikin@yahoo.com.sg

Background : Covid-19 caused by the SARS-CoV-2 virus has spread worldwide, including Indonesia. Neurological manifestations has also been reported in Covid-19 positive patients. Yet documentation of their neuroimaging findings are lacking, especially in Indonesia. The objectives of this study was to understand neuroimaging findings in Covid-19 positive patients

Methods : An observational study from medical record of Covid-19 positive patients in our hospital who developed abnormal neurologic manifestations and were followed up by neuroimaging examination from May to August 2020. Covid-19 positive diagnosis was confirmed from nasopharyngeal swab using the Real Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR). Neurological examination was performed by a neurologist, who then referred patients for neuroimaging examination using CT or MRI. Radiological expertise was performed by a radiologist.

Results : A total of 288 patients who are Covid-19 positive from nasopharyngeal RT-PCR swab admitted to our hospital from May to August 2020. Ten patients (3.5%) had abnormal neurologic manifestations and further neuroimaging examination follow up. Range of age 33–72 years old and slight male predominance (60%). Frequent clinical symptoms were decreased consciousness (40%), altered mental status (30%) and tremors (20%). Neuroimaging findings were large vessel occlusion (30%), vasculitis (20%), post hipoxic leucoencephalopathy (10%), basal ganglia encephalopathy (10%), non specific small vessel ischemia changes and negative findings (30%). Most patients were discharged with clinical improvement (60%), while 40% mortality rate were seen in patient with large vessel occlusion (30%) and vasculitis (10%).

Conclusion : Neuroimaging findings in Covid-19 positive patients were large vessel occlusion (LVO), vasculitis, post hipoxic leucoencephalopathy and basal ganglia encephalopathy

Keywords : Covid-19, neurological, manifestation, neuroimaging

INTRODUCTION

Covid-19 caused by the SARS-CoV-2 virus was initially found in Wuhan province, China, then spread worldwide, including Indonesia. Based on data of the Health Ministry of Indonesia until the fourth week of September 2020 there were 278.722 Covid-19 positive cases in Indonesia.¹ Despite the majority of the infected patients presented with fever and respiratory symptoms, several other manifestations such as gastrointestinal, cardiac, renal and neurologic deficits have also been reported.^{2,3} One case series from hospitals in Wuhan involving 214 Covid-19 patients, showed 36.4% neurologic manifestations, including dizziness, headache, impaired consciousness and acute cerebrovascular events.⁴ In several other reports, neurological manifestations has been reported as initial presentation of Covid-19 infection.⁵⁻⁷

Yet thorough documentation of neuroimaging findings are lacking, especially in Indonesia. Therefore the aim of this study was to understand neuroimaging findings in Covid-19 positive patients who admitted to our hospital.

METHODS

We retrospectively reviewed patients who are Covid-19 positive from nasopharyngeal swab using the the Real Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR), who showed abnormal neurologic manifestations and were followed up by neuroimaging examination, using Computed Tomography (CT) or Magnetic Resonance Imaging (MRI) from May to August, 2020. Neurological examination was performed by our neurologist, who then referred selected patients for neuroimaging examination. Neuroimaging examination includes a-128 Multislices GE CT Scanner or a-3T Ingenia Philips MRI. Radiological expertise was performed by our Radiologist. The study was approved by the Ethics Board of our hospital.

RESULTS

A total of 288 patients with Covid-19 positive from nasopharyngeal RT-PCR swab admitted to our hospital from May to August 2020. Ten patients (3.5%) had abnormal neurologic manifestations and further neuroimaging examination follow up. Patient's gender,

TABLE 1
Clinical symptoms, neuroimaging findings and outcome in patients with Covid-19 associated neurological signs

Pts	Sex	Age	Symptoms	Imaging	Findings	Outcome
1	F	57 yrs	Decreased consciousness	CT	Brain infarcts with hyperdense BA sign (basilar artery occlusion)	Death
2	M	72 yrs	Decreased consciousness	CT	Brain infarcts with hyperdense BA sign (basilar artery occlusion)	Death
3	M	71 yrs	Decreased consciousness, left hemiparesis	CT	Brain infarcts with hyperdense MCA sign (Right M1 occlusion)	Death
4	F	59 yrs	Altered mental status, aphasia, double hemiparesis	CT/CTA	Multiple brain infarcts related to Vasculitis	Discharge, clinically improved
5	F	67 yrs	Seizure and tremors	MRI	Leucoencephalopathy at bilateral periventricle white matter	Discharge, clinically improved
6	F	56 yrs	Altered mental status, disorientation, visual hallucination	MRI	Symmetrical T2 hyperintensity at nucleus caudatus and putamen, Encephalopathy related	Discharge, clinically improved
7	M	69 yrs	Altered mental status and tremors	MRI	Small vessel ischemia at subcortex frontoparietal region	Discharge, clinically improved
8	M	45 yrs	Dysphagia and decreased gag reflex	MRI	Small vessel ischemia at subcortex frontal region	Discharge, clinically improved
9	M	66 yrs	Decreased consciousness, double hemiparesis	CT/CTA	Multiple brain infarcts related to Vasculitis	Death
10	M	33 yrs	Severe headache	MRI	Negative finding	Discharge, clinically improved

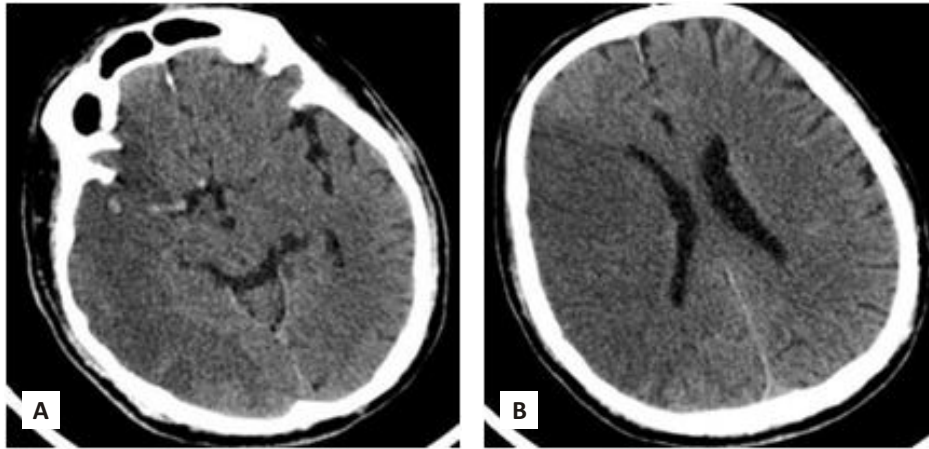


Fig. 1. Patient no. 3, a 71-year-old male with Covid-19 and right MCA stroke. **A.** Right hyperdense MCA sign (white arrow). **B.** Right MCA territory infarction. Patient died on the 4th day of hospitalization due to large infarction area and severe hypoxemia status

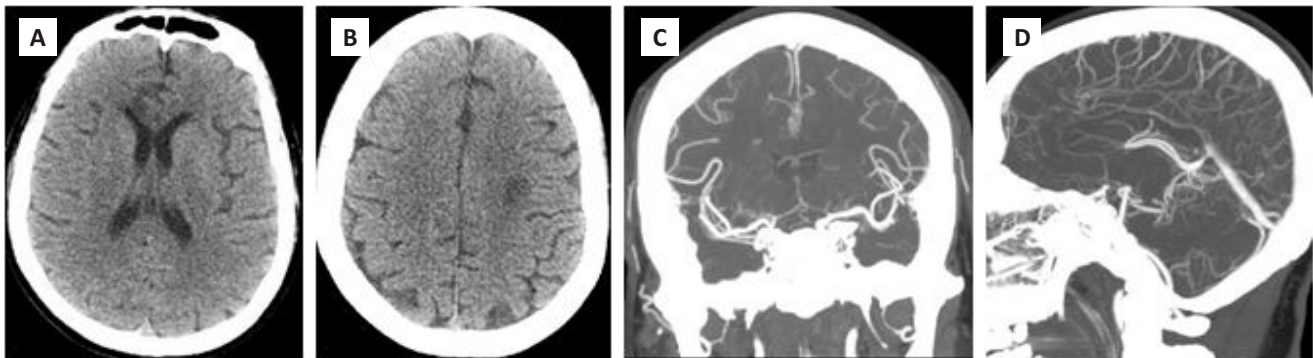


Fig. 2. Patient no. 4, a 59-years-old female with Covid-19 positive and brain infarcts related vasculitis. Non contrast CT showed multiple infarction area involving genu of bilateral corpus calosum (Fig. 2A) and left centrum semi ovale (Fig. 2B). CTA showed small caliber with vessel irregularity of bilateral anterior cerebral arteries (ACA) on coronal (Fig. 2C) and sagittal maximum intensity projection (MIP) images (Fig. 2D) related to vasculitis.

age, clinical symptoms, neuroimaging findings and outcome were presented in Table 1.

Data based patients with neurological manifestations in Covid-19; a range of age 33-72 years old, female : male (40% vs 60%). Frequent clinical symptoms were decreased consciousness (40%), altered mental status (30%) and tremors (20%). Neuroimaging findings were brain infarcts related to large vessel occlusion in 30% of patients (Fig. 1), multiple brain infarcts related to vasculitis in 20% of patients (Fig. 2), post hypoxic leucoencephalopathy in 10% of patients (Fig. 3) and basal ganglia encephalopathy in 10% of patient (Fig. 4). While non specific small vessel ischemia changes and negative findings were seen in 3 patients (30%). 60% of patients were discharged with clinical improvement, while 40% mortality rate seen in large vessel occlusion (30%) and multiple brain infarcts related to vasculitis (10%).

DISCUSSION

Neurological manifestations in Covid-19 positive patients who had further neuroimaging follow up were observed in 3.5% of all positive Covid-19 cases. This was much lower than a previous study that showed that 36.4% of Covid-19 positive patients had neurological manifestations.⁴ This difference might be due to small sample size and only patients with neurological manifestations and neuroimaging follow up were included in this study.

The most common neurologic clinical manifestation in our Covid-19 patients were stroke infarction (50%). This was in line with previous study that showed cerebrovascular accident (CVA) as the most common manifestation in Covid-19 in the central nervous system.⁸ The mechanism of ischemic stroke in SARS-CoV-2 virus is still unclear. Patients with Covid-19 is prone to high hypercoagulability state which can cause

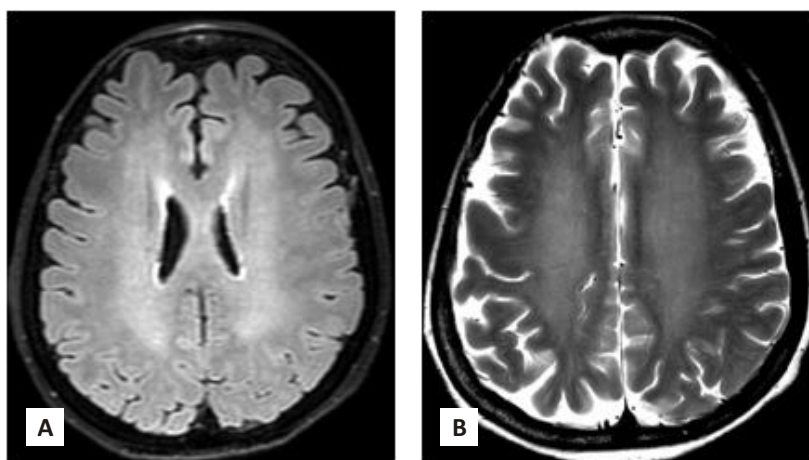


Fig. 3. Patient no. 5, a 67-years-old female with Covid-19, seizure and tremors. MRI showed Post-hipoxic Leucoencephalopathy in Fluid attenuated inversion recovery (Fig. 3A) and T2W (Fig. 3B) sequences at bilateral periventricle white matter.

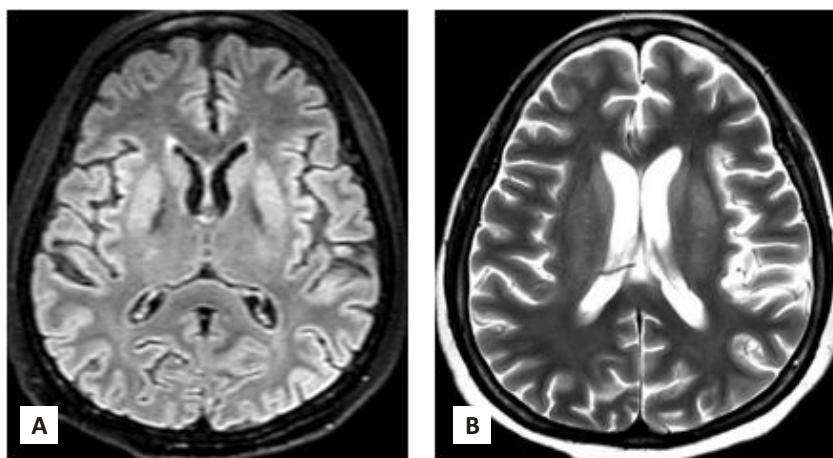


Fig. 4. Patient no. 6, a 56-years-old female with Acute Confusional Stage post Covid-19. FLAIR (Fig. 4A) and T2W (Fig. 4B) sequences showed abnormal symmetrical hyperintensity at caudate nucleus and putamen mostlikely related to encephalopathy.

clot formation in the large intracranial arteries, thus increasing risk of ischemic stroke. Other reported link to acute cerebrovascular disease in the SARS-CoV-2 virus was the cytokinesurge.⁹ The hypercoagulability state and inflammatory surge that accompanies COVID-19 infection may lead to ischemic infarcts through clot formation in large intracranial vessels. High mortality rate (40%) shown in our study was seen in large infarction area related to large vessel occlusion (LVO) and severe hipoxemia status.

Ten percent of our patients who presented with seizure and tremor had bilateral periventrikel white matter Leucoencephalopathy. The mechanism underlying leucoencephalopathy in COVID-19 infection is still not clear. There are several proposed mechanism, one of them was due to neurotropism of the virus itself¹⁰

In addition, the brain is very sensitive to oxygen deprivation, while hypoxemia is commonly seen in severe COVID-19 infection¹¹ In our case series, we presented evidence of white matter specific injury, which might be the sequela of COVID-19-related hypoxemia

One of our Covid-19 patients with altered mental status showed abnormal T2 hyperintensities at bilateral basal ganglia related to Encephalopathy. Basal ganglia encephalopathy in Covid-19 patients was also reported by Kaveh *et al*¹² who reported bilateral basal ganglia hemorrhage. A variety of disease may affect the basal ganglia, such as systemic disease, infections, degenerative and vascular diseases. Studies have reported that coronaviruses may first attack peripheral nerve terminals, then attain entrance to the CNS.^{13,14} The average time from the first symptom to dyspnea was five

days, to hospital admittance was seven days, and to the intensive care unit was eight day according to an epidemiological Covid-19 study. Thus, the latency period maybe enough for the virus to enter the medullary neurons.¹⁵ As a result, SARS-CoV-2 virus may enter the CNS through the hematogenous or neuronal pathway, like other respiratory viruses. The fact that some patients had hyposmia supported the later path. SARS-CoV nucleic acids has also been identified in the CSF of patients and brain tissue on autopsy.^{14,16,17}

Limitations of this study were small sample size and single-center data. Larger samples and multicenter data are needed for further investigation, including research on long-term neuroimaging follow up.

CONCLUSION

Neuroimaging findings in Covid-19 positive patients were brain infarcts related to large vessel occlusion (LVO) in 30% of patients, multiple brain infarcts related to vasculitis in 20%, post hipoxic leucoencephalopathy in 10% and basal ganglia encephalopathy in 10% of patients. High mortality rate (40%) was seen in large infarction area related to LVO and severe hipoxemia status.

REFERENCES

1. Kemenkes RI. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19). *Gemas*. 2020;0-115
2. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know. *Int J of Infect Dis*. 2020 May;94:44-48
3. Behzad S, Aghaghazvini I, Radmard A, Gholamrezanezhad A. Extrapulmonary manifestations of COVID-19: radiological and clinical overview. *Clin imaging*. 2020 Oct;66:35-41
4. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He q., *et al*. Neurologic manifestation of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 Jun 1;77(6):683-690
5. Vollono C, Rollo E, Romozzi M, Frisullo G, Servidei S, Bhorgetti A., *et al*. Focal status epilepticus as unique clinical feature of COVID-19: a case report. *Seizure*. 2020 May;78:109-112
6. Vu D, Ruggiero M, Choi WS, Masri D, Flyer M, Shyknevsky I., *et al*. Three unsuspected CT diagnoses of COVID-19. *Emerg Radiol*. 2020 Apr 13;1-4.
7. Singhania N, Bansal S, Singhania G. An atypical presentation of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Am J Med*. 2020 Jul;133(7):e365-6
8. Agarwal A, Pinho M, Raj K, Yu FF, Bathla G, Achilleos M., *et al*. Neurological emergencies associated with COVID-19: stroke and beyond. *Emerg Radiol*. 2020 Aug 11;1-8
9. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ., *et al*. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 March 28;395(10229):1033-4
10. Conde Cardona G, Quintana Pajaro LD, Quintero Marzola ID, Ramos Villegas Y, Moscote Salazar LR. Neurotropism of SARS-CoV 2: mechanisms and manifestations. *J Neurol Sci*. 2020 May 15;412:116824
11. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA*. 2020 Apr 24; 323(22):2329-30
12. Kaveh H, Roya G, Misagh S. Basal ganglia involvement and altered mental status: A unique neurological manifestation of coronavirus disease 2019. *Cureus*. 2020 Apr 28;12(4):e7869
13. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004 Jun;203(2):631-637.
14. Lau K-K, Yu W-C, Chu C-M, Lau S-T, Sheng B, Yuen K-Y. Possible central nervous system infection by SARS coronavirus. *Emerg Infect Dis*. 2004 Feb;10(2):342-344
15. Wang D, Hu B, Hu C, *et al*. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323(11):1061-69
16. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassel M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol*. 2008 Aug;82(15):7264-75
17. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020 Apr 1;11(7):995-8



Original Article

Pengaruh Latihan Zumba terhadap *Resting Heart Rate* dan *Peak Expiratory Flow Rate* pada Wanita Usia Dewasa Muda

Sandro Ruberto¹, Yuswo Supatmo², Endang Ambarwati², Erna Setiawati³

¹Departemen Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

²Bagian Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

³Program Studi Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i1.526>

Diajukan: 07 Desember 2020
Diterima: 22 Januari 2021

Afiliasi Penulis:

Departemen Kedokteran, Fakultas Kedokteran,
Universitas Diponegoro

Korespondensi Penulis:

Sandro Ruberto
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang, Semarang,
Jawa Tengah 50275,
Indonesia

E-mail:

ruberto.sandro@gmail.com

Latar belakang : Kurangnya aktivitas fisik merupakan salah satu faktor risiko terjadinya mortalitas, sehingga sangat penting untuk melakukan aktivitas fisik secara rutin. Zumba adalah salah satu metode aktivitas fisik yang banyak diminati dan memiliki manfaat terutama untuk kesehatan kardiorespirasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh latihan Zumba terhadap *Resting Heart Rate* (RHR) dan *Peak Expiratory Flow Rate* (PEFR) sebagai indikator kesehatan sistem kardiorespirasi.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan *pre-test and post-test control group design*. Terdapat 26 subjek penelitian yang dibagi ke dalam 2 kelompok yaitu kelompok perlakuan dan kontrol. Latihan Zumba dilakukan selama 60 menit dengan frekuensi 2 kali seminggu selama 8 minggu secara virtual. Pengukuran RHR dilakukan secara mandiri oleh subjek penelitian pada pagi hari saat bangun tidur dan pengukuran PEFR dilakukan dengan menggunakan *peak flow meter*. Analisis data dilakukan menggunakan *paired t-test* dan *independent t-test* dengan aplikasi SPSS (*Statistical Product and Service Solutions*).

Hasil : Setelah dilakukan latihan Zumba selama 8 minggu didapatkan penurunan RHR pada kelompok perlakuan dari 71 ± 9 denyut/menit menjadi 70 ± 8 denyut/menit namun tidak signifikan ($p > 0,05$). Pada kelompok perlakuan juga mengalami peningkatan PEFR yang signifikan dari 364 ± 36 liter/menit menjadi 397 ± 42 liter/menit ($p < 0,05$). Namun, hasil RHR dan PEFR kelompok perlakuan tidak berbeda bermakna dengan kelompok kontrol.

Simpulan : Latihan Zumba tidak berpengaruh terhadap RHR dan PEFR.

Kata kunci : *peak expiratory flow rate* ; *resting heart rate* ; zumba

The effect of zumba training on resting heart rate and peak expiratory flow rate in young adult women

Abstract

Background : Lack of physical activity is one of the risk factor for general mortality, therefore it is important to do regular physical activity. Zumba is one of the most popular physical activity methods and it has a lot of benefits especially for cardiorespiratory fitness. The objectives of this study was to determine the effect of Zumba exercise on *Resting Heart Rate* (RHR) and *Peak Expiratory Flow Rate* (PEFR) as an indicator of cardiorespiratory fitness.

Methods : This is an experimental study using pre-test and post-test control group design. In this study, 26 females were divided in 2 groups (intervention and control group). Zumba exercise was given to intervention group 2 times a week (60 minutes per session) for 8-weeks exercise program. Zumba exercise was done virtually using videos provided by Zumba instructor. RHR measurement was carried out independently by research subjects in the morning when they woke up. PEFR measurement was done by using a peak-flow meter. Paired t-test and independent t-test were used to analyze the data using SPSS (Statistical Product and Service Solutions).

Results : After 8-weeks Zumba exercise program, there was insignificant decreased of RHR from 71 ± 9 beat per minute to 70 ± 8 beats per minute ($p > 0.005$). PEFR was significantly increased from 364 ± 36 liter/minute to 397 ± 42 liter/minute ($p < 0.005$). But, there was no significant difference compared to control group.

Conclusion : Zumba exercise does not affect RHR and PEFR.

Keywords : peak expiratory flow rate, resting heart rate, zumba

PENDAHULUAN

Aktivitas fisik adalah segala jenis pergerakan tubuh oleh otot skeletal yang membutuhkan pengeluaran energi. Kurangnya aktivitas fisik merupakan faktor risiko ke-4 tertinggi untuk mortalitas global (6% kematian secara global) di bawah hipertensi (13%), penggunaan tobako (9%) dan gula darah tinggi (6%).¹ Terdapat banyak sekali metode aktivitas fisik dan salah satunya adalah Zumba. Zumba dapat didefinisikan sebagai olahraga yang menggabungkan antara tarian Salsa dan gerakan tari dari negara Amerika Selatan yang diiringi dengan musik.² Saat ini Zumba telah diikuti oleh lebih dari 15 juta orang di lebih dari 200 ribu lokasi yang tersebar di 180 negara.³ Zumba juga berada di peringkat 3 di *Worldwide Survey of Fitness Trends for 2020*.⁴

Latihan Zumba efektif untuk meningkatkan *cardiorespiratory fitness*.⁵ Salah satu indikator yang sering digunakan untuk mengetahui fungsi kardiorespirasi adalah *Resting Heart Rate* (RHR) dan *Peak Expiratory Flow Rate* (PEFR).^{6,7} Nilai RHR yang tinggi berkorelasi dengan tingkat aktivitas fisik yang rendah, tekanan darah yang tinggi, berat badan tinggi, dan level lemak darah tinggi.⁸ Sementara itu, pengukuran PEFR merupakan pemeriksaan yang sangat sederhana yang dapat memberikan peringatan dini adanya penurunan fungsi paru.^{6,9} Belum adanya penelitian latihan Zumba yang meneliti RHR dan PEFR sebagai indikator *cardiorespiratory fitness* menjadi alasan dilakukannya penelitian ini.

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui pengaruh latihan Zumba terhadap *Resting Heart Rate* (RHR) dan *Peak Expiratory Flow Rate* (PEFR) sebagai indikator kesehatan sistem kardiorespirasi.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan menggunakan *pre-test and post-test control group design*. Penelitian ini sudah mendapatkan izin dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dengan Nomor 94/EC/H/KEPK/FK-UNDIP/VI/2020. Pengambilan data dilakukan pada sebelum dan sesudah diberikan perlakuan.

Penelitian ini menggunakan 26 subjek yang dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok perlakuan dan kelompok kontrol ($n=13$). Kriteria inklusi dari penelitian ini adalah (1) jenis kelamin perempuan, (2) mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, (3) berusia 18–22 tahun, (4) memiliki IMT $17-23 \text{ kg/m}^2$, (5) tinggi badan $150-165 \text{ cm}$. Kriteria eksklusi: (1) memiliki riwayat gangguan kecemasan dan gangguan emosi, (2) menggunakan obat-obatan yang mempengaruhi denyut nadi seperti obat *beta-blocker* dan obat tiroid, (3) memiliki riwayat dan kebiasaan merokok, (4) mengidap penyakit asma, (5) mengonsumsi alkohol, (6) sedang mengalami infeksi saluran napas, (7) memiliki riwayat penyakit jantung. Kriteria drop out: (1) tidak mampu melaksanakan latihan Zumba selama 8 minggu (2) terjadi cedera yang dapat mempengaruhi hasil penelitian (3) tidak mengikuti latihan Zumba sebanyak 4 kali pertemuan atau lebih.

Latihan Zumba diberikan kepada kelompok perlakuan selama 8 minggu dengan frekuensi 2 kali seminggu dengan setiap sesi latihan berdurasi 60 menit. Latihan Zumba dilakukan secara virtual dengan menggunakan video yang dibuat oleh instruktur Zumba. Kelompok kontrol diminta untuk tidak melakukan

latihan fisik apapun selama 8 minggu masa penelitian.

Pengukuran RHR dilakukan mandiri oleh subjek penelitian pada sesaat setelah bangun tidur di pagi hari dengan meraba arteri radialis di pergelangan tangan selama 60 detik sesuai dengan rekomendasi *American Heart Association* (AHA).

Pengukuran PEFR dilakukan dengan menggunakan *peak-flow meter*. Sebelum melakukan pengukuran dipastikan skala berada di angka 0. Subjek penelitian diminta untuk berdiri tegak dan memegang *peak-flow meter* horizontal terhadap mulut. Subjek melakukan inspirasi dalam kemudian meniupkannya ke alat *peak-flow meter* secara kuat dan cepat. Pastikan bibir rapat pada bagian mulut *peak-flow meter* sehingga tidak ada udara yang bocor. Pemeriksaan dilakukan sebanyak 3 kali dan diambil nilai yang tertinggi.

Hasil penelitian kemudian diolah dengan aplikasi SPSS (*Statistical Product and Service Solutions*). Data diuji

normalitasnya dengan menggunakan uji *Saphiro-Wilk*. Kemudian, untuk melihat signifikansi nilai RHR dan PEFR antar kelompok setelah diberi perlakuan digunakan uji *t* tidak berpasangan karena data berdistribusi normal. Nilai RHR dan PEFR pada *pre-test* dan *post-test* di masing-masing kelompok diuji dengan uji *t* berpasangan karena data berdistribusi normal.

HASIL

Penelitian ini melibatkan 36 orang mahasiswi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Terdapat 10 orang yang dieksklusikan karena memiliki tinggi badan yang tidak sesuai dengan kriteria penelitian sehingga melibatkan total 26 subjek penelitian.

Karakteristik subjek pada penelitian ini adalah 100% wanita. Karakteristik usia, tinggi badan, dan BMI dari subjek penelitian tertera pada tabel 1.

TABEL 1
Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	N	Minimum	Maksimum	Rerata	Standar Deviasi
Usia	26	19	22	20,58	0,945
Tinggi badan	26	150	163	156,673	3,781
BMI	26	17,3	23	20,127	1,877

TABEL 2
Nilai RHR dan PEFR sebelum dan sesudah kelompok perlakuan

Waktu Pengukuran	Kelompok Perlakuan			
	RHR	<i>p</i> [*]	PEFR	<i>p</i> [*]
Pre-test	71,15 ± 9,763	0,526	363,85 ± 36,180	0,402
Post-test	69,92 ± 7,654	0,951	397,31 ± 41,963	0,798
<i>p</i> ^β	0,608		0,001	

p^{*} : uji normalitas *Saphiro-Wilk* (distribusi normal *p*>0,05)

p^β : *paired t-test* (signifikan *p*<0,05)

TABEL 3
Nilai RHR dan PEFR sebelum dan sesudah kelompok kontrol

Waktu Pengukuran	Kelompok Kontrol			
	RHR	<i>p</i> [*]	PEFR	<i>p</i> [*]
Pre-test	71,38 ± 9,448	0,218	372,31 ± 57,705	0,909
Post-test	72,46 ± 8,866	0,768	373,85 ± 49,420	0,910
<i>p</i> ^β	0,480		0,538	

p^{*} : uji normalitas *Saphiro-Wilk* (distribusi normal *p*>0,05)

p^β : *paired t-test* (signifikan *p*<0,05)

TABEL 4
Nilai perubahan RHR dan PEFR menurut kelompok penelitian

Kelompok	Variabel		Variabel	
	Δ RHR	p^*	Δ PEFR	p^*
Perlakuan	-1,23 ± 8,418	0,254	38,08 ± 19,098	0,010
Kontrol	1,08 ± 5,330	0,506	1,54 ± 8,752	0,031
p^{**}	0,412		0,000	

p^* : uji normalitas *Saphiro-Wilk* (distribusi normal $p > 0,05$)

p^{**} : *independent t-test* (signifikan $p < 0,05$)

TABEL 5
Nilai post-test RHR dan PEFR menurut kelompok penelitian

Kelompok	Variabel		Variabel	
	RHR	p^*	PEFR	p^*
Perlakuan	69,92 ± 7,654	0,951	397,31 ± 41,963	0,798
Kontrol	72,46 ± 8,866	0,768	373,85 ± 49,420	0,910
p^{**}	0,442		0,204	

p^* : uji normalitas *Saphiro-Wilk* (distribusi normal $p > 0,05$)

p^{**} : *independent t-test* (signifikan $p < 0,05$)

Pada tabel analisis data kelompok perlakuan, nilai *pre-test* dan *post-test* dari RHR dan PEFR memiliki distribusi normal dengan nilai $p > 0,005$ pada uji *Saphiro-Wilk*. Pada nilai *pre-test* dan *post-test* RHR kelompok perlakuan terjadi perbedaan yang tidak bermakna ($p > 0,05$ pada *paired t-test*). Pada nilai *pre-test* dan *post-test* PEFR kelompok perlakuan terdapat perbedaan nilai yang bermakna ($p < 0,005$ pada *paired t-test*).

Pada tabel analisis data kelompok kontrol, nilai *pre-test* dan *post-test* dari RHR dan PEFR memiliki distribusi normal dengan nilai $p > 0,005$ pada uji *Saphiro-Wilk*. Pada nilai *pre-test* dan *post-test* RHR kelompok kontrol terjadi perbedaan yang tidak bermakna ($p > 0,05$ pada *paired t-test*). Pada nilai *pre-test* dan *post-test* PEFR kelompok kontrol terdapat perbedaan yang tidak bermakna ($p > 0,005$ pada *paired t-test*).

Pada tabel perubahan atau delta RHR dan PEFR menurut kelompok penelitian, memiliki distribusi normal dengan nilai $p > 0,005$ pada uji *Saphiro-Wilk*. Pada Δ RHR kelompok perlakuan dan kontrol memiliki perbedaan yang tidak bermakna ($p > 0,005$ pada *independent t-test*). Sementara pada Δ PEFR kelompok perlakuan dan kontrol memiliki perbedaan yang bermakna ($p < 0,005$ pada *independent t-test*).

Pada tabel nilai *post-test* RHR dan PEFR menurut kelompok penelitian, memiliki distribusi normal dengan nilai $p > 0,005$ pada uji *Saphiro-Wilk*. Nilai *post-test* RHR pada kelompok perlakuan dan kontrol tidak memiliki perbedaan yang bermakna ($p > 0,005$ pada *independent t-test*). Nilai *post-test* PEFR pada kelompok perlakuan dan

kontrol juga tidak memiliki perbedaan yang bermakna ($p > 0,005$ pada *independent t-test*).

DISKUSI

Latihan Zumba yang dilakukan selama 8 minggu meningkatkan PEFR secara signifikan pada kelompok perlakuan, namun apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol, perbedaan tersebut tidak bermakna. Pada kelompok perlakuan juga mengalami penurunan RHR, namun penurunan tersebut tidak bermakna dan setelah dibandingkan dengan kelompok kontrol juga tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara RHR kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.

Pada penelitian sebelumnya yang meneliti latihan Zumba,¹⁰ ditemukan adanya korelasi positif antara durasi melakukan latihan Zumba terhadap PEFR. Pada penelitian tersebut, didapatkan subjek yang melaksanakan Zumba >8 minggu memiliki nilai PEFR yang lebih tinggi dibanding subjek yang melaksanakan Zumba <8 minggu.¹⁰ Hal ini sejalan juga dengan penelitian lainnya dengan perlakuan latihan aerobik yang menggunakan PEFR sebagai indikator.¹¹ Pada penelitian tersebut ditemukan adanya peningkatan PEFR yang konsisten pada kelompok perlakuan pada pengukuran di 0 minggu, 6 minggu, dan 10 minggu.¹¹ Penelitian lainnya juga yang menggunakan PEFR sebagai indikator dengan perlakuan latihan aerobik menunjukkan peningkatan PEFR signifikan dengan durasi perlakuan lebih lama yaitu 16 minggu.¹² Penyebab

tidak signifikan perbedaan PEFR antara kelompok perlakuan dan kontrol bisa disebabkan karena durasi latihan yang hanya 8 minggu.

Pada penelitian-penelitian yang sudah pernah dilakukan dengan menggunakan variabel RHR, ditemukan hasil penurunan RHR yang juga tidak signifikan dengan menggunakan karakteristik sampel yang sama yaitu wanita dengan usia muda. Pada penelitian Wolfe *et al.*,¹³ subjek penelitian melaksanakan latihan aerobik berupa lari dengan 4-5 sesi per minggu selama 11 minggu. Pada penelitian tersebut tidak didapatkan penurunan RHR yang signifikan dan dihipotesiskan bahwa pada latihan yang <12 minggu belum terjadi perubahan dimensi ventrikel kiri sehingga belum terjadi adaptasi fungsi jantung terhadap RHR.¹³

Pernyataan ini didukung dengan penelitian oleh Gormley *et al.*¹⁴ yang menggunakan latihan aerobik dengan 3 tingkatan intensitas yang berbeda, yaitu moderat, berat, dan mendekati maksimal. Pada penelitian tersebut latihan dilaksanakan selama 6 minggu dengan frekuensi 3-4 kali seminggu. Penelitian ini tidak menemukan adanya penurunan RHR yang signifikan pada 3 kelompok tersebut.¹⁴

Penelitian Fariba *et al.*¹⁵ yang menggunakan metode latihan *Aqua-Aerobic* selama 3 kali seminggu selama 12 minggu memberikan hasil penurunan RHR yang signifikan. Penelitian dengan menggunakan *High Intensity Interval Training* (HIIT) dan *Moderate Intensity Interval Training* (MIIT) oleh Racil *et al.* selama 3 kali seminggu selama 12 minggu juga menunjukkan penurunan RHR yang signifikan.¹⁶ Dari hasil penelitian sebelumnya dapat diketahui bahwa perubahan RHR dipengaruhi oleh lamanya waktu perlakuan.

Faktor lamanya waktu perlakuan menjadi faktor yang cukup mempengaruhi penelitian ini. Pada penelitian Reimers *et al.*¹⁷ yang membuat *systematic review* mengenai pengaruh latihan fisik terhadap RHR, didapatkan nilai *median* durasi latihan dari 191 studi yang diteliti adalah 12 minggu dengan nilai interkuartil 8-16,75 minggu. Namun, penelitian yang menggunakan intervensi Zumba dan latihan aerobik yang sejenis dengan Zumba ternyata menunjukkan hasil perubahan fungsi kardiorespirasi yang lebih baik pada waktu intervensi yang lebih lama.

Faktor perbedaan metode latihan Zumba yang dilakukan juga bisa mempengaruhi hasil penelitian. Latihan Zumba merupakan *group training* yang biasanya dilakukan bersama-sama sehingga suasana latihan yang dilakukan secara individu juga bisa mempengaruhi.

Keterbatasan dari penelitian ini adalah para subjek melakukan latihan Zumba secara mandiri melalui video yang sudah disiapkan oleh instruktur Zumba sehingga ketepatan gerak yang dilakukan subjek penelitian pada penelitian ini tidak dievaluasi atau disupervisi secara langsung oleh instruktur.

SIMPULAN

Simpulan dari penelitian ini adalah latihan Zumba tidak berpengaruh terhadap RHR dan PEFR. Disarankan untuk dilakukan *monitoring* dan evaluasi gerakan oleh instruktur agar latihan Zumba yang dilakukan tepat dan efektif.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Global Recommendation on Physical Activity for Health. [Internet] 2010. [cited 2020 Feb 22]. Available from : <https://www.who.int/dietphysicalactivity/global-PA-recs-2010.pdf>
2. Ario R. 3 Manfaat Senam Zumba untuk Kesehatan. Bandung Sinar Abadi Press. 2014;43-5.
3. Pelajari tentang Zumba Fitness | Kelas Zumba [Internet].2020 [cited 2020 Feb 18]. Available from : <https://www.zumba.com/id-ID/about>
4. Thompson WR. Worldwide Survey of Fitness Trends for 2020. ACSM's Heal Fit J. [Internet].2019[cited 2020 Feb 18];23(6):10-8.
5. Vendramin B, Bergamin M, Gobbo S, Cugusi L, Duregon F, Bullo V, *et al.* Health Benefits of Zumba Fitness Training: A Systematic Review. PM R [Internet]. 2016[cited 2020 Feb 22];8(12):1181-200. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmrj.2016.06.010>
6. Siregar F. Perbandingan arus puncak ekspirasi sebelum dan sesudah latihan fisik pada anak obesitas dan tidak obesitas[dissertation].Medan: Universitas Sumatra Utara;2007
7. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. N Engl J Med.[Internet] 1999[cited 2020 Feb 22];341(18):1351-7.
8. Cooney MT, Vartiainen E, Laakitainen T, Juolevi A, Dudina A, Graham IM. Elevated resting heart rate is an independent risk factor for cardiovascular disease in healthy men and women. Am Heart J [Internet]. 2010[cited 2020 Feb 23];159(4):612-619.e3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2009.12.029>
9. Hudoyo A. Asma Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta : Dept Pulmonologi Ilmu Kedokt Respirasi FKUI;2006
10. Dwitiana A, Sumekar T, Hardian. Pengaruh Latihan Zumba Terhadap Arus Puncak Ekspirasi Pada Wanita Usia Dewasa Muda. Media Medika Muda.[Internet] 2015[cited 2020 Feb 25];4(4):641-8.
11. Bassi R, Sharma S, Sharma A, Kaur D, Kaur H. The effect of aerobic exercises on peak expiratory flow rate and physical fitness index in female subjects. Natl J Physiol Pharm Pharmacol.[Internet] 2015[cited 2020 Feb 25];5(5):376-81.
12. Chaitra B, Narahare P, Puranik N, Maitri V. Effect of aerobic exercise training on pulmonary function tests: A pragmatic randomized controlled trial. Int J Pharma Bio Sci.[Internet] 2011[cited 2020 Feb 25];2(4):455-60.
13. Wolfe LA, Laprade A, Burggraf GW, Norman R. Cardiac responses of young women to conditioning for a 10 kilometer race. Int J Sports Med.[Internet] 1992[cited 2020 Feb 26];13(5):384-9.
14. Gormley SE, Swain DP, High R, Spina RJ, Dowling EA, Kotipalli US, *et al.* Effect of intensity of aerobic training on \dot{V}_{O2max} . Med Sci Sports Exerc.[Internet] 2008[cited 2020 Feb 26];40(7):1336-43.
15. Abadi F, Elumalai G, Sankaraval M, Ramli F. Effect of Aqua-Aerobic Exercise On The Cardiovascular Fitness and Weight Loss Among Obese Student. Int J Physioter[Internet].

- 2017[cited 2020 Feb 26];4(5):278-83.
16. Racil G, Coquart JB, Elmontassar W, Haddad M, Goebel R, Chaouachi A, *et al.* Greater effects of high-compared with moderate-intensity interval training on cardio-metabolic variables, blood leptin concentration and ratings of perceived exertion in obese adolescent females. *Biol Sport*[Internet]. 2016[cited 2020 Feb 26];33(2):145-52.
 17. Reimers A, Knapp G, Reimers C-D. Effects of Exercise on the Resting Heart Rate: A Systematic Review and Meta-Analysis of Interventional Studies. *J Clin Med*[Internet]. 2018[cited 2020 Feb 27];7(12):503.



Original Article

Perbedaan Ekspresi Cyclin D1 dengan Karakteristik Klinikopatologi Pasien Adenokarsinoma Kolorektal di RSUP Dr. Kariadi Semarang

Devia Eka Listiana¹, Hermawan Istiadi¹, Viena Alodia²

¹Kelompok Staf Medik Patologi Anatomi, RSUP Dr. Kariadi Semarang

²Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i1.487>

Diajukan: 19 Agustus 2020
Diterima: 26 Januari 2021

Afiliasi Penulis:
Kelompok Staf Medik Patologi Anatomi,
RSUP Dr. Kariadi Semarang

Korespondensi Penulis:
Devia Eka Listiana
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:
devia.sppa@gmail.com

Latar belakang : Adenokarsinoma kolorektal merupakan keganasan yang paling sering ditemui dengan mortalitas ketiga terbanyak di dunia. Beberapa ekspresi protein diketahui berhubungan dengan karsinogenesis adenokarsinoma kolorektal, diantaranya adalah Cyclin D1. Cyclin D1 merupakan proto-onkogen yang dapat mengalami overekspresi pada adenokarsinoma kolorektal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil ekspresi Cyclin D1 dan hubungannya dengan parameter klinikopatologis pasien adenokarsinoma kolorektal.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan sampel 40 blok paraffin pasien adenokarsinoma kolorektal di RSUP Dr. Kariadi Semarang, Indonesia pada periode Januari 2019 hingga Desember 2019. Parameter klinikopatologis yang diamati meliputi : lokasi tumor, kedalaman infiltrasi tumor, derajat histologi serta metastasis pada kelenjar getah bening (KGB) regional serta ekspresi Cyclin D1 dengan imunohistokimia berdasarkan distribusi sel yang positif dan intensitasnya, yang diklasifikasikan sebagai: tanpa ekspresi, ekspresi rendah dan ekspresi tinggi.

Hasil : Profil ekspresi Cyclin D1 menunjukkan ekspresi rendah sebanyak 60%, dan ekspresi tinggi sebanyak 40% sampel. Ekspresi Cyclin D1 yang tinggi ditemukan pada pasien dengan lokasi rectosigmoid, infiltrasi serosa, derajat histologi derajat rendah, tidak berbeda bermakna.

Simpulan : Ekspresi Cyclin D1 tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan parameter klinikopatologik pasien adenokarsinoma kolorektal.

Kata kunci : adenokarsinoma kolorektal, Cyclin D1

Difference expression of Cyclin D1 in clinicopathological features of colorectal adenocarcinoma in Kariadi Central General Hospital

Abstract

Introduction : Colorectal adenocarcinoma is the most common malignancy with the third highest mortality in the world. Several protein expressions are known to be associated with colorectal adenocarcinoma carcinogenesis, including Cyclin D1. Cyclin D1 are proto-oncogens that can overexpressed in colorectal adenocarcinoma. The objective of this study is to determine the expression profile of Cyclin D1 and its relationship with the clinicopathological parameters of colorectal adenocarcinoma patients.

Methods : This study is an analytic observational study using 40 paraffin blocks sample of colorectal adenocarcinoma patients at Dr. Kariadi General Hospital Semarang, Indonesia in the period January 2019 to December 2019. The clinicopathological parameters included: tumor location, depth of tumor infiltration, the degree of histology, metastases in regional lymph nodes and expression of Cyclin D1 with immunohistochemistry based on distribution and intensity of positive tumour cell, classified as: no expression, low expression and high expression.

Results : Cyclin D1 expression profile showed a low expression in 60% patients, while a high expression in 40% patients. High Cyclin D1 expression was found in patients with rectosigmoid location, serosal infiltration and low histological grade, not significantly different.

Conclusion : Cyclin D1 expression had no significant association with the clinicopathological parameters of colorectal adenocarcinoma patients.

Keywords : colorectal adenocarcinoma, Cyclin D1

PENDAHULUAN

Adenokarsinoma kolorektal merupakan salah satu keganasan yang paling sering ditemui di dunia, menduduki urutan ketiga sebagai keganasan yang paling sering ditemui dengan mortalitas ketiga terbanyak, dengan angka kejadian pada pria lebih tinggi daripada wanita.^{1,2} Pada tahun 2018 didapatkan 1,8 juta kasus baru dengan angka mortalitas 881.000 sesuai data dari GLOBOCAN.³ Di Amerika Serikat angka kejadian menurun kurang lebih 2% per tahun dengan adanya proses skrining yang berjalan dengan baik. Hal ini berkebalikan dengan meningkatnya angka kejadian pada beberapa daerah yang sebelumnya tercatat memiliki angka kejadian rendah seperti Spanyol, negara-negara pada Asia timur dan Eropa timur.^{1,2,4} Di Indonesia sendiri, berdasarkan data GLOBOCAN tahun 2018, ditemukan 348.809 kasus baru per tahun dengan mortalitas 207.210.³ Adenokarsinoma kolorektal jarang ditemukan pada usia di bawah 40 tahun, angka kejadian mulai meningkat pada usia 40–50 tahun.^{2,5} Peningkatan angka kejadian yang tajam pada negara-negara maju di Asia disebabkan faktor lingkungan dan gaya hidup seperti merokok, konsumsi alkohol, konsumsi daging merah dan daging awetan, peningkatan lemak tubuh terutama lemak pada bagian abdomen dan gaya hidup sedentari.^{2,5}

Cyclin D1, merupakan protein pengatur utama dalam siklus pembelahan sel, dikode oleh gen *CCND1*, yang terletak di kromosom 11q13.⁶ Ekspresi Cyclin D1 yang berlebihan dapat mengganggu kontrol siklus pembelahan sel normal, sehingga mendorong pertumbuhan dan perkembangan sel menjadi sel kanker.^{7,8} Ekspresi Cyclin D1 yang berlebihan telah

diamati pada banyak tumor, diantaranya pada karsinoma endometrium, tiroid, urotelial, payudara, glioma, dan esofagus.⁹⁻¹⁵ *Upregulation* protein cyclin D1 diketahui berperan penting dalam patogenesis dan metastasis karsinoma kolorektal.¹⁶ Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil ekspresi Cyclin D1 dan hubungannya dengan parameter klinikopatologis pasien adenokarsinoma kolorektal di RSUP Dr. Kariadi Semarang.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain studi *cross sectional* menilai hubungan profil ekspresi Cyclin D1 dengan parameter klinikopatologis pasien adenokarsinoma kolorektal di RSUP Dr. Kariadi Semarang, Indonesia. Sampel dari penelitian ini adalah pasien adenokarsinoma kolorektal dengan kriteria inklusi blok paraffin jaringan kolorektomi dari pasien yang telah didagnosis sebagai adenokarsinoma kolorektal di RSUP Dr. Kariadi Semarang pada periode Januari 2019 hingga Desember 2019, yang mengandung jaringan yang cukup untuk pemeriksaan imunohistokimia, dengan jumlah sampel total 40 blok paraffin yang diambil secara *consecutive sampling*.

Parameter klinikopatologis pasien diambil dari rekam medis pasien yang meliputi : usia, jenis kelamin, lokasi tumor, kedalaman infiltrasi tumor, derajat histologi, metastasis pada kelenjar getah bening (KGB) regional serta metastasis jauh. Sediaan histopatologi dari sampel dengan pengecatan *hematocillin – eosin* diperiksa ulang gambaran histopatologinya. Seluruh sampel yang telah terkumpul kemudian dilakukan pengecatan

immunohistokimia Cyclin D1 di laboratorium patologi anatomic RSUP Dr. Kariadi Semarang, dengan tahapan pemotongan blok paraffin dengan *microtome* setebal 4 µm, deparafinisasi dengan larutan xylol, rehidrasi dengan alkohol bertingkat, aquades dan 0,01 PBS (PH 7,4), antigen retrieval dengan menggunakan Tris-EDTA buffer PH 9 dalam microwave selama 10 menit (750 W) dan 15 menit (350 W) dan diakhiri dengan pengecatan menggunakan antibodi monoklonal cyclin-D1 (DSC-6, Dako) pengenceran 1 : 50. Slide hasil pengecatan cyclin D1 dibaca menggunakan mikroskop cahaya dengan pembesaran 400X oleh 2 spesialis patologi anatomi.

Penilaian ekspresi Cyclin D1 pada masing-masing sampel dilakukan oleh 2 spesialis patologi anatomi

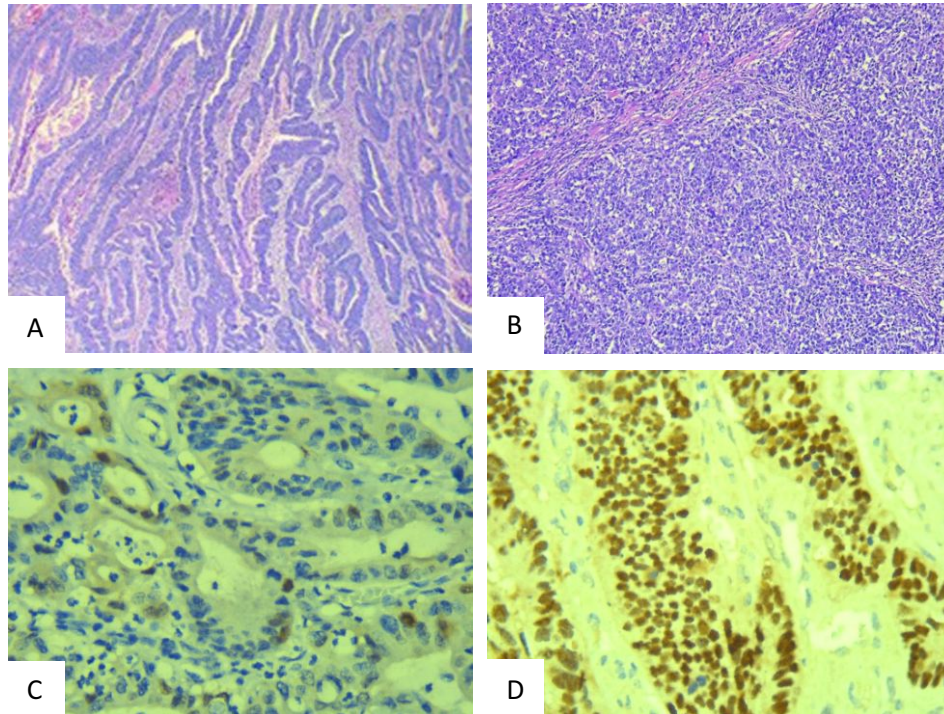
dengan kesepakatan, dengan menilai pulasan Cyclin D1 pada inti sel (nukleus) sel ganas. Penilaian dilakukan secara keseluruhan dan dilakukan penilaian prosentase distribusi sel ganas yang positif, yaitu dengan menghitung prosentase sel ganas yang memiliki ekspresi positif dibanding keseluruhan sel ganas, dengan kategori distribusi : 0 untuk kurang dari 5% sel ganas yang positif; 1 untuk 5–25%; 2 untuk 26–50%; 3 untuk 51–75%; dan 4 untuk lebih dari 75% sel ganas yang positif. Selain itu juga dilakukan penilaian intensitas pewarnaannya dengan kategori : 0 untuk negatif, 1 untuk intensitas lemah, 2 untuk intensitas sedang, dan 3 untuk intensitas kuat. Skor ekspresi akhir Cyclin D1 dihitung dengan menjumlahkan skor distribusi dan skor intensitas, yang

TABEL 1
Karakteristik Sampel Penelitian

Parameter	N (%)	Cyclin D1 ekspresi rendah	Cyclin D1 ekspresi tinggi	Nilai p
Usia	52,08 ± 10,2	50,17 ± 11,45	54,94 ± 7,41	0,159*
Jenis kelamin				
- Laki-Laki	21	11	10	
- Perempuan	19	13	6	
Lokasi				0,843**
- Caecum	1 (2,5%)	1	0	
- Ascendens	5 (12,5%)	4	1	
- Descendens	2 (5%)	1	1	
- Sigmoid	4 (10%)	2	2	
- Rectosigmoid	15 (37,5%)	8	7	
- Rectum	13 (32,5%)	8	5	
Infiltrasi				0,463**
- Submukosa	1 (2,5%)	0	1	
- Muskularis propria	9 (22,5%)	7	2	
- Serosa	20 (50%)	12	8	
- Perforasi	3 (7,5%)	1	2	
- Tidak diketahui	7 (17,5%)	4	3	
Derajat Histologi				0,519**
- Derajat rendah	32 (80%)	20	12	
- Derajat tinggi	8 (20%)	4	4	
Metastasis KGB				0,604**
- Ya	18 (45%)	10	8	
- Tidak	22 (55%)	14	8	

* : Uji *unpaired t test*

** : Uji korelasi *Spearman*



Gambar 1. Ekspresi Cyclin D1 pada adenokarsinoma kolorektal. **(A)** Adenokarsinoma dengan derajat histologi derajat rendah (Pengecatan hematoxilin eosin, Pembesaran 100X). **(B)** Adenokarsinoma dengan derajat histologi derajat tinggi (Pengecatan hematoxilin eosin, Pembesaran 100X) **(C)** Ekspresi rendah Cyclin D1, sel yang positif terpulas pada inti sel dengan warna coklat (Pengecatan imunohistokimia HER2, Pembesaran 400X). **(D)** Ekspresi tinggi Cyclin D1, sel yang positif terpulas pada inti sel dengan warna coklat (Pengecatan imunohistokimia HER2, Pembesaran 400X)

hasilnya dikategorikan menjadi : '-' untuk skor 0, '+' untuk skor 13, '++' untuk skor 46, dan '+++' untuk skor > 6. Untuk tujuan analisis statistik, sampel dengan ekspresi '-' dianggap mempunyai nilai sebagai negatif, sampel dengan ekspresi '+' dianggap mempunyai nilai sebagai ekspresi rendah dan sampel dengan ekspresi '++' dan '+++' dianggap mempunyai nilai sebagai ekspresi tinggi.⁷

Analisis data untuk menilai hubungan antara profil ekspresi Cyclin D1 dengan parameter klinikopatologis pasien adenokarsinoma kolorektal menggunakan uji korelasi *Spearman* dengan tingkat kemaknaan $p < 0,05$ sebagai signifikan secara statistika. *Ethical clearance* didapatkan dari komisi etik penelitian kedokteran RSUP Dr. Kariadi Semarang dengan nomor: 573/EC/KEPK-RSDK/2020 serta ijin penelitian didapatkan dari RSUP Dr. Kariadi Semarang dengan nomor : DP.02.01/I.II/4334/2020.

HASIL

Dari 40 sampel pasien adenokarsinoma kolorektal di RSUP dr. Kariadi, didapatkan memiliki lokasi tumor terbanyak di rectosigmoid (37,5%), infiltrasi terbanyak hingga tunika serosa (50%), memiliki derajat histologi *low grade* (80%), dengan metastasis ke KGB regional sebanyak 45% sampel. Ekspresi Cyclin D1 dari sel-sel ganas

adenokarsinoma pada penelitian ini terbagi menjadi 3 kategori, yaitu tanpa ekspresi, ekspresi rendah dan ekspresi tinggi, dimana dari 40 sampel, mayoritas menunjukkan ekspresi rendah sebanyak 60%, dan ekspresi tinggi sebanyak 40% sampel (Tabel 1).

Hubungan antara status ekspresi Cyclin D1 dengan parameter klinikopatologis pasien adenokarsinoma kolorektal pada penelitian ini dapat dilihat pada tabel 3. Ekspresi Cyclin D1 yang tinggi ditemukan pada pasien adenokarsinoma kolorektal dengan lokasi terbanyak di rectosigmoid, dengan infiltrasi terbanyak hingga ke serosa, serta memiliki derajat histologi derajat rendah, sedangkan ekspresi Cyclin D1 yang rendah ditemukan pada adenokarsinoma kolorektal dengan lokasi terbanyak di rectosigmoid dan rectum, infiltrasi terbanyak di serosa serta memiliki derajat histologi derajat rendah, namun tidak didapatkan perbedaan dan hubungan yang bermakna antara ekspresi Cyclin D1 dengan lokasi tumor, kedalaman infiltrasi, derajat histologi dan metastasis ke KGB regional.

PEMBAHASAN

Cyclin D1 merupakan protein yang berperan penting dalam pengaturan siklus pembelahan sel, khususnya

dalam transisi dari fase G1 ke fase S.^{17,18} Protein Cyclin D1 dikode oleh Gen cyclin D1 (CCND1) yang terletak di kromosom 11q13. Cyclin D1 bertindak sebagai onkogen selama proses tumorigenesis dengan memacu pertumbuhan dan pembelahan sel yang berlebih, proses invasi, angiogenesis, dan resistensi terhadap apoptosis.^{19,20} Pengaktifan dari gen Cyclin D1 ini melalui amplifikasi, *rearrangement* kromosom atau ekspresi berlebih dari Cyclin D1 telah ditemukan pada berbagai jenis neoplasma, yaitu kolorektal, payudara, kepala leher dan paru. Ekspresi cyclin D1 yang tinggi dapat terjadi akibat amplifikasi gen CCND1 maupun mekanisme lain yang masih belum dapat terdefiniskan dengan baik.²¹ Ekspresi cyclin D1 yang tinggi dapat terjadi akibat aktivasi Cyclin D1 oleh jalur APC / WNT yang berperan dalam menginisiasi karsinogenesis pada kolorektal.^{22,23} Ekspresi Cyclin D1 yang tinggi ditemukan pada 30 hingga 68% kasus kanker kolorektal.^{7,15,16,19,20,24}

Pada penelitian ini, ekspresi Cyclin D1 didapatkan pada semua pasien, namun yang memiliki ekspresi yang tinggi terdapat pada 16 pasien (40%). Pasien adenokarsinoma kolorektal dengan ekspresi Cyclin D1 yang tinggi memiliki karakteristik lokasi terbanyak di rectosigmoid, infiltrasi terbanyak hingga ke serosa serta memiliki derajat histologi derajat rendah, namun tidak didapatkan perbedaan dan hubungan yang bermakna antara ekspresi Cyclin D1 dengan lokasi tumor, kedalaman infiltrasi, derajat histologi dan metastasis ke KGB regional.

Pada penelitian ini, pasien dengan ekspresi tinggi Cyclin D1 memiliki lokasi terbanyak di rectosigmoid. Hal ini sejalan dengan penelitian lain yang juga menunjukkan hasil dimana pasien dengan ekspresi tinggi Cyclin D1 memiliki lokasi terbanyak di colon distal dan rectum.^{24,25} Pada penelitian ini, pasien dengan ekspresi tinggi Cyclin D1 memiliki infiltrasi terbanyak di serosa. Hasil yang sama juga ditunjukkan pada penelitian lain dimana pasien dengan ekspresi tinggi Cyclin D1 memiliki infiltrasi terbanyak hingga di luar submukosa atau dengan status tumor minimal T2 pada sistem TNM, serta dengan kedalaman invasi ≥ 5 cm.^{15,25,26} Pada penelitian ini, pasien dengan ekspresi tinggi Cyclin D1 memiliki derajat histologi rendah. Hal ini berbeda dengan penelitian lain yang menunjukkan pasien dengan ekspresi tinggi Cyclin D1 lebih banyak memiliki derajat histologi derajat tinggi, hal ini dapat disebabkan proporsi jumlah pasien adenokarsinoma terbanyak pada penelitian ini adalah derajat rendah.^{15,25,26}

Beberapa penelitian menunjukkan adanya ekspresi tinggi cyclin D1 berkaitan dengan kelangsungan hidup pasien adenokarsinoma kolorektal yang lebih lama, dengan prognosis yang lebih baik.^{21,24} Namun pada penelitian lain menyebutkan bahwa ekspresi tinggi Cyclin D1 berkaitan dengan prognosis buruk.^{7,21,24} Telah diketahui bahwa adenokarsinoma kolorektal dapat berkembang melalui berbagai akumulasi peristiwa

genetik dan epigenetik. Beberapa tumor berkembang melalui aktivasi cyclin D1, sedangkan yang lain berkembang melalui aktivasi gen-gen lain. Untuk tumor dengan ekspresi Cyclin D1 yang rendah atau negatif, tumor tersebut dapat memiliki ekspresi tinggi pada protein-protein lain, yang kemudian dapat membuat perilaku sel ganasnya menjadi lebih agresif.^{7,21,24} Peran ekspresi tinggi Cyclin D1 dalam adenokarsinoma kolorektal yang masih kontroversial ini dapat dipengaruhi oleh adanya perbedaan jumlah proporsi sampel pada berbagai derajat histologi adenokarsinoma, serta perbedaan metode pengukuran ekspresi Cyclin D1.

Penelitian ini merupakan penelitian pertama yang menilai ekspresi Cyclin D1 pada jaringan tumor pasien adenokarsinoma kolorektal di Semarang. Beberapa keterbatasan dalam penelitian ini adalah sedikitnya jumlah sampel serta varian sampel, dimana proporsi jumlah sampel adenokarsinoma dengan derajat histologi derajat rendah jauh lebih banyak dibanding sampel adenokarsinoma dengan derajat histologi derajat tinggi.

SIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa pasien adenokarsinoma kolorektal khususnya di Semarang, memiliki profil Cyclin D1 dengan ekspresi rendah sebanyak 60%, dan ekspresi tinggi sebanyak 40% sampel. Ekspresi Cyclin D1 yang tinggi ditemukan pada pasien adenokarsinoma kolorektal dengan lokasi terbanyak di rectosigmoid, dengan infiltrasi terbanyak hingga ke serosa, serta memiliki derajat histologi derajat rendah, namun tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara ekspresi Cyclin D1 dengan lokasi tumor, kedalaman infiltrasi, derajat histologi dan metastasis ke KGB regional. Penelitian lanjutan dapat dilakukan dengan melibatkan lebih banyak jumlah dan varian sampel serta korelasinya dengan prognosis pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, *et al.* The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76:182-8.
2. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer : incidence, mortality, survival, and risk factors. *Gastroenterol Rev*. 2019;14(2):89-103.
3. Globocan.iarc.fr. Cancer Fact Sheet [Internet]. Lyon. 2018 [cited 2019 Sep 9]. Available from: <https://globocan.iarc.fr/>
4. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2016;0:1-9.
5. Pedoman nasional pelayanan kedokteran tatalaksana kanker kolorektal 2018 [Internet]. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2018 [cited 2019 Oct 22]. Available from: <http://kanker.kemkes.go.id/guidelines/PNPKkolorektal.pdf>
6. John RR, Malathi N, Ravindran C, Anandan S. Mini review: Multifaceted role played by cyclin D1 in tumor behavior. *Indian J Dent Res*. 2017;28:187-92.
7. Albasri AM, Elkablawy MA, Ansari A, Alhujaily AS.

- Prognostic Significance of Cyclin D1 Over-expression in Colorectal Cancer : An Experience from Madinah, Saudi Arabia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019;20(8):2471-6.
8. Montalto FI, Amicis FD. Cyclin D1 in Cancer: A Molecular Connection for Cell Cycle Control, Adhesion and Invasion in Tumor and Stroma. *Cells.* 2020;9(12):1-15.
 9. Xu J, Lin DI. Oncogenic c-terminal cyclin D1 (CCND1) mutations are enriched in endometrioid endometrial adenocarcinomas. *PLoS One.* 2018;13(7):1-14.
 10. Hou X, Liang R, Wei J, Xu Y, Fu J, Luo R-Z, *et al.* Cyclin D1 expression predicts postoperative distant metastasis and survival in resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotarget.* 2016;7(21):31088-96.
 11. Mahzouni P, Taheri F. An Immunohistochemical Study of Cyclin D1 Expression in Astrocytic Tumors and its Correlation with Tumor Grade. *Iran J Pathol.* 2019;14(3):252-7.
 12. Aboushousha T, Hammam O, Helal N, Dahshan S El. Impact of Cyclin D1 and Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein-K (HnRNP-K) on Urinary Bladder Carcinogenesis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19:513-9.
 13. Teshima M, Tokita K, Ryo E, Matsumoto F, Kondo M, Ikegami Y, *et al.* Clinical impact of a cytological screening system using cyclin D1 immunostaining and genomic analysis for the diagnosis of thyroid nodules. *BMC Cancer.* 2019;19(245):1-10.
 14. Ahlin C, Lundgren C, Embretsen-Varro E, Jirstrom K, Blomqvist C, Fjallskog ML. High expression of cyclin D1 is associated to high proliferation rate and increased risk of mortality in women with ER-positive but not in ER-negative breast cancers. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;164:667-78.
 15. Bahnassy A, Zekri AN, El-Houssini S, El-Shehaby A, Mahmoud MR, Abdallah S, *et al.* Cyclin A and cyclin D1 as significant prognostic markers in colorectal cancer patients. *BMC Gastroenterol.* 2004;4(22).
 16. Li Y, Wei J, Xu C, Zhao Z, You T. Prognostic Significance of Cyclin D1 Expression in Colorectal Cancer : A Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS One.* 2014;9(4):20-5.
 17. Bali A, O'Brien PM, Edwards LS, Sutherland RL, Hacker NF, Henshall SM. Cyclin D1, p53, and p21Waf1/Cip1 expression is predictive of poor clinical outcome in serous epithelial ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2004;10(15):5168-77.
 18. Alao JP. The regulation of cyclin D1 degradation : roles in cancer development and the potential for therapeutic invention. *Mol Cancer.* 2007;6(24):1-16.
 19. Chen W, Lin M, Zhang B, Fang J, Zhou Q, Hu Y, *et al.* Survey of molecular profiling during human colon cancer development and progression by immunohistochemical staining on tissue microarray. *World J Gastroenterol.* 2007;13(5):699-708.
 20. Holland TA, Elder J, McCloud JM, Hall C, Deakin M, Fryer AA, *et al.* Subcellular Localisation of Cyclin D1 Protein in Colorectal Tumours Is Associated With p21(WAF1/CIP1) Expression and Correlates With Patient Survival. *Int J Cancer.* 2001;95(5):302-6.
 21. McKay JA, Douglas JJJ, Ross VG, Curran S, Murray GI, Cassidy J, *et al.* Cyclin D1 Protein Expression And Gene Polymorphism In Colorectal Cancer. *Int J Cancer.* 2000;88:77-81.
 22. Tetsu O, McCormick F. β - Catenin regulates expression of cyclin D1 in colon carcinoma cells. *Nature.* 1999;398:422-426.
 23. Shtutman M, Zhurinsky J, Simcha I, Albanese C, D'amico M, Pestell R, *et al.* The cyclin D1 gene is a target of the β -catenin/LEF-1 pathway. *Proc Natl Acad Sci.* 1999;96(May):5522-7.
 24. Ogino S, Noshio K, Irahara N, Kure S, Shima K, Baba Y, *et al.* A Cohort Study of Cyclin D1 Expression and Prognosis in 602 Colon Cancer Cases. *Clin Cancer Res.* 2009;15(13):4431-9.
 25. Nassrat FL, Ali HH, Qasim BJ. Immunohistochemical expression of cyclin D1 in colorectal adenomas : a clinicopathological study. *Kasr Al Ainy Med J.* 2016;22(3):115-22.
 26. Wangefjord S, Manjer J, Gaber A, Nodin B, Eberhard J, Jirstrom K. Cyclin D1 expression in colorectal cancer is a favorable prognostic factor in men but not in women in a prospective , population-based cohort study. *Biol Sex Differ [Internet].* 2011;2(1):10. Available from: <http://www.bsd-journal.com/content/2/1/10>



Original Article

Metastasis and ultrasound profiles in classical and follicular variant papillary thyroid carcinoma

Nabila Zenska Firdauzi Putri¹, Hermawan Istiadi², Edmond Rukmana Wikanta³,
Ika Pawitra Miranti², Dik Puspasari²

¹Faculty of Medicine, Diponegoro University

²Division of Anatomy Pathology, Faculty of Medicine, Diponegoro University

³Division of Surgery, Sub-section of Oncology Surgery, Faculty of Medicine, University of Diponegoro

Abstract

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i1.504>

Accepted: 11th November 2020

Approved: 02th February 2021

Author Affiliation:

Faculty of Medicine,
Diponegoro University

Author Correspondence:

Nabila Zenska Firdauzi Putri
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang,
Semarang, Central Java 50275,
Indonesia

Email Address:

nzenska@yahoo.com

Background : Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most common carcinoma, accounting for more than 90% of all malignancies where the most common variants are classical papillary thyroid carcinoma (classical PTC) and follicular variant papillary thyroid carcinoma (PTCVF). The characteristics of previous thyroid disease history, regional metastases, and ultrasound examination which may influence differentiation between classical PTC and PTCVF has not been published. The aim of this study was to describe the differences in the history of previous thyroid disease, metastases, and ultrasound examination abnormalities between classical PTC and PTCV Fat Dr. Kariadi Hospital, Semarang.

Methods : A cross sectional study from January to June 2019 in Dr. Kariadi Hospital Semarang using consecutive sampling method obtained 18 medical records of patients with classical PTC cases and 20 medical records with PTCVF cases. The independent variables were history of previous thyroid disease, regional metastases, and ultrasound examination abnormalities, all of which were on an ordinal scale, were analyzed using non-parametric Fisher's Exact test and Mann Whitney test.

Results : History of previous thyroid disease, regional metastases, ultrasound size abnormalities and abnormalities ultrasound nodal were not different in both group ($p = 0.474, 0.174, 0.567, \text{ and } 0.595$ respectively).

Conclusion : There were no differences in the history of previous thyroid disease, regional metastases, and ultrasound examination abnormalities between classical PTC and PTCVF patients at Dr. Kariadi Hospital, Semarang.

Keywords : Classical papillary carcinoma of the thyroid; follicular variant papillary thyroid carcinoma; thyroid disease

INTRODUCTION

A new case of a patient with a PTC at Dr. Kariadi Hospital, Semarang is quite high. The most variants are classical PTC and PTCVF which have not been frequently reported among new PTC in Indonesia. Diagnosing PTC using histopathological examination as gold standard, is somewhat subjective. The criteria for benign or malignant are only based on the description of the papillary nuclear features and microscopic architecture.^{1,2} Therefore, it is important to correspond with clinical characteristics of the patient to obtain accurate diagnosis. This clinical examination is not widely studied and published, especially in Dr. Kariadi Hospital, Semarang.

The hypothesis of this study was there were differences in the characteristics of previous thyroid disease history, metastases, and ultrasound examination results between classical PTC and PTCVF in total thyroidectomy patients at Dr. Kariadi Hospital, Semarang. The purpose of this study was to determine the differences of previous thyroid disease history, metastases, and ultrasound examination results between classical PTC and PTCVF in total thyroidectomy patients at Dr. Kariadi Hospital, Semarang.

METHODS

This research has received permission from the Ethics Commission for Health Research, Faculty of Medicine,

Diponegoro University. Permit was granted on June 4, 2020 with number No. 98 / EC / KEPK / FK-UNDIP / VIP / 2020.

This study was an observational study design with a cross sectional method. Based on the cross sectional formula, the minimum required sample size was 30 samples. Data used were secondary data from medical records available in Dr. Kariadi Hospital, Semarang from January to June 2019.

The subjects of this study were patients who had been diagnosed as classical PTC and PTCVF in Dr. Kariadi Hospital, Semarang who met inclusion criteria. Sampling method used was consecutive sampling. The inclusion criteria in this study were patients who were diagnosed as patients with classical PTC or PTCVF based on histopathological examination and data from medical records including: patient identity, contact person, history of previous thyroid disease, stage, metastases, and ultrasound examination results.

Variables in this study included the characteristics of previous thyroid disease, regional metastases, and ultrasound examination abnormalities where these variables were an ordinal scale.

Management of medical record data includes editing, coding, and analysis using SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) program. The ordinal and nominal data scale are presented in the form of frequency and proportion.

To obtain the different between variables, data

TABLE 1

Clinicopathological characteristics of patients with classical PTC and PTCVF

Parameter	Classical PTC	PTCVF	Total
History of previous thyroid diseases			
- Previous disease (+)	1 (5.6%)	0 (0%)	1 (2.6%)
- Previous disease (-)	17 (94.4%)	20 (100%)	37 (97.4%)
Regional metastasis			
- Metastasis (-)	12 (66.7%)	17 (85%)	29 (76.3%)
- 1 lymph node metastasis	1 (5.6%)	1 (5%)	2 (5.3%)
- Metastasis > 1 lymph node	5 (27.8%)	2 (10%)	7 (18.4%)
Ultrasound abnormalities			
- T1, T1A, T1b	8 (44.4%)	5 (25%)	13 (34.2%)
- T2	3 (16.7%)	7 (35%)	10 (26.3%)
- T3	6 (33.3%)	8 (40%)	14 (36.8%)
- T4	1 (5.6%)	0 (0%)	1 (2.6%)
- Lymph node magnification (-)	2 (11.1%)	1 (5%)	3 (7.9%)
- Level 6 lymph node magnification	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
- Level 1-5 lymph node magnification	16 (88.9%)	19 (95%)	35 (92.1%)

with ordinal and nominal scales were tested using Mann Whitney test and Fisher's Exact test with the degree of significance used was $p < 0.05$.

RESULTS

The study was conducted for approximately 3 weeks between June – July 2020. A total of 33 medical records of classical PTC patients were obtained, with 18 cases met the inclusion criteria. As for PTCVF patients a total of 51 medical records were obtained with 20 cases matched the inclusion criteria. The clinicopathological data of patients are presented in table 1.

This study showed that all PTCVF patients had no previous history of thyroid disease, where as in classical PTC only one patients had a history of previous thyroid disease.

Based on histopathology data, most patients had no regional metastasis and small number of them presented metastasis at 1 lymph node or more. This trend applied in both groups.

Based on ultrasound data for primary nodule size (T), the proportion of subjects in both groups were spread similarly in the category of T1 to T4. In addition to the size

of primary nodules, an equal number of regional lymph node nodules (N) metastasis were observed in both groups.

Differences in clinicopathological variables between Classical PTC and PTCVF

Previous history of thyroid disease, regional metastases, and ultrasound abnormalities were data on an ordinal scale, so the data were analyzed using the Chi Square test and the fisher's exact test to look for significant differences where the p value was < 0.05 .

Based on Mann Whitney test and Fisher's Exact test, previous thyroid disease history, regional metastases, ultrasound size abnormalities and ultrasound nodal abnormalities were not different in patients with classical PTC and PTCVF.

DISCUSSION

Historical differences in previous thyroid disease between Classical PTC and PTCF variables

Based on this study, it was only one patient with classical PTC in Dr. Kariadi Hospital, Semarang had a history of previous PTC disease. Meanwhile, all PTCVF cases in

TABLE 2
Differences of clinicopathological variables using Classical PTC and PTCVF

	Classical PTC	PTCVF	p
1. Mann Whitney test			
a. Regional metastasis			0.174
- Metastasis (-)	12 (66.7%)	17 (85%)	
- 1 lymph node metastasis	1 (5.6%)	1 (5%)	
- Metastasis >1 lymph node	5 (27.8%)	2 (10%)	
b. Ultrasound size abnormalities			0.567
- T1, T1A, T1b	8 (44.4%)	5 (25%)	
- T2	3 (16.7%)	7 (35%)	
- T3	6 (33.3%)	8 (40%)	
- T4	1 (5.6%)	0 (0%)	
2. Fisher's Exact test			
a. History of previous thyroid disease			0.474
- Previous disease (+)	1 (5.6%)	0 (0%)	
- Previous disease (-)	17 (94.4%)	20 (100%)	
b. Ultrasound node abnormalities			0.595
- Lymph node magnification (-)	2 (11.1%)	1 (5%)	
- Level 6 lymph node magnification	0 (0%)	0 (0%)	
- Level 1-5 lymph node magnification	16 (88.9%)	19 (95%)	

Dr. Kariadi Hospital, Semarang had no history of previous thyroid disease. This could be due to the dominant point mutation in the classical PTC, namely BRAF_{V600E}, which is related to aggressiveness through RAF kinase activity.³⁻⁵ Previous research conducted in the United States stated that the probability of having recurrent disease was significantly higher for patients with classical PTC than for PTCVF.⁶

There were no significant difference of previous history of thyroid disease between classical PTC and PTCVF in Dr. Kariadi Hospital, Semarang. This result was in contrary with the results found in a study in the United States and South Korea. It is probably due to the lack of variation in data when compared to the previous studies which had 542 samples in the United States study and 249 samples in South Korea study.^{6,7,11}

Regional metastatic differences between classical PTC and PTCVF

The incidence of regional lymph node metastases were more common in classical PTC patients accounting for 6 cases. Meanwhile, in PTCVF, there were 3 cases of regional lymph node metastases. It may be explained that the BRAF_{V600E} gene mutation occurs in classical PTC can increase RAF kinase activity. A high RAF kinase activity will lead to invasion (uncontrolled cleavage), metastasis, and proliferation. It is different from PTCVF which mutation of BRAF_{K601E} gene increases RAF kinase activity not as high as BRAF_{V600E}.^{8,9,10} This is consistent with research conducted in South Korea where the incidence of regional metastasis is more common in classical PTC compared to PTCVF accounting for 36.7% of classical PTCs that have experienced regional metastases and 9.6% of PTCVF who experienced regional metastases.¹¹ Similar to a study conducted in the United States, regional metastases were more prevalent in classical PTC (47.8%) than in PTCVF (27.3%).⁶

Differences in ultrasonographic examination abnormalities between Classical PTC and PTCVF

The first aspect of ultrasound examination abnormalities showed the smallest primary nodule size (T1) was more common in classical PTC than in PTCVF. Likewise, the size of the largest primary nodule (T4) which includes extrathyroid spreading is more common in classical PTC than PTCVF, counted only 5.6% in classical PTC while no sample in PTCVF observed with T4 size. Meanwhile, the T2 nodule size was more frequent in PTCVF (35%) compared to classical PTC (16.7%), similar with T3 size which was more common in PTCVF (40%) than in classical PTC (33.3%). This is consistent with research in the United States for proportion of T1 on classical PTC (44.33%) more than PTCVF (40.5%), T2 on PTCVF (32.9%) more than classical PTC (25%), T3 on PTCVF (13%) more than classical PTC (7.4%), and T4 on classical PTC (23.2%) more than PTCVF (13.6%). In that study it was also stated

that PTCVF had a larger primary nodule size but was limited to the thyroid (T3), in contrast to classical PTC which had a high risk of spreading to the extra thyroid tissue (T4). It may be conclude that classical PTC is unique and more aggressive biologic tumor with more metastatic potential than PTCVF. This interpretation is supported by the TCGA analysis, which reveals that classical PTC and PTCVF differ based on the principle of somatic mutation and cellular signaling, which leads to aggressive behavior in the classical PTC phenotype.^{6,12,13}

In the second aspect, an ultrasound nodal abnormality assessment which was performed in this study, showed that negative (N0) enlargement of lymph nodewere more frequent in classical PTC than PTCVF. While lymph node enlargement level 1-5 (N1b) were more often found in PTCVF, there were no cases of both classical PTC and PTCVF with enlargement of lymph node level 6 (N1a). Based on previous research conducted in United States, negative lymph enlargement occurs more frequently in classical PTC than PTCVF. This result was consistent with our study. However, the enlargement of lymph node level 6 and level 1-5 in the previous study stated that it was more common in classical PTC than PTCVF.⁶

The abnormalities between regional metastases based on biopsy, pathology, anatomy and ultrasonography in this study showed that on biopsy examination there was a higher lymph node metastasis found in classical PTC than PTCVF, which was in line with the results of previous studies, where as USG examination showed higher proportion in PTCVF group. This proved that ultrasound examination alone was not enough to diagnose classical PTC and PTCVF because ultrasound examination can only detect enlarged lymph node without assessing malignancy, in contrast to the pathological anatomical biopsy examination which is the gold standard examination to support the diagnosis of classical PTC and PTCVF.^{6,14,15}

CONCLUSION

It can be concluded that there were no differences in the history of previous thyroid disease, regional metastases, and ultrasound examination abnormalities between classical PTC and PTCVF patients in Dr. Kariadi Hospital, Semarang. Further research is needed to determine other clinical aspects that can distinguish classical PTC and PTCVF, and direct intervention is needed for patients with classical PTC and PTCVF to find environmental factors regarding radiation exposure.

REFERENCES

1. Huang H, Rusiecki J, Zhao N, Chen Y, Ma S, Yu H, *et al.* Thyroid-Stimulating Hormone, Thyroid Hormones and Risk of Papillary Thyroid Cancer: A Nested Case-Control Study

- [Internet]. 2019 [cited 2020 Feb 5];26(8):1-20. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>
2. Ridho MA, Qodir N, Triwani. Karakteristik Pasien Karsinoma Tiroid Papiler di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Mohammad Hoesin Periode Januari-Desember 2016. *Majalah Kedokteran Sriwijaya*, Th50. [Internet]. 2018 [cited 2020 Feb 5];50(4):1-9. Available from : <https://ejournal.unsri.ac.id>
 3. Ming J, Liu Z, Zeng W, Maimaiti Y, Guo Y, Nie X, *et al.* Association between BRAF and RAS mutations, and RET rearrangements and the clinical features of papillary thyroid cancer. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2015 [cited 2020 Feb 5];8(11):15155-15162. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>
 4. Abdullah MI, Junit SM, Ng KL, Jayapalan JJ. Papillary Thyroid Cancer : Genetic Alterations and Molecular Biomarker Investigations. *International Journal of Medical Sciences* [Internet]. 2019 [cited 2020 Feb 10];16(3):450-460. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>
 5. Liu C, Chen T, Liu Z. Associations between BRAF and prognostic factors and poor outcomes in papillary thyroid carcinoma: A meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology* [Internet]. 2016 [cited 2020 Feb 10];14(1):1-12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>
 6. Albi E, Cataldi S, Lazzarini A, Codini M, Beccari T, Ambesi-impionbato FS, *et al.* Radiation and Thyroid Cancer. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2017 [cited 2020 Aug 27];18(5):1-11. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>
 7. Li C, Lee KC, Schneider EB, Zeiger MA. BRAF V600E mutation and Its Association with Clinicopathological Features of Papillary Thyroid Cancer : A Meta-Analysis. *Endocrine Society* [Internet]. 2015 [cited 2020 Aug 27];97(12):4559-4570. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>
 8. Jeon EJ, Jeong YJ. Ultrasonographic Characteristics of the Follicular Variant Papillary Thyroid Cancer according to the Tumor Size. *Journal of Korean Medical Science* [Internet]. 2016 [cited 2020 Aug 27];31(3):397-402. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>
 9. Septina L, Zaid M, Zuraidah E, Stephanie A. Peran Rearrangement RET/PTC pada Karsinoma Papiler Tiroid. *Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia* [Internet]. 2019 [cited 2020 feb 5];6(1):70-81. Available from : <http://majalahpratistapatologi.com/>
 10. Chen H, Izevbaye I, Chen F, Weinstein B. Recent Advances in Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. *The North American Journal of Medicine and Science* [Internet]. 2012 [cited 2020 Feb 8];5(4):212-216. Available from : <https://www.najms.com/>
 11. Aksoy A, Ally A, Arachchi H, Asa SL, Auman JT, Balasundaram M, *et al.* Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid. *HHS Public Access* [Internet]. 2015 [cited 2020 Aug 27];159(3):676-690. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>
 12. Lewiński A, Adamczewski Z, Zygmunt A, Markuszewski L, Karbownik-Lewińska M, Stasiak M. Correlations between Molecular Landscape and Sonographic Image of Different Variants of Papillary Thyroid Carcinoma. *Jurnal Clinical Medicine* [Internet]. 2019 [cited 2020 Feb 5];Nov 8;8(11):1916. Available from : <http://www.mdpi.com/>
 13. Antika ID, Hanriko R, Larasati TA. Studi Diagnostik Ultrasonografi dalam Mendiagnosis Nodul Tiroid di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung. *Kedokteran Unila* [Internet]. 2017 [cited 2020 Feb 7];8(2). Available from : <http://juke.kedokteran.unila.ac.id/>
 14. Adham M, Aldino N. Diagnosis dan Tatalaksana Karsinoma Tiroid Berdiferensiasi. *Oto Rhino Laryngologica Indonesiana* [Internet]. 2018 [cited 2020 Feb 7];48(2):197-209. Available from : <https://www.orli.or.id>
 15. Gozali YK. Uji Diagnostik Ultrasonografi dibandingkan dengan biopsi Patologi Anatomi dalam Mendiagnosis Karsinoma Tiroid. *J Chem Inf Model* [Internet]. 2015 [cited 2020 Feb 11];53(9):1689-1699. Available from : <http://eprints.undip.ac.id/>



Original Article

Pengaruh Ekstrak Daun Wungu Terhadap Luas Islet Pankreas Tikus Wistar Diabetes Melitus

Tifanni Excelinda¹, Hermawan Istiadi², Dwi Retnoningrum³, Meita Hendrianingtyas³

¹Departemen Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

²Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

³Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i1.492>

Diajukan: 29 September 2020

Diterima: 10 November 2020

Afiliasi Penulis:

Departemen Kedokteran, Fakultas Kedokteran,
Universitas Diponegoro

Korespondensi Penulis:

Tifanni Excelinda
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang, Semarang,
Jawa Tengah 50275,
Indonesia

E-mail:

tifanni.excelinda@gmail.com

Latar belakang : Diabetes melitus merupakan kumpulan gejala gangguan metabolik dengan prevalensi penyandang yang masih terus meningkat. Faktor lingkungan, gaya hidup, maupun genetik dapat menyebabkan kerusakan sel pankreas maupun resistensi insulin yang kemudian bermanifestasi sebagai diabetes melitus. Daun wungu (*Graphtophyllum pictum (L.) Griff*) mengandung metabolit aktif seperti flavonoid yang merupakan antioksidan untuk mencegah destruksi dan meregenerasi sel pankreas penderita diabetes melitus. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan adanya perbedaan ukuran luas islet pankreas tikus Wistar diabetes melitus yang mendapatkan ekstrak daun wungu (*Graphtophyllum pictum (L.) Griff*) setelah perlakuan dengan kontrol.

Metode : Penelitian *true experimental* dengan menggunakan desain *Post-Test Only Control Group Design*. Sampel 24 ekor tikus Wistar jantan dengan kriteria tertentu dibagi secara acak menjadi 4 kelompok. Kontrol negatif (K-1) diberikan aloksan dan kelompok perlakuan 1 (K-2), perlakuan 2 (K-3), dan perlakuan 3 (K-4) masing-masing diberikan aloksan dan ekstrak daun wungu 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, dan 200 mg/kgBB. Glukosa darah diperiksa pada hari ke-4 untuk memastikan tikus sudah diabetes melitus dan dilanjutkan perlakuan selama 14 hari. Terminasi dan pengambilan organ dilakukan pada hari ke-15. Data berupa luas islet pankreas kemudian dianalisis menggunakan uji *Kruskal-Wallis* dan uji *Mann-Whitney*.

Hasil : Berdasarkan uji *Kruskal-Wallis* didapatkan perbedaan luas islet pankreas yang bermakna ($p = 0,000$) antar kelompok. Pada uji *Mann-Whitney* didapatkan peningkatan luas islet pankreas yang signifikan ($p = 0,000$) pada seluruh kelompok perlakuan terhadap kontrol negatif. Rerata luas islet pankreas berbanding lurus dengan peningkatan dosis pemberian ekstrak daun wungu.

Simpulan : Terdapat perbedaan ukuran luas islet pankreas yang signifikan pada seluruh kelompok perlakuan terhadap kontrol negatif.

Kata kunci : daun wungu; diabetes; islet pankreas

***Graptophyllum pictum* (L.) Griff Leaf extract effect on pancreatic islets area in diabetic wistar rat**

Abstract

Background : Diabetes mellitus is a group of metabolic disorders with prevalence that seems to still be increasing. Environmental, lifestyle, and genetic factors can cause pancreatic cell damage or insulin resistance which then manifests as diabetes mellitus. *Graptophyllum pictum* (L.) Griff contains active metabolites such as flavonoids which are antioxidants to prevent the destruction and induce regeneration of pancreatic cells in people with diabetes mellitus. The aim of this study was to prove the difference between pancreatic islet area in diabetic Wistar rats that received *Graptophyllum pictum* (L.) Griff after treatment with control.

Methods : True experimental study with Post-Test Only Control Group Design was done using sample of 24 Wistar rats randomly divided into 4 groups. Negative control group (K1) was given alloxan intraperitoneally, treatment groups (K2, K3, K4) were given alloxan and 50 mg/kg, 100 mg/kg, and 200 mg/kg dose of *Graptophyllum pictum* (L.) Griff. Blood glucose was measured to ensure the rats already had diabetes and continued the treatment for 14 days. Termination and organ sampling was done on day-15.

Results : Data in the form of pancreatic islets areas were then analyzed using *Kruskal-Wallis* test ($p=0.000$). *Mann-Whitney* tests showed value of $p=0.000$ for all comparison between each of treatment groups with the negative control.

Conclusion : Significant increase of the pancreatic islets areas was obtained by comparing each treatment group with the control. The mean area of pancreatic islets was directly proportional to the increase of the *Graptophyllum pictum* (L.) Griff leaf extract dose of administration.

Keywords : diabetes, *Graptophyllum pictum*, pancreatic islet

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan sekumpulan gejala gangguan metabolik yang bersifat kronis dimana terjadi peningkatan kadar glukosa darah sebagai akibat dari kurangnya sekresi insulin oleh pankreas maupun ketika tubuh tidak dapat menggunakan insulin atau yang disebut resistensi insulin.¹ Berdasarkan *International Diabetes Federation* (IDF) 2017, Indonesia menjadi negara peringkat ke-6 penyandang diabetes terbanyak di dunia.² Menurut Riset Kesehatan Dasar tahun 2018, prevalensi penyandang diabetes usia ≥ 15 tahun di Indonesia dari tahun 2013 hingga tahun 2018 mengalami peningkatan dari 6,9% menjadi 8,5%.³ Preparat agen antidiabetes masih memiliki banyak efek samping yang tidak diinginkan, sehingga obat herbal menjadi sebuah alternatif yang cukup diminati karena harganya yang tidak terlalu mahal dengan efek samping yang lebih ringan.⁴ Daun wungu (*Graptophyllum pictum* (L.) Griff) menjadi salah satu pilihan alternatif yang sudah banyak digunakan masyarakat Indonesia.⁵ Penelitian yang ada membuktikan bahwa daun wungu mengandung alkaloid dan flavonoid yang berperan sebagai antioksidan alami yang dapat menurunkan kadar gula darah dan meregenerasi sel pankreas yang rusak pada penderita diabetes melitus.⁶ Daun wungu juga banyak dipakai sebagai obat antidiabetes tradisional di kalangan masyarakat Indonesia walaupun belum ada data penelitian yang cukup untuk menentukan tingkat efektivitas dan formulasinya. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai efek antidiabetes yang dimiliki ekstrak daun *Graptophyllum pictum* (L.) Griff terhadap gambaran perbaikan histopatologi pankreas tikus Wistar yang telah dimodifikasi mengalami diabetes melitus.

Hipotesis penelitian ini adalah terdapat pengaruh ekstrak daun *Graptophyllum pictum* (L.) Griff terhadap luas islet pancreas tikus Wistar diabetes melitus yang diberi perlakuan terhadap kelompok kontrol. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membuktikan adanya perbedaan ukuran luas islet pancreas pada tikus Wistar diabetes yang diberi ekstrak daun *Graptophyllum pictum* (L.) Griff pasca terapi dengan kontrol.

MATERI DAN METODE PENELITIAN

Penelitian ini telah mendapat izin dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Izin diberikan pada tanggal 13 Mei 2019 dengan nomor No. 50/EC/H/KEPK/FK-UNDIP/V/2019.

Penelitian ini telah dilakukan di Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang sebagai tempat pemeliharaan dan intervensi hewan coba serta pembuatan preparat. Sedangkan pemeriksaan histopatologi dilakukan di Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro di bawah supervisi Ahli Patologi Anatomi. Penelitian dilakukan selama 5 bulan dimulai dari tahap penyusunan proposal pada 5 Februari 2020.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah : daun wungu, akuades, etanol 70%, tikus Wistar jantan dengan berat badan 200-300 gram, aloksan, larutan saline (larutan NaCl 0,9%), kertas saring, glukosa, bahan pengecatan preparat histopatologi dengan pengecatan HE : larutan buffer formalin 10%, parafin, Hematoksilin-Eosin, larutan xylol, alkohol bertingkat, akuades, eter, dan albumin. Alat yang digunakan antara lain corong kaca, bejana stainless steel, penangas air,

timbangan analitik, cawan porselen, flakon, spuit injeksi 1,0 ml, 3,0 ml, 5 ml, spuit oral ukuran 18 gauge. Alat pembuatan preparat histopatologi: mikrotom, oven, cetakan paraffin, *deck glass*, *object glass*, mikroskop cahaya, kamera, dan *Olympus cellSens Imaging Software*.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain *post-test only control group design*. Besar sampel dihitung menurut panduan *Institutional Animal Care and Use Committee Guidebook* dan kriteria *World Health Organization (WHO)* dimana untuk keperluan evaluasi dan penelitian obat tradisional minimal dibutuhkan 5 ekor untuk masing-masing kelompok.^{7,8} Maka jumlah sampel yang dibutuhkan adalah 20 ekor tikus. *Drop out* diantisipasi dengan menambahkan 1 ekor tikus masing-masing kelompok sehingga keseluruhan sampel tikus yang digunakan adalah 24 ekor. Kriteria inklusi dari penelitian ini yaitu tikus wistar jantan yang sehat (bergerak aktif), dengan berat badan 200–400 gram dan umur kurang lebih 2–3 bulan. Kriteria eksklusi dari penelitian ini adalah adanya kecacatan anatomis. Kriteria *drop out* dari penelitian ini adalah tikus Wistar mati sebelum tiba waktu observasi dan tikus wistar tidak menderita diabetes melitus setelah injeksi aloksan.

Sampel tikus dibiarkan adaptasi selama 7 hari dan kemudian dirandomisasi menjadi 4 kelompok : kelompok kontrol (K-1), kelompok perlakuan 1 (K-2), kelompok perlakuan 2 (K-3), dan kelompok perlakuan 3 (K-4). Seluruh kelompok diberikan injeksi aloksan secara intraperitoneal. Kelompok K-2, K-3, dan K-4 diberikan terapi ekstrak daun *Graptophyllum pictum (L.) Griff* dengan dosis masing-masing 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, dan 200 mg/kgBB. Perlakuan diberikan selama 14 hari. Terminasi dilakukan pada semua hewan coba pada hari ke-15 dengan menggunakan etil alkohol⁹ kemudian membedah dan mengambil bagian pankreas tikus Wistar jantan untuk dibuat preparat histopatologi dengan metode blok paraffin menggunakan pengecatan

HE. Islet pankreas yang diamati dan didokumentasikan dengan kamera adapter yang dihubungkan dengan mikroskop cahaya perbesaran 400x. Pengukuran luas islet pankreas dilakukan menggunakan metode poligon yaitu menarik garis yang didapat dengan menghubungkan titik-titik terjauh dari sudut-sudut terluar islet yang teramati dengan *Olympus cellSens Imaging Software*. Pengamatan dilakukan oleh 2 penguji dan reliabilitasnya diuji dengan uji Kappa menggunakan program SPSS. Nilai Kappa yang didapatkan adalah 0,918 (91,8%; >90%) dengan nilai $p=0,000$ ($p<0,05$) yang menunjukkan data signifikan dengan kesepakatan yang tinggi antara pengamat 1 dan pengamat 2.¹⁰ Data yang diperoleh kemudian diolah dengan program SPSS.

HASIL

Penelitian ini menggunakan 24 ekor tikus Wistar jantan dengan 6 ekor tikus pada setiap kelompok perlakuan. Tikus diaklimatisasi terlebih dahulu selama 7 hari sebelum diberi perlakuan. Tikus yang digunakan memenuhi kriteria tikus wistar jantan yang sehat, dengan berat badan 200–400 gram dan umur 2–3 bulan tanpa adanya kecacatan anatomis.

Jumlah sampel final yang digunakan pada pengamatan hasil adalah 20 ekor tikus. Selama penelitian, 4 tikus memenuhi kriteria *drop out*, yaitu 3 mati sebelum waktu observasi dan 1 belum diabetes pasca injeksi aloksan, sehingga tersisa 5 ekor tikus untuk masing-masing kelompok.

Data yang diperoleh dari gambaran histopatologi pankreas tikus Wistar adalah ukuran luas islet pankreas. Gambar 1 menunjukkan perwakilan dari dokumentasi gambaran histopatologi ukuran luas islet pankreas pada kelompok kontrol (K-1). Gambar 2 mewakili kelompok perlakuan 1 (K-2), gambar 3 mewakili kelompok perlakuan 2 (K-3), dan gambar 4 mewakili kelompok perlakuan 3 (K-4).

TABEL 1
Karakteristik Subyek Penelitian

Variabel	K1 (n=5)	K2 (n=5)	K3 (n=5)	K4 (n=5)
Jenis kelamin				
Jantan				
n (%)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)
Usia				
3 bulan				
n (%)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)
Rerata berat (gr) ± SD	257 ± 11,12	230 ± 10,44	221 ± 7,23	251 ± 9,38

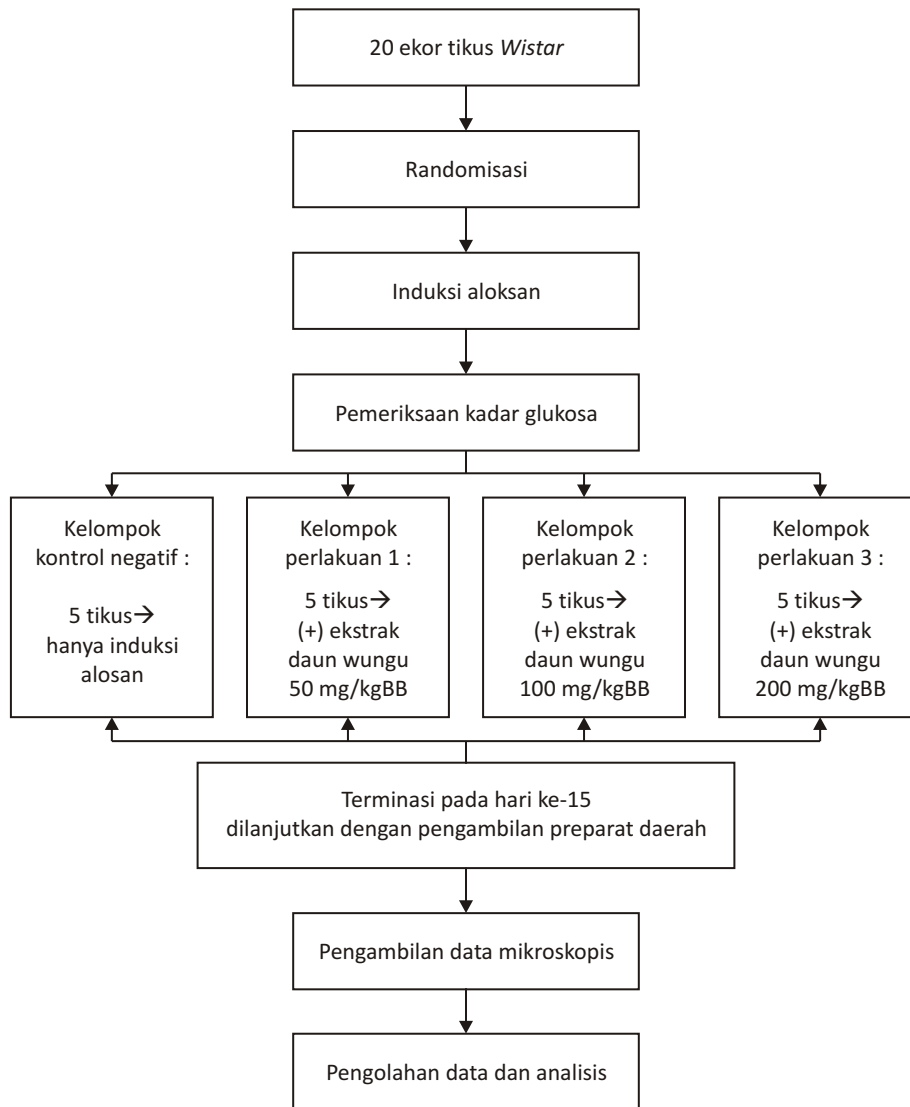


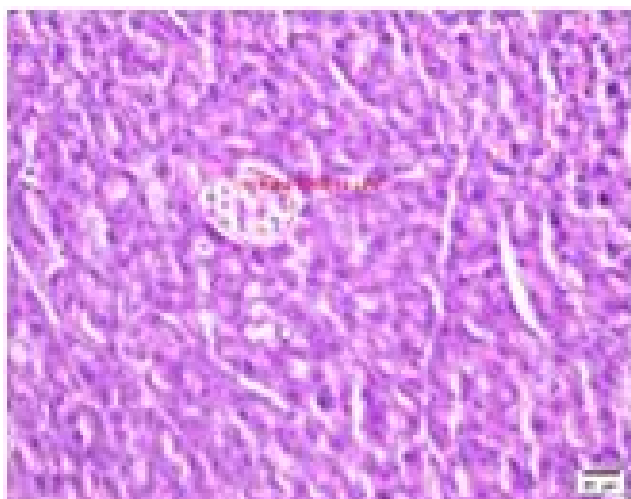
Diagram 1. Alur Penelitian

Tabel 2 menunjukkan nilai rerata dan median dari luas islet pankreas pada seluruh kelompok. Nilai tersebut menunjukkan adanya perbaikan berupa peningkatan ukuran luas islet pankreas berbanding lurus dengan pertambahan pemberian dosis ekstrak daun *Graptophyllum pictum* (L.) Griff. Uji normalitas *Shapiro-Wilk* menunjukkan nilai $p < 0,05$ untuk masing-masing kelompok. Uji *Shapiro-Wilk* diulang pada data yang telah ditransformasi dan didapatkan kelompok kontrol, perlakuan 2, dan perlakuan 3 terdistribusi normal ($p > 0,05$) namun kelompok perlakuan 1 tidak terdistribusi normal ($p < 0,05$) sehingga untuk uji hipotesis dilakukan analisis dengan uji non parametrik *Kruskal-Wallis*. Uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan adanya perbedaan bermakna pada seluruh kelompok ($p = 0,000$). Hasil uji *Mann-Whitney* membuktikan adanya perbedaan dengan signifikansi yang jelas pada perbandingan antara

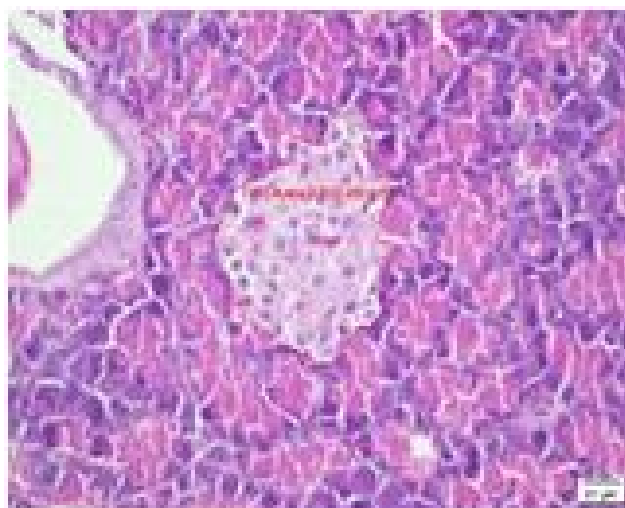
masing-masing kelompok perlakuan (K-2, K-3, dan K-4) dengan kelompok kontrol (K-1), dimana nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$) untuk semua perbandingan.

PEMBAHASAN

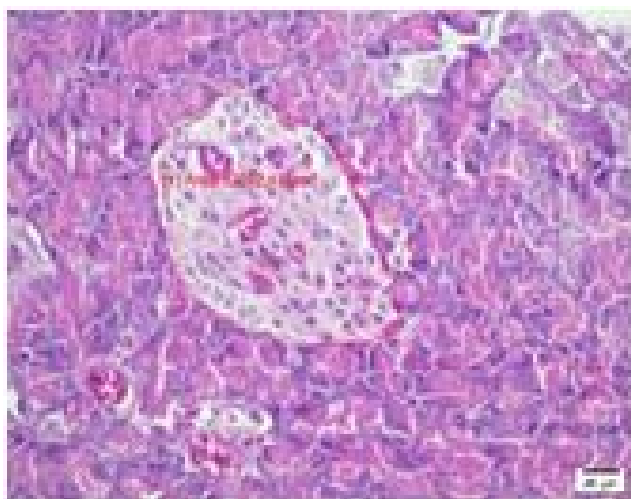
Hasil penelitian yang dilakukan selama 14 hari menunjukkan perbedaan yang bermakna antar kelompok (*Kruskal-Wallis*, $p = 0,000$). Berdasarkan hasil analisis data, hasil yang signifikan didapatkan pada perbandingan masing-masing kelompok perlakuan 1 (dosis ekstrak 50 mg/kgBB), kelompok perlakuan 2 (dosis ekstrak 100 mg/kgBB), dan kelompok perlakuan 3 (dosis ekstrak 200 mg/kgBB) dengan kelompok kontrol negatif (*Mann-Whitney*, $p = 0,000$ untuk seluruh perbandingan). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun wungu berpengaruh terhadap luas islet



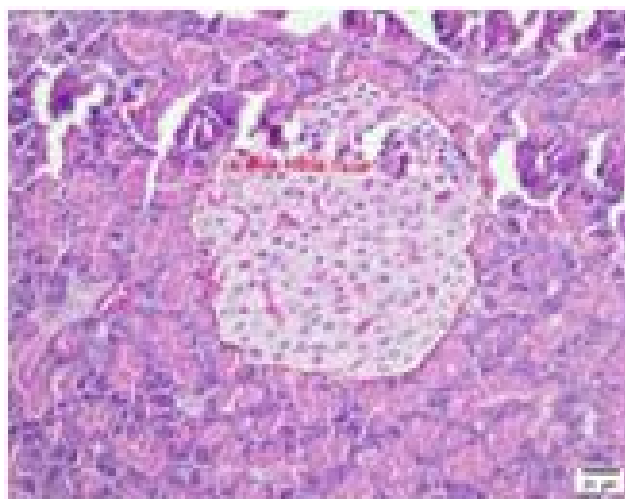
Gambar 1. K-1 (H&E, 400x)



Gambar 2. K-2 (H&E, 400x)



Gambar 3. K-3 (H&E, 400x)



Gambar 4. K-4 (H&E, 400x)

pankreas tikus Wistar diabetes melitus yang diinduksi aloksan.

Rerata luas islet pankreas pada kelompok perlakuan terus meningkat seiring dengan penambahan dosis ekstrak daun wungu. Berdasarkan data yang diperoleh, dosis ekstrak daun wungu yang paling menunjukkan efek perbaikan nyata pada morfologi pankreas adalah 200 mg/kgBB dengan rerata luas islet pankreas tertinggi dibandingkan dengan kelompok lain.

Sasaran utama dari pengobatan diabetes melitus tipe 1 adalah untuk mempertahankan sel β pankreas pada stadium awal dan memulihkan sel β pankreas pada stadium lanjut. Gambaran perbaikan histopatologi pankreas pada kelompok perlakuan dipengaruhi oleh adanya zat aktif dalam ekstrak daun wungu berupa alkaloid dan flavonoid. Kedua senyawa ini memiliki efek sitoprotektif karena perannya sebagai antioksidan alami.¹¹

Alkaloid berperan dalam induksi proses diferensiasi sel progenitor pankreas menjadi sel β yang aktif memproduksi insulin.¹² Alkaloid yang juga dapat ditemukan dalam ekstrak *Ervatamia microphylla* ini terbukti meningkatkan proses diferensiasi dan regenerasi sel β pankreas *in vivo* pada tikus diabetes.¹³ Efek protektif senyawa flavonoid yang merupakan antioksidan dan antiinflamasi terhadap sel β pankreas adalah dengan menstimulasi jalur *pro-survival* dan menghambat ekspresi protein yang bersifat *pro-apoptotic*. Flavonoid akan meningkatkan kapasitas antioksidan pada sel β pankreas sehingga proses akumulasi ROS dan lipid peroksidase pada sel β pankreas akan terhambat. Proses tersebut kemudian mencegah terjadinya autofagi, apoptosis, dan nekrosis pada sel β pankreas. Flavonoid juga berperan penting dalam meningkatkan fungsi mitokondria dan menstimulasi *amplifying pathways* pada sekresi insulin (*cAMP/PKA* dan *PLC/PKC signalling*).¹⁴

TABEL 2
Analisis Deskriptif dan Uji Hipotesis

Luas Islet Pankreas (μm^2)			p^s	p^t	$p^\#$
Kelompok	Mean \pm SD	Median (Min–Max)			
K1	869,27 \pm 382,62	799,54 (354,02 – 1752,95)	0,009	0,131	1
K2	11835,41 \pm 2754,43	12191,33 (7466,05 – 16517,83)	0,029	0,038	0,000*
K3	13087,09 \pm 1827,24	12582,11 (10129,01 – 19591,46)	0,005	0,113	0,000*
K4	19615,27 \pm 2206,97	19275,47 (16468,57 – 24144,58)	0,020	0,064	0,000*

Uji *Kruskal–Wallis* luas islet pankreas, $p=0,000^*$ ($p<0,05$)

Keterangan :

^sUji normalitas *Shapiro–Wilk*

^tUji normalitas *Shapiro–Wilk* data transformasi

[#]Uji *Mann–Whitney* terhadap kelompok K1

*Signifikan ($p<0,05$)

Glukotoksikitas, lipotoksikitas, dan paparan stres oksidatif kronis pada diabetes akan meningkatkan ekspresi gen *pro-apoptotic (caspase)* dan mengakibatkan *down regulation* gen yang bersifat anti apoptosis (protein Bcl-2) pada sel β . Flavonoid menghambat proses perubahan ekspresi gen-gen tersebut sehingga progresivitas apoptosis pada sel β dapat dicegah.¹⁵ Flavonoid juga terlibat dalam menurunkan kadar sitokin IL-1 β serum dan IL-6/1 β yang kemudian menghambat ekspresi iNOS (*inducible Nitric Oxide Synthase*) dan mencegah overproduksi NO yang mana bisa menyebabkan kerusakan sel.¹⁶

Hasil penelitian yang didapatkan sesuai dengan hipotesis awal yang menyatakan bahwa terdapat adanya pengaruh ekstrak daun wungu (*Graphthophyllum pictum (L.) Griff*) terhadap luas islet pankreas tikus Wistar diabetes melitus yang diberi perlakuan dengan kontrol. Peningkatan signifikan pada luas islet pankreas ini bisa terjadi karena adanya pembentukan sel β baru melalui proses stimulasi diferensiasi maupun peningkatan survival dari sel β pankreas itu sendiri. Pengaruh berupa perbaikan gambaran histopatologi pankreas ini berbanding lurus dengan peningkatan dosis pemberian ekstrak daun wungu. Penelitian sebelumnya oleh Okky Prameswari (2014), Joni Tandi (2018), Wanodya Ayu (2018), dan Susanti (2019) juga membuktikan bahwa senyawa alkaloid dan flavonoid yang terdapat pada daun pandan, daun kelor, kulit lidah buaya, dan biji labu kuning tidak hanya mencegah progresivitas kematian sel beta pulau Langerhans pankreas, namun juga dapat

meregenerasi sel beta pankreas tikus diabetes yang sudah rusak oleh induksi aloksan. Hal ini menunjukkan bahwa hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang telah ada sebelumnya, dimana alkaloid dan flavonoid dapat memperbaiki morfologi pankreas diabetes melitus.^{6,17-19}

Selama penelitian berlangsung, terdapat beberapa keterbatasan dan kendala yang dihadapi. Tikus Wistar tidak mengalami kondisi hiperglikemi dalam satu waktu sehingga diperlukan pengecekan berulang kali untuk memastikan bahwa semua tikus sudah mengalami diabetes melitus. Uji fitokimia untuk melihat kandungan pasti dari ekstrak daun wungu juga belum dilakukan. Selain itu, penelitian ini juga tidak melihat efek terhadap jumlah sel β pankreas secara langsung namun hanya menjadikan luas islet pankreas secara keseluruhan sebagai perwakilan dari tanda kerusakan serta perbaikan sel β pankreas. Hal ini terkait dengan metode pengecatan *Hematoxylin-Eosin* yang digunakan pada penelitian ini tidak memungkinkan untuk membedakan sel-sel yang menjadi bagian dalam satu islet pankreas.

SIMPULAN

Kesimpulan dari penelitian ini adalah terdapat adanya perbedaan ukuran luas islet pankreas yang signifikan pada tikus Wistar diabetes melitus induksi aloksan yang mendapatkan ekstrak daun wungu (*Graphthophyllum pictum (L.) Griff*) dosis 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, dan 200 mg/kgBB peroral setelah perlakuan dibandingkan

dengan kontrol. Efek perbaikan oleh ekstrak daun wungu berbanding lurus dengan peningkatan dosis pemberian. Saran untuk penelitian selanjutnya adalah perlunya penelitian lebih dalam mengenai efek terapeutik ekstrak daun wungu dengan metode pengecatan imunohistokimia parameter jumlah sel β pankreas secara lebih spesifik serta uji fitokimia untuk mengetahui kandungan pasti dari ekstrak daun wungu.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Global Report on Diabetes Executive Summary [Internet]. 2016. Available from: www.who.int/diabetes/global-report
2. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. International Diabetes Federation. 2017.
3. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Hasil Utama Riskesdas 2018 [Internet]. 2018. Available from: <https://www.litbang.kemkes.go.id/hasil-utama-riskesdas-2018/>
4. Chandrashekhariah KS. Antioxidant and type II diabetes-related enzyme inhibit on properties of few selected medicinal plants. *Biomed Pharmacol J*. 2013;6(2):341-7.
5. Budiaji A, Nani H. Identification Compound Contained in Extract Methanol Leaf Wungu (*Graptophyllum Pictum* (L.) Griff). 2018;3(03):961-4.
6. Prasmewari OM, Widjanarko SB. Uji Efek Ekstrak Air Daun Pandan Wangi Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Dan Histopatologi Tikus Diabetes Mellitus. *J Pangan dan Agroindustr*. 2014;II(2):16-27.
7. World Health Organization. Research Guidelines for Evaluating the Safety and Efficacy of Herbal Medicines [Internet]. Manila: WHO Regional Office for the Western Pacific; 1993. 44 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/207008>
8. National Research Council of the National Academy. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals [Internet]. 8th ed. Vol. 46. Washington DC: The National Academies Press; 2011. 267-268 p. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21595115>
9. Allen-Worthington KH, Brice AK, Marx JO, Hankenson FC. Intraperitoneal injection of ethanol for the euthanasia of laboratory mice (*mus musculus*) and rats (*rattus norvegicus*). *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2015;54(6):769-78.
10. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem Med [Internet]*. 2012;22(3):276-82. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3900052/>
11. Singh P. Pharmacognostical evaluation of aerial parts of *Graptophyllum pictum* (L.) Griff. (Syn: *Justicia picta* Linn.): A well-known folklore medicinal plant Title. *Anc Sci Life [Internet]*. 2015;34(4):223-229. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4535071/>
12. Oh YS. Plant-derived compounds targeting pancreatic beta cells for the treatment of diabetes. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2015;2015:12.
13. Kawakami M, Hirayama A, Tsuchiya K, Ohgawara H, Nakamura M, Umezawa K. Promotion of β -cell differentiation by the alkaloid conophylline in porcine pancreatic endocrine cells. *Biomed Pharmacother [Internet]*. 2010;64(3):226-31. Available from: doi.org/10.1016/j.biopha.2009.09.025
14. Ghorbani A, Rashidi R, Shafiee-Nick R. Flavonoids for preserving pancreatic beta cell survival and function: A mechanistic review. *Biomed Pharmacother*. 2019;111(October 2018):947-57.
15. Al-Ishaq RK, Abotaleb M, Kubatka P, Kajo K, Büsselberg D. Flavonoids and their anti-diabetic effects: Cellular mechanisms and effects to improve blood sugar levels. *Biomolecules*. 2019;9(9).
16. Vinayagam R, Xu B. Antidiabetic properties of dietary flavonoids: A cellular mechanism review. *Nutr Metab [Internet]*. 2015;12(1):1-20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12986-015-0057-7>
17. Tandi J, Rahmawati R, Isminarti R, Lapangoyu J. Efek Ekstrak Biji Labu Kuning Terhadap Glukosa, Kolesterol dan Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Hiperkolesterolemia-Diabetes. *Talent Conf Ser Trop Med*. 2018;1(3):14451.
18. Chandradevi WA, Avesina M, Anggriyawanti DP, Purnama ER. Pemanfaatan Daun Kelor (*Moringa oleifera*) Terhadap Pemulihan Struktur Pankreas Mencit Diabetik. *Biotropic J Trop Biol*. 2018;2(2):85-92.
19. Susanti R, Setiadi E, Peniati E, Article H. The Effect of Aloe Vera Peel Extract on Histopathology of Rat Pancreas Induced by Alloxan. *Biosaintifika J Biol Biol Educ*. 2019;11(3):311-7.



Original Article

Hubungan Tingkat Pengetahuan Petugas Kesehatan dengan Kejadian Tuberkulosis Laten

Hafidh Bagus Aji Prasetyo¹, Raden Mas Soerjo Adji³,
Andreas Arie Setiawan², Setyo Gundi Pramudo²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang

²Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang

³Bagian Ilmu Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i1.453>

Diajukan: 15 September 2020

Diterima: 02 Maret 2021

Afiliasi Penulis:

Fakultas Kedokteran,
Universitas Diponegoro,
Semarang

Korespondensi Penulis:

Hafidh Bagus Aji Prasetyo
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang,
Semarang, Jawa Tengah 50275,
Indonesia

E-mail:

hafidhbagusap@gmail.com

Latar belakang : Tuberkulosis (TB) disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang paling sering menyerang paru-paru. Petugas kesehatan memiliki peningkatan risiko tertular TB, karena mereka terpapar TB di tempat kerja mereka. Tidak optimalnya tindakan pengendalian rumah sakit terhadap infeksi TB membuat faktor risiko menjadi tinggi. Penelitian ini bertujuan untuk melihat hubungan tingkat pengetahuan dan penggunaan masker terhadap kejadian TB Laten pada petugas kesehatan di Rumah Sakit.

Metode : Metode penelitian adalah *cross-sectional* menggunakan sampel petugas kesehatan yang bekerja di rumah sakit. Ukuran sampel penelitian ini adalah 46 orang menggunakan *purposive sampling*. Penelitian ini memiliki variabel : tingkat pengetahuan, kejadian TB dan penggunaan masker. Analisis data menggunakan *Chi-Square*.

Hasil : Hasilnya tidak bermakna antara tingkat pengetahuan dan kejadian TB laten pada petugas kesehatan ($p=0,584$). Sedangkan penggunaan masker dengan kejadian TB laten memiliki hubungan yang signifikan ($p=0,001$).

Simpulan : Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara tingkat pengetahuan terhadap kejadian TB laten pada petugas kesehatan. Sementara penggunaan masker dengan kejadian TB laten memiliki hubungan yang bermakna.

Kata kunci : Tes Kulit Tuberkulin, TB Laten

The level of knowledge of health care workers with the latent tuberculosis

Abstract

Background : Tuberculosis is caused by *Mycobacterium tuberculosis* often affecting lungs. Health workers have an increased risk of contracting tuberculosis as TB exposure in workplaces. The suboptimal infection control measures heightened the risk of TB infection. Health workers often make contact with TB sufferers. This study aims to examine the relationship between the level of knowledge and the use of masks and the incidence of latent tuberculosis on health workers at hospital.

Methods : The research method is cross-sectional sampling health professionals working at hospital. The sample size is 46 people using purposive sampling. This study has variables: level of knowledge, incidence of TB and use of masks. Chi-Square was used to analyze data.

Results : The relationship between knowledge level and the incidence of latent TB among health workers is statistically not significant ($p=0.584$). However, the relationship between face masks use with latent TB incidence is significant ($p=0.001$).

Conclusion : There is no statistically significant relationship between knowledge level and the incidence of Latent TB among health workers. However, the relationship between mask use and the occurrence of latent TB is significant.

Keywords : Tuberculin Skin Test, Latent TB

PENDAHULUAN

Tuberkulosis disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang paling sering menyerang paru-paru.¹ Sekitar seperempat populasi dunia mengidap Tuberkulosis laten, yang berarti orang telah terinfeksi bakteri TB tetapi belum sakit dan tidak dapat menularkan penyakit tersebut.^{1,2} Ditemukan peningkatan jumlah kasus Tuberkulosis di Indonesia 420.994 kasus pada tahun 2017.² *Latent Tuberculosis Infection (LTBI)* adalah bentuk infeksi TB yang tidak bermanifestasi klinik sebagai penyakit.³ Orang yang terinfeksi LTBI tidak menunjukkan tanda dan gejala.⁴ Petugas kesehatan yang bekerja di Rumah Sakit, terutama perawat dan petugas laboratorium adalah salah satu kelompok yang mempunyai risiko tinggi tertular TB.⁵ Perawat, terutama yang bekerja di tempat penderita TB dirawat, lebih rentan tertular dibandingkan yang bekerja di bagian yang tidak melakukan kontak langsung dengan penderita.⁶ Penelitian yang dilakukan oleh Joshi S dkk. (2006) menemukan bahwa prevalensi LTBI diantara petugas kesehatan rata-rata 54% (33-74%), diperkirakan risiko LTBI setiap tahun berkisar 0,5-14,3% dan kejadian penyakit TB pertahun berkisar 69 - 5.780 per 100.000 orang. Didapatkan perbandingan dengan risiko pada populasi umum yang berkisar 25 - 5.361 per 100.000 orang per tahun.

Hingga saat ini, penelitian tingkat pengetahuan terhadap kejadian TB Laten dan penggunaan masker pada petugas kesehatan di Rumah Sakit masih jarang di temukan terutama di negara berkembang seperti Indonesia. Oleh karena itu peneliti melakukan penelitian mengenai hal tersebut sehingga diharapkan mendapat hasil yang dapat menjadi acuan untuk bagaimana tindakan yang akan datang.

METODE

Metode penelitian adalah deskriptif analitik dengan

menggunakan desain penelitian *cross sectional* dan dilakukan di dua Rumah Sakit di Kota Semarang selama 01 September - 31 Oktober 2019. Penelitian ini dilaksanakan di Rumah Sakit Nasional Diponegoro Semarang dan Rumah Sakit Islam Nahdhotul Ulama (RSINU) Demak.

Responden penelitian yaitu petugas kesehatan yang meliputi perawat/bidan, staf laboratorium dengan kriteria inklusi: Petugas kesehatan yang bekerja di bagian Bangsal Penyakit Dalam, Bangsal Bedah, Poliklinik, Unit Gawat Darurat dan Staf Laboratorium, masa kerja >1 tahun dan bersedia mengikuti penelitian. Kriteria eksklusi meliputi petugas kesehatan yang menderita TB aktif dan cuti dalam jangka waktu lama. Pemilihan sampel menggunakan metode *purposive sampling*. Menurut Arikunto, pengukuran tingkat pengetahuan dapat dikategorikan menjadi tiga yaitu: Kategori tingkat pengetahuan baik: 76-100%, tingkat pengetahuan cukup: 56-75%, dan tingkat pengetahuan kurang <56%.

Penelitian dilakukan setelah mendapatkan *informed consent* dari subjek penelitian. Diagnosis TB laten dengan menggunakan *Tuberculin Skin Test (TST)* yang dilakukan langsung oleh dokter spesialis Penyakit Dalam. Penilaian uji tuberkulin dilakukan 48-72 jam setelah penyuntikan dan diukur diameter dari pembengkakan (indurasi) yang terjadi. Hasil interpretasi TST : 0 - 4 mm : negatif, 5 - 9 mm : ragu-ragu, ≥ 10 mm : positif. Kemudian dilanjutkan dengan pengisian kuesioner yang berisi tentang tingkat pengetahuan TB Laten yang akan diisi oleh responden yaitu petugas kesehatan. Variabel penelitian ini terdiri dari tingkat pengetahuan terhadap kejadian TB Laten dan penggunaan masker pada petugas kesehatan

Pengambilan data penelitian menggunakan kuesioner. Penelitian ini dilakukan setelah responden penelitian mendapatkan informasi penelitian, menandatangani *informed consent* dan mendapatkan izin *ethical clearance* dari rumah sakit terkait. Analisis data menggunakan SPSS 22.0. Uji normalitas dilakukan untuk

dianggap normal jika $p > 0,05$ diperoleh.

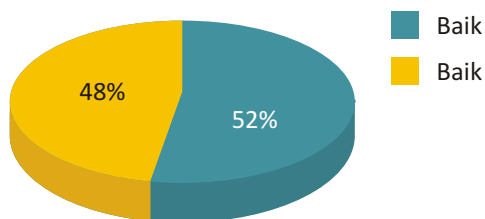
HASIL

Dari penelitian didapatkan bahwa selama periode tersebut terdapat 82 petugas kesehatan di Rumah Sakit Nasional Diponegoro (RSND) dan Rumah Sakit Islam Nahdlotul Ulama (RSINU) Demak, namun hanya 46 petugas kesehatan yang memenuhi kriteria inklusi, sedangkan sisanya petugas kesehatan tidak bersedia menjadi responden dalam penelitian ini dikarenakan takut pada saat di suntik hasilnya positif, ada yang sedang hamil, belum bekerja >1 tahun dan 1 orang petugas kesehatan dieksklusi oleh karena pada saat pembacaan hasil *test* tuberkulin petugas kesehatan tidak

TABEL 1
Karakteristik responden

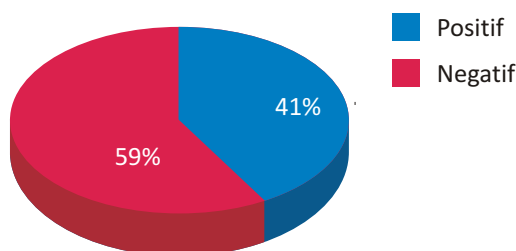
Karakteristik responden	Frekuensi (n)	Presentase (%)
Usia		
20 – 30	33	71,7
31 – 40	11	23,9
> 40	2	4,4
Jenis Kelamin		
Perempuan	34	74
Laki -Laki	12	26
Pendidikan terakhir		
SD	0	0
SMP	0	0
SMA	2	4,4
Sarjana / Akademik	44	95,6
Bagian Pekerjaan		
Perawat / Bidan	36	78,2
Staff Laboratorium	10	21,8
Berapa jam sehari anda kontak dengan pasien		
6 Jam	5	10,9
7 Jam	24	52,1
8 Jam	17	37
Menggunakan masker		
Ya	10	21,7
Tidak	36	78,3

Tingkat Pengetahuan



Gambar 1. Grafik distribusi tingkat pengetahuan

TB Laten



Gambar 2. Distribusi TB Laten

datang. Didapatkan subjek penelitian sebanyak 46 petugas kesehatan. Berikut untuk hasil dari karakteristik responden.

Pengetahuan Petugas Kesehatan terhadap TB Laten

Tingkat pengetahuan petugas kesehatan terhadap TB laten sebagian besar baik adalah 24 orang (52,2%), ditunjukkan dalam Gambar 1.

Kejadian TB Laten pada Petugas Kesehatan

Petugas kesehatan positif TB Laten sebanyak 19 orang (41%), sedangkan negatif sebanyak 27 orang (59 %), ditunjukkan dalam Gambar 2.

Hubungan Tingkat Pengetahuan Petugas Kesehatan terhadap kejadian TB Laten

Berdasarkan tabel 2 dapat dilihat bahwa dari 46 sampel didapatkan hasil dengan metode *Chi-Square* hubungan yang tidak bermakna terhadap tingkat pengetahuan petugas kesehatan terhadap kejadian TB Laten ($p=0,584$).

Hubungan penggunaan masker terhadap kejadian TB Laten

Berdasarkan tabel 3, dari 46 sampel didapatkan hasil dengan metode *Chi-Square* hubungan yang bermakna

TABEL 2
Distribusi tingkat pengetahuan petugas kesehatan terhadap kejadian TB laten

Tingkat pengetahuan	TB Laten				p
	Positif		Positif		
	n	%	n	%	
Baik	9	47,4	15	55,6	0,584
Cukup	10	52,6	12	44,4	

TABEL 3
Hubungan penggunaan masker terhadap kejadian TB Laten

Menggunakan masker	TB Laten				p
	Positif		Positif		
	n	%	n	%	
Tidak	10	52,6	0	0	<0,001*
Ya	9	47,4	27	100	

terhadap menggunakan masker terhadap kejadian TB Laten ($p=0,001$).

DISKUSI

Karakteristik responden penelitian ini didapatkan hasil bahwa petugas kesehatan yang memiliki umur berusia antara 20–30 tahun sebanyak 33 orang (71,7). Penelitian yang dilakukan oleh Apriani S pada tahun 2019 didapatkan bahwa petugas kesehatan dengan karakteristik umur terbanyak pada umur 20–30 tahun. Usia seseorang dapat mempengaruhi bagaimana pola pikir dan daya tangkap seseorang dalam memperoleh pengetahuan yang diterima oleh orang tersebut.⁹ Berdasarkan jenis kelamin, petugas kesehatan terbanyak adalah perempuan 34 orang (74%). Pada penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Ucok M yang menyatakan bahwa petugas kesehatan yang bekerja terbanyak adalah perempuan.⁶ Karakteristik Pendidikan terakhir responden terbanyak adalah Sarjana yang meliputi 44 orang (95,6%). Penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Trajman A yang menunjukkan bahwa tingkat pendidikan petugas kesehatan mempengaruhi banyak nya pengetahuan yang dapat diperoleh. Semakin tinggi tingkat pendidikan seseorang yang diperolehnya maka akan memudahkan seseorang tersebut memahami segala informasi dengan semakin baik dan banyak.¹⁰ Bagian pekerjaan responden terbanyak adalah perawat 36 orang (78,2 %). Penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Joshi S dkk (2006) bahwa petugas kesehatan yang berisiko adalah perawat.⁷

1. Tingkat pengetahuan petugas kesehatan tentang TB Laten

Pengetahuan adalah hasil terhadap suatu objek setelah melakukan penginderaan. Pengetahuan dapat dipengaruhi oleh faktor internal dan eksternal, dimana faktor eksternal terdiri dari pendidikan, pekerjaan dan umur. Sedangkan faktor eksternal dipengaruhi oleh lingkungan dan sosial budaya.^{7,11} Pada pengetahuan responden juga dapat dipengaruhi oleh umur, daya tangkap dan pola pikir seseorang sehingga pengetahuan yang diperoleh akan semakin baik. Tingkat pengetahuan yang dimaksud adalah kemampuan petugas kesehatan dalam memahami LTBI. Pengetahuan seseorang berpengaruh dalam membentuk tindakan seseorang.⁶ Pada hasil penelitian didapatkan sebagian besar petugas kesehatan mempunyai tingkat pengetahuan baik yaitu sebanyak 24 orang (52,5%), sedangkan tingkat pengetahuan cukup yaitu sebanyak 22 orang (47,8%). Penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya dimana didapatkan hasil bahwa sebagian besar petugas kesehatan memiliki pengetahuan yang baik (53,6%) dan cukup (41,7%) terkait TB laten. Dalam penelitian yang dilakukan Sugeha B didapatkan hasil bahwa pengetahuan subjek penelitian sudah tergolong sangat baik.¹¹ Penelitian yang dilakukan Thomas A (2016) mengenai tingkat pengetahuan petugas kesehatan terhadap kejadian TB tergolong baik (52%).¹² Peneliti mendapatkan hasil semakin banyak seseorang dapat memperoleh pengetahuan tentang TB Laten meningkatkan pengetahuan seseorang.^{13,14}

2. Kejadian TB Laten pada petugas kesehatan

Tingginya angka kejadian LTBI pada petugas kesehatan berhubungan dengan tingginya angka kejadian LTBI di Indonesia.² Pada tahun 2015 ditemukan sebanyak kasus 330.910 kasus dibandingkan pada tahun 2014 yang hanya 324.539 kasus.^{3,14} Hasil penelitian ini didapatkan yang positif TB Laten sebanyak 19 orang (41,3%), sedangkan yang negatif sebanyak 27 orang (58,7%). Penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya, Joshi S dkk. (2006) didapatkan hasil prevalensi TB laten di antara petugas kesehatan rata-rata 54% (berkisar 33% sampai 74%).⁷ Penelitian yang dilakukan oleh Apriani 2018 didapatkan Prevalensi LTBI pada petugas kesehatan (49%).^{8,9} Diperkirakan kejadian penyakit TB pada petugas kesehatan antara 69 sampai 5780 per 100.000 per tahun. Risiko petugas kesehatan terinfeksi TB lebih tinggi dibandingkan populasi umum antara 25 sampai 5.361 per 100.000 per tahun. Kejadian TB laten pada petugas kesehatan sangat tinggi. Petugas kesehatan memiliki peningkatan risiko tertular tiga kali lebih tinggi, karena mereka terpapar TB di tempat kerja mereka.¹¹ Peningkatan risiko dikaitkan dengan tempat kerja petugas kesehatan seperti (petugas UGD, poli spesialis penyakit dalam petugas laboratorium, petugas ruang rawat inap TB).⁵ Tidak menggunakan APD saat bekerja seperti masker, jarak kontak antara petugas kesehatan dengan pasien dapat dengan mudah menularkan penyakit LTBI.¹⁰

3. Hubungan tingkat pengetahuan petugas kesehatan terhadap kejadian TB Laten

Berdasarkan penelitian didapatkan hasil dengan uji *Chi-Square* tidak terdapat hubungan yang bermakna antara tingkat pengetahuan petugas kesehatan terhadap kejadian LTBI ($p=0,584$).⁵ Penelitian yang dilakukan Sugeha B pada tahun 2014 melaporkan tidak terdapat hubungan antara tingkat pengetahuan petugas kesehatan dengan kejadian LTBI.¹¹ Tingkat pengetahuan seseorang di pengaruhi oleh umur, pendidikan, pengalaman. Ada beberapa faktor yang mempengaruhi LTBI pada petugas Kesehatan seperti tempat kerja petugas kesehatan, sudah berapa lama bekerja, sering melakukan kontak dengan pasien terutama yang berisiko terinfeksi, dan menggunakan masker saat bekerja.³

4. Hubungan penggunaan masker terhadap kejadian TB Laten

Berdasarkan penelitian didapatkan hasil dengan uji *Chi-Square* terdapat hubungan yang signifikan antara menggunakan masker terhadap TB Laten ($p=0,001$). Hal ini sesuai penelitian yang telah dilakukan Joshi R (2006) yang menyatakan penggunaan masker saat bekerja menurunkan risiko terjadinya TB.⁷ Manfaat penggunaan

masker di ruang TB terlihat dari hasil tingkat pengetahuan responden yang sebagian besar tingkat pengetahuan tentang TB adalah baik.¹⁰ Seseorang petugas kesehatan yang melakukan kontak dengan pasien, terutama pasien TB berisiko untuk terinfeksi penyakit TB. Jika mereka tidak mengetahui tentang TB dan tidak menggunakan masker saat melakukan kontak dengan pasien, maka kemungkinan tertular sangat besar.¹¹ Mengingat risiko terinfeksi berhubungan dengan lama kontak dan kualitas paparan terhadap sumber infeksi.^{4,5} Jika seseorang menggunakan masker pada saat berinteraksi dengan pasien, maka akan meminimalisir dampak dari tertularnya suatu penyakit. Karena masker dapat memfiltrasi udara yang masuk ke saluran pernafasan.⁵ Keterbatasan pada penelitian ini bergantung pada kejujuran responden dalam mengisi kuesioner penelitian, jarak terlalu dekat antar responden pada saat mengisi kuesioner, suasana pada saat mengisi kuesioner kurang kondusif dapat mempengaruhi hasil penelitian.

SIMPULAN

Tidak terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara tingkat pengetahuan dengan kejadian TB Laten di dua Rumah Sakit wilayah Semarang. Ada hubungan yang signifikan antara penggunaan masker terhadap kejadian TB Laten.

DAFTAR PUSTAKA

- Sharma, S. K., and A. Mohan. Extrapulmonary tuberculosis. *Indian Journal of Medical Research* 120 (2004): 316-353.
- Febriansyah, Rizki, and Fahrur Nur Rosyid. *Hubungan Tingkat Pengetahuan Keluarga dengan Upaya Pencegahan Penularan Tuberkulosis Paru Pada Keluarga di Wilayah Kerja Puskesmas Nguter Sukoharjo*. Diss. Universitas Muhammadiyah Surakarta, 2017.
- World Health Organization. *Guidelines on the management of latent tuberculosis infection*. World Health Organization, 2015.
- Mack, U., Migliori, G. B., Sester, M., Rieder, H. L., Ehlers, S., Goletti, D., ... & Arend, S. M. (2009). LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *European Respiratory Journal*, 33(5), 956-973.
- Yuliasuti, Christina, Nur Wachida Novita, and Siti Narsih. Tingkat pengetahuan tb paru mempengaruhi penggunaan masker pada penderita tb paru. *Journal of Health Sciences* 7.2 (2014).
- Martin, Ucok, and Pantas. "Prevalens TB Laten Pada Petugas Kesehatan di RSUP H. Adam Malik Medan." *J Respir Indo* 30.2 (2010): 112.
- Joshi, Rajnish, , Arthur L Reingold, Dick Menzies, Madhukar Pai. "Tuberculosis among health-care workers in low-and middle-income countries: a systematic review." *PLoS Med* 3.12 (2006): e494.
- Streit F Von, Bartels C, Kuczius T, Cassier C, Gardemann J, Id FS. Prevalence of latent tuberculosis in homeless persons : A single-centre cross-sectional study , Germany. 2019;1-10.
- Apriani L, Mcallister S, Sharples K, Alisjahbana B, Ruslami R,

- Hill PC. Early View Original article Latent tuberculosis infection in health care workers in low and middle-income countries : an updated systematic review. *European Respiratory Journal* Jan 2019, 1801789.
10. NTrajma A, Wakoff-pereira MF, Ramos-Silva J, Cordeiro-santos M, Fátima M De, Albuquerque M De, *et al.* Knowledge , attitudes and practices on tuberculosis transmission and prevention among auxiliary healthcare professionals in three Brazilian high-burden cities : a cross-sectional survey. *BMC Health Serv Res* 2019;1-8.
 11. Sugeha, Bonita, Henry MF Palandeng, and Ronald I. Ottay. Pengetahuan tenaga kesehatan tentang tuberkulosis paru dan diabetes melitus di Puskesmas Kota Manado. *Jurnal Kedokteran Komunitas dan Tropik* 5.1 (2017).
 12. Thomas A, Alotaibi B, Maashi F, Hassan A, Yassin Y, Mushi A, *et al.* Tuberculosis knowledge, attitude and practice among healthcare workers during the 2016 Hajj. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210913.
 13. Adane K, Spigt M, Johanna L, Noortje D, Abera SF, Dinant GJ. Tuberculosis knowledge, attitudes, and practices among northern Ethiopian prisoners: Implications for TB control efforts. 2017;1-15.
 14. Fitria, Cemy Nur, and Anik Mutia. Hubungan Tingkat Pengetahuan tentang Tuberkulosis dengan Kepatuhan Minum Obat di Puskesmas. *Jurnal Ilmu Keperawatan dan Kebidanan* 7.1 (2016).



Original Article

Efektivitas *Robotic Therapy* dalam Meningkatkan *Range of Motion* dan Memperbaiki Tonus Pasien Stroke Iskemik

Adelia Pangesti¹, Hari Peni Julianti², Dwi Pudjonarko³,
Maria Belladonna Rahmawati³, Rifky Ismail⁴

¹Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²Bagian Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

³Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

⁴Departemen Teknik Mesin, Fakultas Teknik, Universitas Diponegoro

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i1.530>

Diajukan: 10 Desember 2020
Diterima: 02 Maret 2021

Afiliasi Penulis:

Fakultas Kedokteran,
Universitas Diponegoro,
Semarang

Korespondensi Penulis:

Adelia Pangesti
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang,
Semarang, Jawa Tengah 50275,
Indonesia

E-mail:

adelpangesti@gmail.com

Latar belakang : Setelah serangan stroke, penderita umumnya mengalami hemiparesis ekstremitas superior. Keterbatasan gerakan terjadi karena penurunan ROM sendi siku dan abnormalitas tonus otot lengan atas sehingga penderitanya perlu menjalani terapi rehabilitasi. Selain terapi konvensional, kini telah berkembang *robotic therapy* dalam memperbaiki fungsi motorik. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan bahwa efek *robotic therapy* dalam meningkatkan ROM aktif sendi siku dan memperbaiki tonus otot lengan atas pasien stroke iskemik lebih baik daripada efek latihan rehabilitasi konvensional.

Metode : Penelitian *true-experimental* dengan desain *two group pre-test and post-test* terhadap pasien stroke iskemik rawat jalan di Rumah Sakit Nasional Diponegoro dan Rumah Sakit William Booth Semarang (n= 18) yang dipilih secara *consecutive sampling*. Intervensi berupa pemberian *robotic therapy* pada kelompok robot dan latihan rehabilitasi konvensional pada kelompok kontrol sebanyak 16 kali. Uji beda data *pre-test* dan *post-test* pada kelompok robot dilakukan dengan Uji *Wilcoxon*. Uji beda data *pre-test* dan *post-test* pada kelompok kontrol dilakukan dengan Uji *Wilcoxon* dan Uji *t*-berpasangan. Uji beda *pre-test* dan *post-test* antar kelompok menggunakan uji *Mann-Whitney* dan Uji *t* tidak berpasangan.

Hasil : Kelompok robot mengalami peningkatan ROM yang tidak signifikan ($p=0,593$) dan perbaikan tonus otot yang signifikan ($p=0,025$). Kelompok kontrol mengalami penurunan ROM yang tidak bermakna ($p=0,980$) dan perbaikan tonus otot yang tidak signifikan ($p=0,081$).

Simpulan : Terdapat perbaikan signifikan nilai tonus otot lengan atas pasien stroke iskemik sesudah menjalankan latihan dengan *exoskeleton robotic hand*.

Kata kunci : Stroke, ROM sendi siku, tonus otot, *exoskeleton robotic*

Effectiveness of robotic therapy on range of motion and muscle tone in ischemic stroke patients

Abstract

Background : After stroke occurs, the patients generally have upper extremity hemiparesis. It makes movement restrictions due to decreased elbow active ROM and abnormal upper arm muscle tone, so they need to get rehabilitation therapy. Besides conventional therapy, robotic therapy has now been developed to restore their motor functions. The objectives of this study was to prove that the effect of robotic therapy in increasing elbow active ROM and improving upper arm muscle tone in ischemic stroke patients is better than the effect of conventional rehabilitation exercises.

Methods : A true-experimental study with two groups pre-test and post-test design was carried out among outpatient ischemic stroke patients in Diponegoro National Hospital and William Booth General Hospital Semarang which was chosen using consecutive sampling. The interventions were by doing exercises using an exoskeleton robotic hand in the robotic group and conventional rehabilitation exercises in the control group. Pre-test and post-test data of robotic group were analyzed using Wilcoxon test, while pre-test and post-test data of control group were analyzed using Wilcoxon test and paired t-test. Pre-test and post-test data between two groups were analyzed using Mann-Whitney test and unpaired-t test.

Results : The robotic group experienced an insignificant increase in ROM ($p=0.593$) and significant improvement in muscle tone ($p=0.025$). The control group experienced insignificant reduction in ROM ($p=0.980$) and insignificant improvement in muscle tone ($p=0.081$).

Conclusion : There was a significant improvement of upper arm muscle tone in ischemic stroke patients after had exoskeleton robotic hand exercise.

Keywords : Stroke, elbow active ROM, muscle tone, exoskeleton robotic

PENDAHULUAN

Stroke merupakan salah satu masalah kesehatan utama di dunia maupun di Indonesia. *World Stroke Organization* menyatakan bahwa terdapat 17 juta kasus stroke di dunia pada tahun 2017.¹ Data dari Riset Kesehatan Dasar 2018 menunjukkan angka prevalensi stroke menurut diagnosis dokter pada penduduk umur ≥ 15 tahun di Indonesia sebanyak 10,9% penduduk.² Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2018, sebesar 50% penderita stroke akan mengalami hemiparesis. Adapun hemiparesis ekstremitas superior terjadi pada 77% kasus stroke yang dapat mengganggu aktivitas sehari-hari karena adanya penurunan ketangkasan gerakan.^{3,4} Penurunan ketangkasan gerakan di antaranya terjadi karena penurunan kekuatan otot, penurunan *Range of Motion* (ROM), dan perubahan abnormal pada tonus otot penderita stroke.⁵ Penurunan ROM ekstremitas superior dapat terjadi di berbagai lokasi, salah satunya pada sendi siku yang frekuensi penggunaannya cukup tinggi.^{6,7} Gangguan pasca stroke lainnya adalah abnormalitas tonus otot. Tonus otot penderita stroke menurun pada fase awal kemudian meningkat pada tahap selanjutnya.⁸ Akibat gangguan fungsi motorik ini penderita stroke perlu menjalani terapi rehabilitasi medik. Terapi rehabilitasi medik konvensional yang dipakai untuk memperbaiki fungsi motorik pada bagian siku umumnya masih memakai latihan *elbow stretch*, *weighted bicep curl*, *elbow flexion*, dan *elbow extension*.^{9,10} Terapi rehabilitasi medik konvensional tersebut dilakukan dengan bantuan fisioterapis. Jumlah fisioterapis di Indonesia tahun 2019 adalah 3.779 orang yang tidak sesuai dengan estimasi kebutuhan fisioterapis

tahun 2019 yaitu sebesar 4.479.¹¹ Seiring kemajuan teknologi, kini telah berkembang *robot-assisted therapy* dalam memperbaiki fungsi motorik pasca stroke. Secara umum *therapeutic robot* dibedakan menjadi tipe *end-effector* dan tipe *exoskeleton*. Tipe *exoskeleton* unggul dalam ukurannya yang relatif kecil, massa yang ringan, dapat dibawa, dan desain aktuator yang fleksibel di sepanjang aksis sehingga dapat menghasilkan gerakan secara halus.^{12,13} Sebuah *review* sistematis dengan meta analisis menunjukkan bahwa *robot-assisted therapy* menghasilkan pemulihan fungsi motorik lebih baik dibandingkan dengan terapi rehabilitasi konvensional yang diuji dengan *Fugl-Meyer Assessment*.¹⁴ Penelitian oleh Antonio Frisoli dkk telah membuktikan bahwa latihan dengan *exoskeleton robotic* mampu meningkatkan ROM siku untuk gerak fleksi dan ekstensi pada penderita stroke dengan perbedaan yang bermakna secara statistik.¹⁵ Hasil studi lain oleh Balasubramanian dkk menunjukkan bahwa latihan dengan robot juga terbukti memperbaiki tonus otot penderita stroke yang diuji dengan *Modified Ashworth Scale*.¹⁶ Berdasarkan latar belakang tersebut, maka perlu dilakukan penelitian tentang efek latihan dengan bantuan robot dalam meningkatkan ROM siku dan memperbaiki tonus otot lengan atas pasien stroke iskemik.

Tujuan utama dari penelitian ini adalah untuk membuktikan bahwa efek *robotic therapy* dalam meningkatkan ROM aktif sendi siku dan memperbaiki tonus otot lengan atas pasien stroke iskemik lebih baik daripada efek latihan rehabilitasi konvensional. Hipotesis dalam penelitian ini meliputi:

- 1) Efektivitas latihan *wearable elbow exoskeleton robotic hand* dalam meningkatkan ROM aktif sendi siku

pasien stroke iskemik lebih baik daripada efek latihan rehabilitasi konvensional.

- 2) Efektivitas latihan *wearable elbow exoskeleton robotic hand* dalam memperbaiki tonus otot lengan atas pasien stroke iskemik lebih baik daripada efek latihan rehabilitasi konvensional.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian *true-experimental* dengan desain *two group pre-test and post-test*. Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Nasional Diponegoro dan Rumah Sakit William Booth Semarang pada bulan Juli – September tahun 2020. Subjek penelitian adalah pasien stroke iskemik yang menjalani rawat jalan di RSND dan RSWB Semarang pada bulan Juli – September 2020 yang dipilih secara *consecutive sampling*. Jumlah seluruh subjek penelitian adalah 18 pasien. Subjek penelitian dibagi menjadi 2 kelompok yaitu 9 pasien kelompok robot yang berasal dari RSND dan 9 pasien kelompok kontrol yang berasal dari RSWB.

Perhitungan besar subjek minimal adalah sebagai berikut:

$$n1 = n2 = 2 \left[\frac{Sd (Z\alpha + Z\beta)}{x1 - x2} \right]^2$$

$$n1 = n2 = 2 \left[\frac{6,5 (1,96 + 0,842)}{7,3} \right]^2$$

$$n = 13 + 10\%(13) = 14,3$$

Keterangan:

n1 = jumlah sampel kelompok robot

n2 = jumlah sampel kelompok kontrol

Z α = 1,960 (α = 0,05)

Z β = 0,842 (β = 0,2)

Sd = Simpangan baku untuk goniometer

X1 = rerata nilai ROM aktif sendi siku sebelum latihan

X2 = rerata nilai ROM aktif sendi siku sesudah latihan.

Kriteria inklusi penelitian ini antara lain pasien stroke iskemik, memiliki kekuatan otot 3 berdasarkan *Manual Muscle Testing* dan berusia 40–80 tahun. Subjek penelitian dieksklusi apabila mengalami depresi berdasarkan *Patient Health Questionnaire* (PHQ-9) dengan skor ≥ 10 dan atau mengalami gangguan kognitif berdasarkan *Mini Mental State Examination* (MMSE) dengan skor ≥ 23 .

Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi *wearable elbow exoskeleton robotic hand*, goniometer, kuesioner MMSE dan PHQ-9, alat tulis, beban ½ kilogram, formulir lembar data subjek penelitian dan hasil pengukuran, serta formulir kesediaan menjadi subjek penelitian. Pada penelitian ini tidak dilakukan uji statistik Kappa untuk menilai realibilitas goniometer dalam mengukur ROM. Kelompok robot mendapatkan

latihan *wearable elbow exoskeleton robotic hand*, sedangkan kelompok kontrol mendapatkan latihan rehabilitasi konvensional. Subjek penelitian kelompok robot maupun kelompok kontrol menjalani latihan sebanyak 16 kali dengan frekuensi 2 kali setiap minggu. Satu kali latihan dengan bantuan robot terdiri dari 2 set mode otomatis dengan kecepatan 3 rotasi per menit (rpm), 1 set mode otomatis dengan kecepatan 4 rotasi per menit (rpm), dan 1 set mode pasif dengan beban 500 gram. Setiap set dilakukan sebanyak 10 kali repetisi. Satu kali latihan rehabilitasi konvensional terdiri dari 3 set gerak pasif fleksi-ekstensi siku dan 1 set gerak aktif fleksi-ekstensi siku disertai pembebanan 500 gram. Setiap set dilakukan sebanyak 10 kali repetisi. Jenis data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data primer. ROM aktif sendi siku dan tonus otot lengan atas diukur sebelum latihan ke-1 dan sesudah latihan ke-16. ROM diukur menggunakan goniometer dalam satuan derajat sedangkan tonus otot diamati dan dipalpasi kemudian dinyatakan dalam skala *Modified Ashworth*. *Outcome* primer penelitian ini adalah nilai ROM aktif sendi siku dan tonus otot lengan atas pasien stroke iskemik pasca latihan dengan robot maupun latihan konvensional. *Outcome* sekunder penelitian ini adalah berbagai karakteristik pasien stroke iskemik yang menjalani terapi rawat jalan di instalasi rehabilitasi medik RSND maupun RSWB.

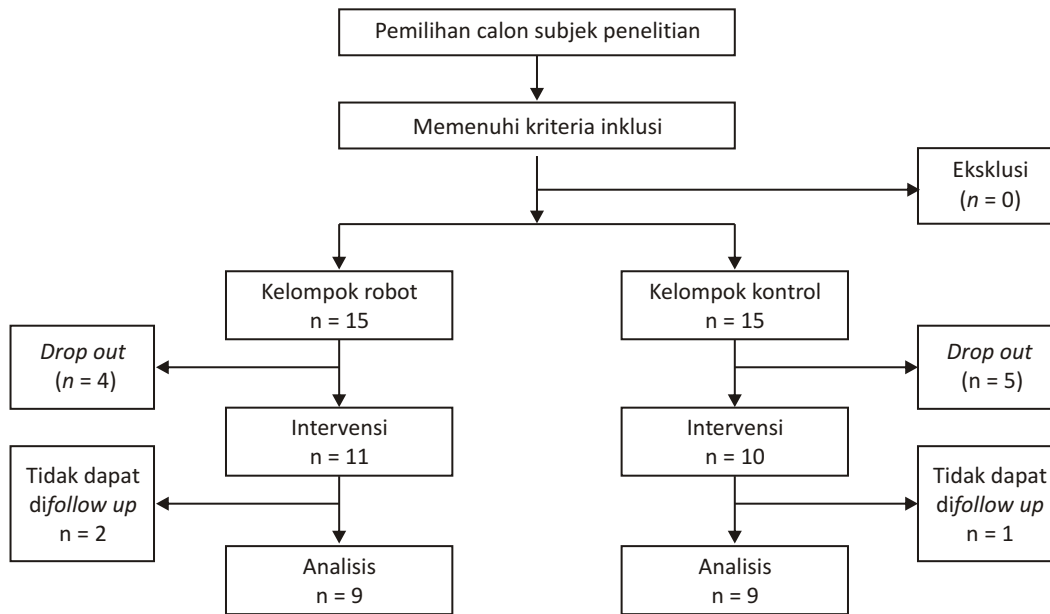
Analisis data menggunakan program SPSS versi 26.0. Analisis data meliputi analisis deskriptif dan uji beda. Uji normalitas menggunakan uji *Shapiro Wilk*. Data *pre-test* ROM dan *pre-test* tonus antar kelompok dianalisis menggunakan uji *Mann-Whitney*. Data *post-test* ROM dan *post-test* tonus antar kelompok juga dianalisis menggunakan uji *Mann-Whitney*. Data *pre-test* dan *post-test* ROM kelompok robot dianalisis menggunakan Uji *Wilcoxon*, sedangkan data *pre-test* dan *post-test* ROM kelompok kontrol dianalisis menggunakan Uji *t*-berpasangan. Data *pre-test* dan *post-test* tonus kelompok robot maupun kelompok kontrol dianalisis dengan Uji *Wilcoxon*. Semua hasil uji beda dianggap signifikan jika nilai $p < 0,05$ dengan interval kepercayaan 95%.

Seluruh prosedur penelitian telah disetujui dengan diterbitkannya *Ethical Clearance* Nomor 108/EC/KEPK/FK-UNDIP/VI/2020 dari Komisi Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang. Subjek penelitian telah diberikan penjelasan terkait maksud, tujuan, manfaat, protokol penelitian, dan efek samping yang dapat terjadi serta mengisi kuesioner dan surat *informed consent* sebelum intervensi dilakukan.

HASIL

Alur Penelitian

Diagram *consort* dapat diamati pada gambar 1.



Gambar 1. Diagram Consort

TABEL 1
Karakteristik Kelompok Robot dan Kelompok Kontrol

Variabel		Kelompok		p*
		Robot	Kontrol	
Jenis kelamin	Laki-laki	5	6	1,000 ^a
	Perempuan	4	3	
Sisi hemiparesis	Dextra	8	5	0,294 ^a
	Sinistra	1	4	
Gangguan depresi	Normal	8	9	1,000 ^a
	Ringan	1	0	
Gangguan kognitif	Normal	9	9	0,500 ^a
Onset stroke	Akut	0	1	0,050 ^a
	Subakut	2	5	
	Kronik	7	3	

Keterangan : p* signifikan ($p < 0,05$); a = uji Fisher's exact

Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik subjek dalam penelitian ini terdiri dari jenis kelamin, sisi hemiparesis, gangguan depresi, gangguan kognitif dan onset stroke dapat diamati pada tabel 1.

Uji Beda Pre-Test dan Post-Test Antar Kelompok

Perbedaan nilai *pre-test* ROM aktif sendi siku antara kelompok robot dan kelompok kontrol, perbedaan nilai

pre-test tonus otot lengan atas antara kelompok robot dan kelompok kontrol, perbedaan nilai *post-test* ROM aktif sendi siku antara kelompok robot dan kelompok kontrol, serta perbedaan nilai *post-test* tonus otot lengan atas antara kelompok robot dan kelompok kontrol ditunjukkan pada tabel 2. Hasil uji hipotesis sudah termasuk ke dalam tabel 2 tersebut yakni pada pengukuran *post-test* ROM aktif sendi siku dan *post-test* tonus otot lengan atas.

TABEL 2
Uji Beda Pre-Test dan Post-Test Antar Kelompok

Pengukuran dan Variabel	Kelompok	N	Mean	SD	Statistic	p*
Pre-test ROM aktif sendi siku	R	9	128	6	U = 36,00	0,650 ^a
	K	9	127,56	11,04		
Pre-test tonus otot lengan atas	R	9	1,00	1,00	t = -0,839	0,414 ^b
	K	9	1,44	1,236		
Post-test ROM aktif sendi siku	R	9	130	11,45	U = 36,00	0,682 ^a
	K	9	127,44	16,20		
Post-test tonus otot lengan atas	R	9	0,44	0,726	U = 36,00	0,682 ^a
	K	9	1,11	1,054		

Keterangan : p* signifikan (p < 0,05); a = uji Mann-Whitney ; b = uji t tidak berpasangan

TABEL 3
Uji Beda Pre-Test dan Post-Test Masing-Masing Kelompok

Kelompok	Pengukuran dan Variabel	N	Mean	SD	Statistic	p*
Kontrol	Pre-test ROM aktif sendi siku	9	127,56	11,043	t = 0,026	0,980 ^a
	Post-test ROM aktif sendi siku	9	127,44	16,203		
Kontrol	Pre-test tonus otot lengan atas	9	1,44	1,236	t = 2,000	0,081 ^a
	Post-test tonus otot lengan atas	9	1,11	1,054		
Robot	Pre-test ROM aktif sendi siku	9	128	6	Z = -0,535	0,593 ^b
	Post-test ROM aktif sendi siku	9	130	11,45		
Robot	Pre-test tonus otot lengan atas	9	1,00	1,00	Z = -2,236	0,025 ^b
	Post-test tonus otot lengan atas	9	0,44	0,726		

Keterangan : p* signifikan (p < 0,05); a = uji t-berpasangan; b = uji Wilcoxon

Uji Beda Pre-Test dan Post-Test Masing-Masing Kelompok

Perbedaan nilai *pre-test* dan *post-test* ROM kelompok robot, perbedaan nilai *pre-test* dan *post-test* tonus otot kelompok robot, perbedaan nilai *pre-test* dan *post-test* ROM kelompok kontrol, serta perbedaan nilai *pre-test* dan *post-test* tonus otot kelompok kontrol dapat dilihat pada tabel 3.

DISKUSI

Pada awal pemilihan subjek penelitian, dilakukan pendataan dan didapatkan 15 subjek penelitian kelompok robot dan 15 subjek penelitian kelompok kontrol yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Terdapat 11 subjek penelitian kelompok robot

dan 10 subjek kelompok kontrol berkenan dilakukan intervensi, sedangkan 4 subjek kelompok robot dan 5 subjek kelompok kontrol tidak berkenan dilakukan intervensi dengan alasan kekhawatiran terhadap transmisi COVID-19 di RSND maupun di RSWB. Kemudian seiring waktu, terdapat 2 subjek penelitian kelompok robot dan 1 subjek penelitian kelompok kontrol yang tidak dapat *follow up*. Peneliti tidak dapat menindaklanjuti intervensi pada 1 subjek penelitian kelompok robot dan 1 subjek penelitian kelompok kontrol karena dilaporkan bahwa kedua subjek penelitian meninggal dunia. Sedangkan 1 subjek penelitian kelompok robot lainnya menyatakan tidak berkenan melanjutkan intervensi dengan alasan belum bersedia datang kembali ke RSND dalam situasi pandemi COVID-19, sehingga data penelitian yang sampai di tahap analisis berjumlah 18 yang terdiri dari 9 kelompok

robot dan 9 kelompok kontrol.

Hasil penelitian ini menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan pada jenis kelamin subjek penelitian ($p=1,000$); sisi hemiparesis ($p=0,294$); gangguan depresi ($p=1,000$); gangguan kognitif ($p=0,500$); dan onset stroke ($p=0,050$) pada kelompok robot dan kelompok kontrol.

Pada tabel 3 didapatkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna nilai *pre-test* ROM aktif sendi siku antara kelompok robot dan kelompok kontrol ($p=0,650$). Tidak terdapat pula perbedaan bermakna nilai *pre-test* tonus otot lengan atas antara kelompok robot dan kelompok kontrol ($p=0,414$). Secara klinis rerata nilai *post-test* ROM aktif sendi siku kelompok robot lebih tinggi daripada kelompok kontrol. Namun, pada uji *Mann-Whitney* perbedaan tersebut tidak bermakna ($p=0,682$). Secara klinis *post-test* tonus otot lengan atas kelompok robot lebih baik daripada kelompok kontrol, namun pada uji *Mann-Whitney* perbedaan tersebut tidak bermakna ($p=0,682$).

Pada tabel 4 didapatkan bahwa secara klinis rerata nilai *pre-test* lebih tinggi daripada *post-test*, artinya terdapat penurunan nilai ROM aktif sendi siku setelah intervensi pada kelompok kontrol. Pada uji *t*-berpasangan dengan membandingkan nilai *pre-test* dan *post-test*, perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik ($p=0,980$). Secara klinis terdapat perbaikan nilai tonus otot lengan atas setelah intervensi pada kelompok kontrol, namun pada uji *t*-berpasangan perbaikan tersebut tidak bermakna ($p=0,081$). Secara klinis terdapat peningkatan nilai ROM aktif sendi siku setelah intervensi kelompok robot, namun pada uji *Wilcoxon* peningkatan tersebut tidak bermakna ($p=0,593$). Terdapat perbaikan nilai tonus otot lengan atas setelah intervensi pada kelompok robot yang bermakna secara statistik ($p=0,025$).

Pengaruh Latihan *Wearable Elbow Exoskeleton Robotic Hand* terhadap ROM Aktif Sendi Siku dan Tonus Otot Lengan Atas

Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat peningkatan nilai ROM aktif sendi siku setelah pemberian latihan *wearable elbow exoskeleton robotic hand*, namun peningkatan tersebut tidak bermakna secara statistik ($p=0,593$). Hasil penelitian ini bersinergi dengan beberapa penelitian yang telah dilakukan oleh Pedrocchi *et al* pada tahun 2013¹⁷, Antonio Cerasa *et al* pada tahun 2018¹⁸, Emilio Trigili *et al* tahun 2016.¹⁹

Peningkatan ROM aktif sendi siku pada penelitian ini terjadi karena latihan dengan *wearable elbow exoskeleton robotic hand* membuat otot dilatih untuk berkontraksi, sehingga terjadi peningkatan kekuatan otot serta fleksibilitas sendi dapat dipertahankan.^{15,20} Latihan rehabilitasi motorik pada sisi paretik di ekstremitas superior terbukti meningkatkan reorganisasi neuron baik pada subjek penelitian manusia maupun hewan coba.⁸ Latihan menyebabkan peningkatan aktivasi

neuron afferen yang semakin memacu reinervasi pada regio denervasi serta peningkatan densitas sinaptik dan maturasi sinaps. Selain itu, juga terjadi peningkatan aktivasi fMRI (*Functional Magnetic Resonance Imaging*) selama stimulasi dan penggerakkan sisi paretik yang menandakan peningkatan aliran darah sebagai tanda adanya aktivasi neuronal.²¹

Peningkatan ROM aktif sendi siku pada penelitian ini menunjukkan hasil tidak signifikan yang dapat disebabkan oleh beberapa faktor. Di antaranya karena subjek yang tidak memenuhi perhitungan jumlah minimal dan terdapat beberapa karakteristik yang tidak dapat dikendalikan dalam penelitian ini.

Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa terdapat perbaikan tonus otot lengan atas pasca latihan menggunakan *wearable elbow exoskeleton robotic hand*, di mana perbaikan tersebut bermakna secara statistik ($p=0,025$). Hasil penelitian ini bersinergi dengan beberapa penelitian oleh Alberto Borboni *et al* pada tahun 2017²², Takahashi *et al* pada tahun 2008²³, Anirban *et al* pada tahun 2019.²⁴

Perbaikan tonus otot lengan atas yang terjadi pada penelitian ini terjadi karena *exoskeleton robotic* menciptakan gerakan yang memfasilitasi mobilitas lengan sehingga meregangkan otot, mempertahankan panjang tendon, dan ligamen yang dapat mengurangi spastisitas.⁸ Prinsip penurunan spastisitas otot ini sama dengan mekanisme yang terjadi apabila penderita menjalani latihan terapi fisik secara konvensional, yaitu pembatasan retraksi dan fiksasi sendi.²⁵

Pada akhir pengukuran dari penelitian ini didapatkan bahwa tidak ada perbedaan antara nilai *post-test* ROM aktif sendi siku kelompok robot dengan kelompok kontrol ($p=0,682$) dan tidak ada pula perbedaan antara nilai *post-test* tonus otot lengan atas kelompok robot dengan kelompok kontrol ($p=0,682$).

Pengaruh Latihan Rehabilitasi Konvensional terhadap ROM Aktif Sendi Siku dan Tonus Otot Lengan Atas

Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat penurunan nilai ROM aktif sendi siku setelah latihan rehabilitasi konvensional pada kelompok kontrol dengan perbedaan yang tidak bermakna secara statistik ($p=0,980$). Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya oleh Fransiska Anita dkk pada tahun 2018 di Makassar.²⁶ Penurunan ROM aktif sendi siku pada penelitian ini dapat disebabkan oleh beberapa hal. Adanya keterbatasan dalam memperoleh subjek penelitian di masa pandemi COVID-19 membuat subjek kelompok kontrol yang berhasil menjalani intervensi selama 16 minggu hanya berjumlah 9 orang. Sama halnya dengan kelompok robot, beberapa karakteristik kelompok kontrol juga tidak dapat dikendalikan seperti onset stroke yang berbeda antara satu subjek dengan subjek lainnya, ukuran lesi di otak, lokasi terjadinya

oklusi pembuluh darah di otak, dan obesitas yang dapat mempengaruhi nilai ROM.²⁷⁻²⁹

Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa terdapat perbaikan nilai tonus otot lengan atas setelah latihan rehabilitasi konvensional, namun peningkatan tersebut tidak bermakna secara statistik ($p=0,081$). Hasil penelitian ini bersinergi dengan penelitian sebelumnya oleh Della Purwaningtyas dkk pada tahun 2016.³⁰ Perbaikan tonus otot lengan atas pada penelitian ini menunjukkan hasil tidak signifikan yang dapat disebabkan oleh jumlah subjek kelompok kontrol yang tidak memenuhi perhitungan minimal serta onset stroke, ukuran lesi di otak, lokasi oklusi pembuluh darah di otak yang berbeda antara satu subjek dengan subjek lainnya.

Kesimpulan penelitian ini adalah efektivitas latihan *wearable elbow exoskeleton robotic hand* dalam meningkatkan ROM aktif sendi siku dan memperbaiki tonus otot lengan atas pasien stroke iskemik tidak lebih baik daripada efek latihan rehabilitasi konvensional. Namun hasil uji statistik menunjukkan adanya penurunan signifikan nilai tonus otot lengan atas pada kelompok robot pasca menjalani latihan *wearable elbow exoskeleton robotic hand*.

Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan pada penelitian ini adalah peneliti yaitu minimnya jumlah subjek dan peneliti tidak dapat mengendalikan seluruh karakteristik dari subjek penelitian. Karena keterbatasan dalam memperoleh subjek penelitian di masa pandemi COVID-19, maka jumlah subjek kelompok robot yang berhasil menjalani intervensi selama 16 minggu hanya berjumlah 9 orang, padahal menurut perhitungan seharusnya besar subjek minimal adalah 15 orang untuk setiap kelompok. Selain itu, karena kesulitan dalam memperoleh subjek penelitian, maka beberapa karakteristik tidak dapat dikendalikan seperti onset stroke yang berbeda antara satu subjek dengan subjek lainnya, di mana reorganisasi sistem saraf yang berlangsung pada onset stroke lebih dari 6 bulan tidak secepat pada periode sebelum 6 bulan.²¹ Faktor lainnya yang dapat berpengaruh terhadap hasil yang tidak signifikan dan tidak dapat dikontrol dalam penelitian ini yaitu ukuran lesi di otak, lokasi terjadinya oklusi pembuluh darah di otak, dan obesitas yang dapat mempengaruhi nilai ROM.²⁷⁻²⁹ Kurangnya durasi dan frekuensi terapi yang dijalankan pasien juga dapat menyebabkan hasil peningkatan ROM yang tidak signifikan. Diketahui bahwa untuk dapat meningkatkan ROM aktif pada pasien stroke maka dibutuhkan waktu terapi sekitar 3 sampai dengan 6 bulan.^{17,18} Peningkatan ROM pasca latihan robot menunjukkan hasil yang tidak signifikan juga disebabkan oleh nilai *pre-test* ROM yang sebagian besar sudah mendekati nilai ROM normal sehingga kenaikannya tidak terlalu bermakna. Seluruh

keterbatasan tersebut di atas berdampak pada subjek penelitian yang tidak dapat mewakili populasi secara umum sehingga beberapa hasil uji statistik tidak menunjukkan perbedaan signifikan bahkan ada yang menunjukkan hasil yang berlawanan dengan penelitian terdahulu.

Dibutuhkan jumlah subjek penelitian yang lebih banyak, randomisasi, meningkatkan durasi, dan atau frekuensi serta memperhitungkan berbagai faktor yang dapat mempengaruhi *outcome* pasien stroke iskemik, di antaranya onset stroke, obesitas, tempat oklusi pembuluh darah di otak, dan lainnya pada penelitian lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kemenkes RI. Kebijakan dan Strategi Pencegahan dan Pengendalian Stroke di Indonesia. Jakarta: Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit; 2018.
2. Kemenkes RI. Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar 2018. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2018.
3. Högg S, Holzgraefe M, Wingendorf J, Mehrholz J, Herrmann C, Obermann M. Upper limb strength training in subacute stroke patients: Study protocol of a randomised controlled trial. *Trials*. 2019;20(1):1-11.
4. Da Silva FC, Da Silva DFT, Mesquita-Ferrari RA, Fernandes KPS, Bussadori SK. Correlation between upper limb function and oral health impact in stroke survivors. *J Phys Ther Sci*. 2015;27(7):2065-8.
5. Eby S, Zhao H. Quantitative Evaluation of Passive Muscle Stiffness in Chronic Stroke. *J Phys Med Rehabil*. 2017;176(1):139-48.
6. De Haan J. Stability of the Elbow Joint: Relevant Anatomy and Clinical Implications of In Vitro Biomechanical Studies. *Open Orthop J*. 2011;5(1):168-76.
7. Oosterwijk AM, Nieuwenhuis MK, van der Schans CP, Mouton LJ. Shoulder and elbow range of motion for the performance of activities of daily living: A systematic review. *Physiother Theory Pract*. 2018;34(7):505-8.
8. Li S. Spasticity, motor recovery, and neural plasticity after stroke. *Front Neurol*. 2017;8(4):1-8.
9. Susanti S, B Istara DN. Pengaruh Range of Motion (ROM) terhadap Kekuatan Otot pada Pasien Stroke. *J Kesehat Vokasional*. 2019;4(2):112.
10. Kang T, Seo Y, Park J, Dong E, Seo B, Han D. The effects of elbow joint angle change on the elbow flexor muscle activation in pulley with weight exercise. *J Phys Ther Sci*. 2013;25(9):1133-6.
11. Kemenkes RI. Rencana Pengembangan Tenaga Kesehatan Tahun 2011- 2025. Jakarta; 2011.
12. Xiloyannis M, Chiaradia D, Frisoli A, Masia L. Physiological and kinematic effects of a soft exosuit on arm movements. *J of NeuroEngineering Rehabil*. 2019;16(29):1-15.
13. Yue Z, Zhang X, Wang J. Hand Rehabilitation Robotics on Poststroke Motor Recovery. *Behav Neurol*. 2017;16(8):3-6.
14. Bertani R, Melegari C, De Cola MC, Bramanti A, Bramanti P, Calabrò RS. Effects of robot-assisted upper limb rehabilitation in stroke patients: a systematic review with meta-analysis. *Neurol Sci*. 2017;38(9):1561-9.
15. Frisoli A, Procopio C, Chisari C, Creatini I, Bonfiglio L, Bergamasco M, et al. Positive effects of robotic exoskeleton training of upper limb reaching movements after stroke. *J Neuroeng Rehabil*. 2012;9(1):1-16.
16. Balasubramanian S, Klein J, Burdet E. Robot-assisted rehabilitation of hand function. *Curr Opin Neurol*.

- 2010;23(6):661-70.
17. Frolov AA, Kozlovskaya IB, Biryukova E V., Bobrov PD. Use of Robotic Devices in Post-Stroke Rehabilitation. *Neurosci Behav Physiol*. 2018;48(9):1053-66.
 18. Cerasa A, Pignolo L, Gramigna V, Serra S, Olivadese G, Rocca F, *et al*. Exoskeleton-Robot Assisted Therapy in Stroke Patients: A Lesion Mapping Study. *Front Neuroinform*. 2018;12(7):1-10.
 19. Crea S, Cempini M, Moise M, Baldoni A, Trigili E, Marconi D, *et al*. A novel shoulder-elbow exoskeleton with series elastic actuators. *Biomed Robot Biomechatronics*. 2016;16(7):1248-53.
 20. Dinh BK, Xiloyannis M, Cappello L, Antuvan CW, Yen SC, Masia L. Adaptive backlash compensation in upper limb soft wearable exoskeletons. *Rob Auton Syst*. 2017;92(18):173-86.
 21. Jones TA, Adkins DL. Motor system reorganization after stroke: Stimulating and training toward perfection. *Int Union Physiol Sci*. 2015;30(5):358-70.
 22. Borboni A, Villafañe JH, Mullè C, Valdes K, Faglia R, Taveggia G, *et al*. Robot-Assisted Rehabilitation of Hand Paralysis After Stroke Reduces Wrist Edema and Pain: A Prospective Clinical Trial. *J Manipulative Physiol Ther*. 2017;40(1):21-30.
 23. Takahashi CD, Der-Yeghiaian L, Le V, Motiwala RR, Cramer SC. Robot-based hand motor therapy after stroke. *Brain*. 2008;131(2):425-37.
 24. Chowdhury A, Nishad SS, Meena YK, Dutta A, Prasad G. Hand-Exoskeleton Assisted Progressive Neurorehabilitation Using Impedance Adaptation Based Challenge Level Adjustment Method. *IEEE Trans Haptics*. 2019;12(2):128-40.
 25. Thibaut A, Chatelle C, Ziegler E, Bruno MA, Laureys S, Gosseries O. Spasticity after stroke: Physiology, assessment and treatment. *Brain Inj*. 2013;27(10):1093-105.
 26. Anita F, Pongantung H, Ada PV, Hingkam V. Pengaruh Latihan Range Of Motion terhadap Rentang Gerak Sendi Ekstremitas Atas pada Pasien Pasca Stroke Di Makassar. *J Islam Nurs*. 2018;3(1):97-9.
 27. Rotzinger DC, Mosimann PJ, Meuli RA, Maeder P, Michel P. Site and rate of occlusive disease in cervicocerebral arteries: A CT angiography study of 2209 patients with acute ischemic stroke. *Am J Neuroradiol*. 2017;38(5):868-74.
 28. Robert M, Norhayati M. Chapter 3: Background Concepts in Stroke Rehabilitation [Internet]. 2018 [cited 2020 Feb 11]. p. 34. Available from: www.ebrsr.com
 29. Park W, Ramachandran J, Weisman P, Jung ES. Obesity effect on male active joint range of motion. *Ergonomics*. 2010;53(1):102-8.
 30. Purwaningtyas D. Pengaruh Pemberian Hold Relax terhadap Spastisitas pada Pasien Pasca Stroke. *J Nas Ilmu Kesehat*. 2016;22(03):84-8.



Case Report

Penatalaksanaan Wanita dengan Rinore LCS dan Meningoensefalokel Akibat Patensi *Sternberg's Canal*

Desy Iriani¹, Anna Mailasari Kusuma Dewi¹, Dody Priambada²

¹Divisi Rinologi/KSM THT–KL Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang

²KSM Bedah Saraf RSUP Dr. Kariadi / Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i1.574>

Diajukan: 03 April 2019
Diterima: 05 Maret 2020

Afiliasi Penulis:
KSM Ilmu Kesehatan THT-KL RSUP Dr. Kariadi

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

E-mail:
desyirianiht@gmail.com

Latar belakang : *Rinore liquor cerebro spinal* (LCS) adalah kebocoran LCS yang terjadi karena adanya defek pada basis kranii sehingga terdapat hubungan antara intrakranial dengan cavum nasal. *Sternberg's canal* merupakan defek kongenital di dinding lateral sphenoid. Kasus ini menjelaskan etiologi serta penatalaksanaan pasien rinore LCS dan meningoensefalokel.

Laporan kasus : Dilaporkan wanita usia 32 tahun dengan keluhan keluar cairan hidung kiri terkadang mengalir deras, hilang timbul selama 1 tahun disertai pusing. Pemeriksaan CT scan menunjukkan defek tulang di lateral sfenoid kiri disertai lesi isodens di sinus sfenoid, hal ini diperjelas dengan hasil MRI yang menggambarkan meningoensefalokel. Pasien dilakukan operasi sfenoidektomi dengan endoskopi kerjasama dokter THT dan Bedah Saraf, dilakukan pemasangan lumbar drain, identifikasi lokasi kebocoran LCS dan pemasangan *graft* lemak. Evaluasi 6 minggu pasca operasi, keluhan keluar cairan hidung dan pusing sudah tidak ada. Pasien mengalami perbaikan dan peningkatan kualitas hidup.

Pembahasan : Kasus rinore LCS mempunyai beberapa etiologi, setelah melalui anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang, didapatkan etiologi pada kasus ini yaitu akibat patensi *Sternberg's canal*. Pada kasus ini dilakukan penanganan operatif karena keluhan sudah lama dan etiologi sudah jelas. Kerjasama multidisiplin diperlukan, untuk pemasangan lumbar *drain* dan pemasangan *graft* lemak dengan kerjasama yang baik.

Simpulan : Penatalaksanaan rinore LCS dibagi menjadi konservatif dan operatif. Keberhasilan penanganan rinore LCS bergantung pada tajamnya penilaian dokter dalam memutuskan tatalaksana yang tepat agar pasien dapat tertangani dengan cepat sebelum terjadi komplikasi.

Kata kunci : Kebocoran LCS, kebocoran LCS spontan, rinore LCS, *sternberg's canal*

Management women with CSF rhinorrhea and meningoencephalocele due to Sternberg's canal patention

Abstract

Background : Cerebro spinal liquor (CSF) rhinorrhea is an CSF leak that occurs because of the presence of a defect in the basis craniiii that makes a connection between the intracranial and the nasal cavity. Sternberg's canal is a congenital bony defect in the lateral wall of the sphenoid sinus. This report describes the etiology and management of CSF rhinorrhea and meningoencephalocele patient.

Case report : We present the case of a 32-year-old woman who with complaints of left nasal discharge that sometimes flowed profusely, intermittent and dizziness for 1 year. CT examinations show bone defect in lateral sphenoid with isodens lesions in the sphenoid sinus, and describe meningoencephalocele in MRI. Patients programmed for surgery collaboration with neurosurgery, using a transphenoid endoscopic approach and apply fat grafts to treat CSF leak. 6 weeks evaluation after surgery, complaints of nasal discharge and dizziness are gone. Patients had improvement in quality of life.

Discussion : CSF rhinorrhea have several etiologies, with good analyze history, physical examination and investigations, the etiology of this case is due to the patency of the Sternberg's canal. Indication of operative treatment is because the complaints have been long enough and the etiology is known. Multidisciplinary collaboration is needed in this case, because it requires the installation of lumbar drain and apply fat grafts that can be done optimally with good cooperation.

Conclusion : Management of CSF rhinorrhea is divided into conservative and operative. The success of CSF rhinore treatment depends on the detail analyze of the doctor and deciding on appropriate management so that patients can be treated proper before complications occur.

Keywords : CSF leak, spontaneous CSF leak, CSF rhinorrhea, stenberg's canal

PENDAHULUAN

Rinore liquor cerebro spinal (LCS) adalah kebocoran LCS yang terjadi karena adanya laserasi / defek pada basis kranii dengan rusaknya duramater dan arakhnoid sehingga terdapat hubungan antara intrakranial dengan cavum nasal.¹ Sternberg's canal merupakan defek kongenital di dinding lateral sphenoid yang bila persisten hingga dewasa akan menyebabkan kebocoran LCS dan meningoensefalokel. Prevalensi kebocoran LCS dengan etiologi kongenital yaitu 4% dari seluruh etiologi kebocoran LCS (tersering yaitu spontan 40%, iatrogenik trauma setelah *endoscopic sinus surgery* (ESS) 26% atau prosedur endoneurosurgical 20%, trauma kecelakaan 8%).¹

Tujuan penulisan laporan kasus ini adalah untuk memberikan tambahan pengetahuan mengenai manajemen penatalaksanaan yang tepat untuk pasien rinore LCS pada pasien wanita dengan meningoencefalokel. Pendekatan dengan endoskopi transnasal ke sinus sphenoid menuju intrakranial merupakan alternatif terbaik untuk kasus ini sehingga diperlukan kerjasama yang baik dari multidisiplin yaitu bagian THT dan Bedah Saraf.

LAPORAN KASUS

Pasien wanita 32 tahun dengan keluhan keluar cairan dari hidung kiri, konsistensi encer, bening, kadang mengalir deras terutama saat menunduk dan mengejan, sejak 1 tahun, intermiten dan makin sering dalam 2 bulan terakhir ini, cairan terasa berbau besi/logam mengalir di

belakang tenggorok, dan pusing bertambah saat cairan yang keluar dari hidung banyak. Tanda peningkatan intrakranial lain seperti muntah tidak ada. Riwayat trauma, operasi sebelumnya tidak ada. Selama ini pasien berobat ke dokter spesialis diberikan obat-obatan pilek.

Pada pemeriksaan fisik posisi pasien menunduk, ditemukan adanya rinore LCS dan dilakukan tes halo positif, meskipun pada saat pemeriksaan nasoendoskopi, tidak ditemukan adanya *glistening pulsatile*. Pemeriksaan CT scan menunjukkan defek tulang di lateral sfenoid kiri disertai lesi isodens di sinus sfenoid, hal ini diperjelas dengan hasil MRI (potongan *coronal T2-weighted* dan *thin*) yang menunjukkan lesi patologi di sinus sphenoid kiri berhubungan dengan dinding lateral sinus. Tampak herniasi cephalocele melalui dasar *middle cranial fossa* ke sinus sphenoid kiri. Tidak tampak pembesaran ventrikel. (Gambar 1a dan 1b).

Pasien dilakukan operasi sfenoidektomi dengan endoskopi kerjasama dokter THT dan Bedah Saraf, sebelum tindakan sfenoidektomi didahului dengan pemasangan lumbar drain untuk menjaga tekanan intrakranial. Operasi sfenoidektomi dilakukan dengan pendekatan transnasal melalui cavum nasi kiri, membuka ostium sinus sfenoid kiri sampai area sinus sphenoid terbuka sehingga tampak meningoensefalokel yang telah mengisi sebagian besar sinus sphenoid kiri (Gambar 2a). Lokasi kebocoran LCS diidentifikasi lalu graft lemak dipakai menutup kebocoran LCS dan ditutup dengan *beriplast* (Gambar 2b, 2c, 2d). Pasien tirah baring selama 5 hari dan dilakukan pungsi LCS dari lumbar drain 25-50cc perhari. Tampon anterior dilepas pada hari ke-5 dan dilakukan evaluasi dengan endoskopi, hasilnya

tidak tampak adanya perdarahan maupun rinore LCS dari sinus sfenoid.

Pasien kontrol pada minggu 1, 2 dan ke-4 setelah operasi, tampak perbaikan dengan berkurangnya pusing dan tidak ditemukan lagi adanya rinore LCS. Kontrol terakhir 6 minggu pasca operasi, tampak perbaikan kualitas hidup pasien yang berarti.

PEMBAHASAN

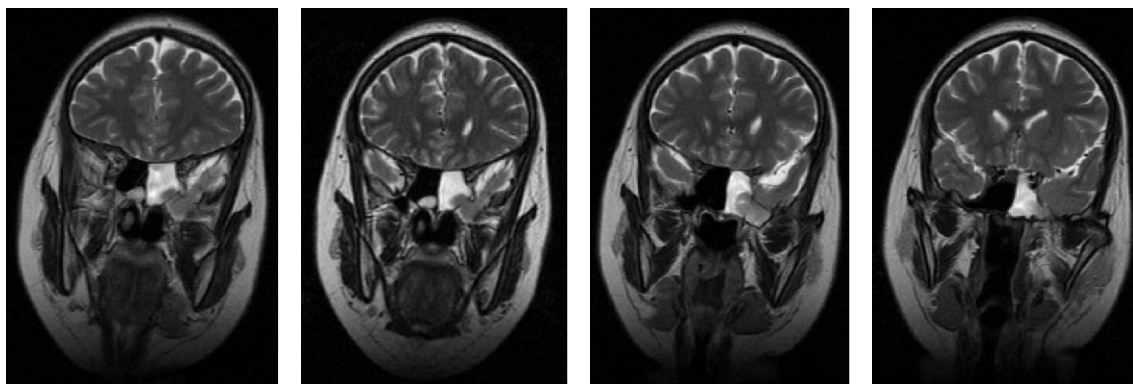
Rinore LCS merupakan kondisi serius yang berpotensi fatal karena dapat meningkatkan risiko meningitis dan abses cerebri. Hingga saat ini diagnosis dan manajemen rinore LCS masih merupakan tantangan besar. Kebocoran terjadi bila terjadi laserasi duramater dan terdapat hubungan antara intrakranial dengan cavum nasal. Untuk melakukan penanganan yang tepat perlu diketahui fisiologi LCS, insidensi dan etiologi rinore LCS, pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan serta teknik dan indikasi operasi dan waktu intervensi.²

LCS normal berupa cairan bening iso osmotik dengan plasma. LCS mempunyai beberapa fungsi yaitu melindungi sistem saraf pusat, sebagai sirkulasi dan distribusi mikronutrien. LCS sebagian besar diproduksi dari pleksus koroid (sistem ventrikel 70%), ekstrakoroid (dengan ultrafiltrasi kapiler 18%) dan produksi

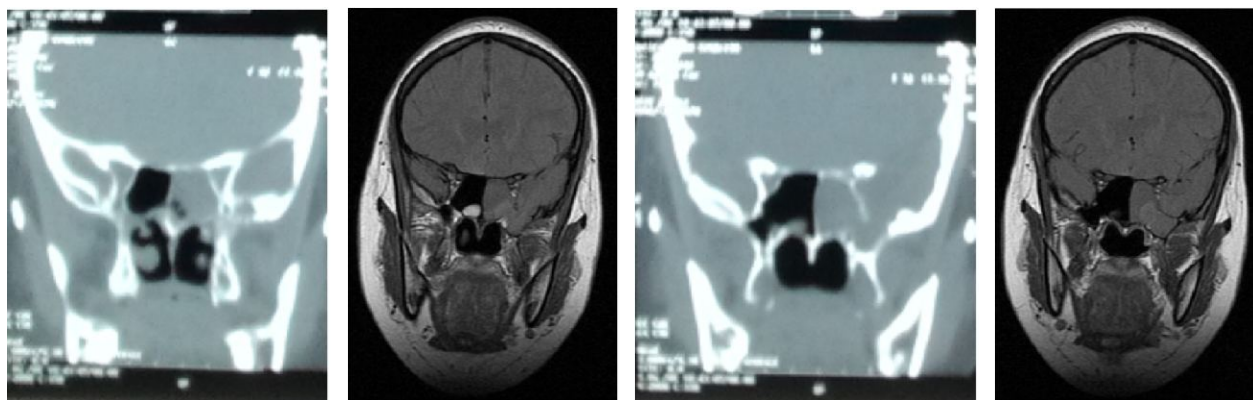
metabolik (12%). Pada orang dewasa volume total LCS 140-150 ml, di dalam ventrikel terdapat sekitar 30ml sedangkan otak 80 ml dan tulang belakang subaraknoid 30 ml.¹ Produksi LCS konstan 500 ml per hari, bervariasi hingga 650 ml. Absorpsi LCS bergantung pada tekanan hidrostatik yang terjadi pada vili arakhnoid ke arah sinus dural. Vili membuat gradien tekanan katup satu arah yang mengantarkan LCS ke dalam vena bila tekanan intrakranial (TIK) meningkat hingga 3-6 cm H₂O lebih tinggi dibanding tekanan vena.¹

Beberapa etiologi rinore LCS yaitu trauma kecelakaan, trauma tindakan pembedahan, kongenital, tumor dan spontan (idiopatik). Prevalensi rinore LCS akibat kongenital hanya 4%. *Sternberg's canal* merupakan defek kongenital di dinding lateral sphenoid yang bila persisten hingga dewasa akan menyebabkan kebocoran LCS dan meningoensefalokel. Pemahaman etiologi diperlukan untuk menentukan diagnostik dan tatalaksana dalam menangani rinore LCS.¹

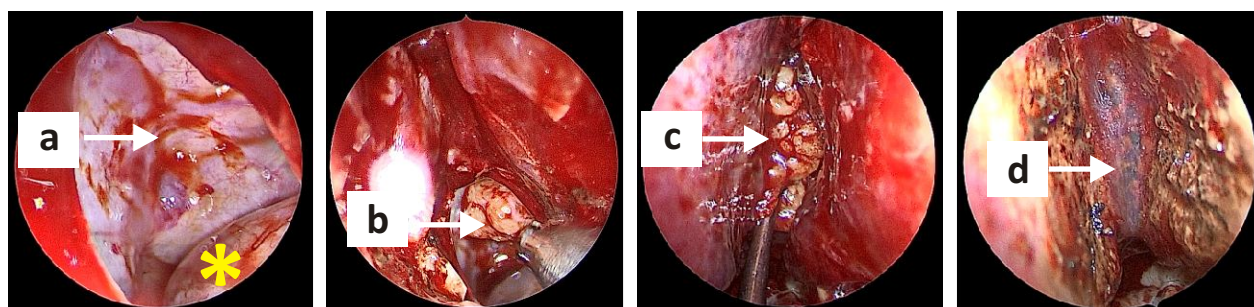
Lateral craniopharyngeal canal ditemukan pertama kali oleh Cruveilhier pada tahun 1877, dan 11 tahun kemudian dibahas oleh Sternberg tahun 1888. Sepuluh tahun terakhir ini, kebanyakan penulis menggunakan terminasi *Sternberg's canal*. Sternberg menggambarkan adanya kanal pada usia 3-4 tahun. Proses osifikasi berlanjut hingga usia 10 tahun hingga akhirnya tertutup,



Gambar 1. MRI potongan coronal T2-weighted



Gambar 2. CT SCAN dan MRI potongan coronal T2-thin



Gambar 2. Prosedur operasi (a) sinus sphenoid, meningoensefalokel*, (b, c) *graft* lemak, (d) beriplast

tidak diketahui penyebabnya, *Sternberg's canal* dapat terus persisten hingga dewasa. Ketika sinus sphenoid terbentuk tulangnya menyatu, *Sternberg's canal* dapat menyebabkan adanya koneksi antara *middle fossa* dan sinus sphenoid yang akhirnya menjadi sumber potensial kebocoran LCS dan meningoensefalokel atau meningitis. Risiko terjadi *ascending* meningitis pada kondisi ini tercatat 30-40% kasus.^{1,3} (4) Pada pasien ini tidak ditemukan tanda meningitis.

Gejala klasik kebocoran LCS yaitu rinore bening unilateral yang memberat dengan mengejan dan membungkuk. Banyak pasien dengan kebocoran spontan diawali dengan riwayat infeksi viral pernapasan bagian atas atau bersin/batuk keras. Pasien merasakan asin atau rasa metal dari *post nasal drip*. Nyeri kepala juga sering dijumpai akibat perubahan mendadak TIK. Riwayat trauma dan operasi sinonasal / *neurosurgery* perlu ditanyakan. Meningitis juga merupakan etiologi potensial penyebab defek basis kranii.¹ Pasien pada kasus ini mengeluh keluar cairan dari hidung sebelah kiri sejak 1 tahun dan dalam 2 bulan terakhir, keluhan semakin memberat. Cairan terasa berbau besi, dan disertai nyeri kepala.

Pemeriksaan kepala dan leher lengkap diperlukan untuk evaluasi. Evaluasi otologi dapat menunjukkan tanda efusi telinga tengah yang menunjukkan kemungkinan kebocoran tulang temporal melalui tuba eustachius. Pemeriksaan *ophthalmologic* diperlukan bila dicurigai papilledema dari BIH. Pemeriksaan naso endoskopi rigid penting untuk diagnosis rinore LCS. Pada endoskopi tampak *glistening pulsatile* (kilauan berdenyut) di *olfactory cleft*.⁴ (3b) Pasien pada kasus ini tidak ditemukan kelainan otologi maupun *ophthalmologi*, pada posisi pasien menunduk tampak cairan bening menetes dari hidung, sedangkan pada pemeriksaan nasoendoskopi sulit dinilai ada tidaknya *glistening pulsatile*.

Pemeriksaan laboratorium yang spesifik yaitu dengan pemeriksaan $\beta 2$ -transferrin yang merupakan protein yang diproduksi oleh aktivitas neuraminidase di otak dan terdeteksi secara khusus di LCS. Tes ini non invasif dan mempunyai sensitifitas dan spesifisitas tinggi yang telah digunakan sebagai modalitas skrining untuk kecurigaan kebocoran LCS. Minimal volume yang 0,5ml

diperlukan untuk pemeriksaan dengan *assay*, yang dapat membuktikan adanya kebocoran yang lambat dan intermiten. Tes laboratorium hanya untuk memastikan adanya LCS pada spesimen, namun tidak dapat menunjukkan secara langsung lokasi kebocoran.^{1,2}

Radiologi merupakan pemeriksaan esensial untuk diagnosis kasus ini untuk mengetahui lokasi defek dan mengevaluasi potensi penyakit lain yang mendasari. Pemeriksaan radiologi dengan *x ray* tidak efektif. CT *imaging* resolusi tinggi (1mm atau kurang) dengan triplanar (koronal/aksial/sagital) dapat membantu mengevaluasi rinore LCS. Potongan koronal dapat mengevaluasi atap ethmoid, kribiformis *plate* dan planum sphenoid. Potongan aksial untuk menilai dinding posterior dari sinus frontal, dinding posterior dan lateral sinus sphenoid dan clivus. CT scan membantu identifikasi defek basis kranii dan area yang berhubungan dengan gangguan tulang pada iatrogenik atau kebocoran traumatik, dan diperlukan sebagai panduan saat pembedahan. Sensitivitas dan spesifisitas CT scan untuk rinore LCS cukup tinggi yaitu lebih dari 90%.¹

Fluorescein dengan injeksi *intrathecal* sudah digunakan untuk membantu identifikasi kebocoran LCS dan memastikan tempat penutupannya. *Intrathecal Fluorescein* (ITF) berubah menjadi warna hijau terang saat bercampur dengan LCS yang dapat terlihat dengan endoskopi dengan filter *blue light*. Sensitivitas dan spesifisitasnya masing-masing 74% dan 100%.⁵ (4) Negatif palsu juga dapat terjadi (26%) sehingga ahli bedah harus tetap mencari lokasi defek basis kranii berdasarkan *imaging* sebelum operasi.¹

Penatalaksanaan rinore LCS diklasifikasikan menjadi konservatif dan bedah. Kebocoran LCS karena trauma, mayoritas berespon baik dengan konservatif sedangkan kebocoran spontan membutuhkan koreksi pembedahan. Penatalaksanaan pasien kebocoran LCS spontan dinilai dari peningkatan TIK dan gejala seperti nyeri kepala, tinitus pulsatil, ketidakseimbangan dan gangguan penglihatan. Prinsip manajemen konservatif (non operatif) adalah tirah baring. Pasien disarankan tirah baring selama 7-10 hari dengan posisi kepala 15-30°. Pasien diinformasikan untuk tidak tegang, batuk atau mengangkat berat. Dilaporkan dengan manajemen

konservatif, 75–80% dari semua kebocoran LCS karena trauma dapat sembuh spontan.⁶ (3a) Penggunaan antibiotik masih kontroversi, alasannya untuk mencegah infeksi intrakranial (meningitis) namun banyak penelitian yang menunjukkan tidak ada perbedaan dalam pencegahan infeksi intrakranial dengan maupun tanpa penggunaan antibiotik.¹

Bila terdapat peningkatan TIK perlu diberikan diuretik. Acetazolamide merupakan diuretik yang menghambat konversi air dan CO₂ menjadi bikarbonat dan H⁺. Kehilangan H⁺ menurunkan aksi Na⁺/K⁺ ATPase yang bertanggung jawab dalam produksi LCS, sehingga akan menurunkan TIK. Dosis pasti yang digunakan tidak jelas, diberikan 250 mg pada 2 sampai 4 kali sehari. Efek samping ACTZ yaitu asidosis metabolik hiperkloremi dengan hipokalemi. Sehingga pemantauan elektrolit selama periode pemberian ACTZ sangat penting.^{1,6} (3a)

Pilihan terapi selanjutnya adalah *Lumbar drain* (LD), dahulu LD selalu dipertimbangkan sebagai langkah dalam perbaikan kebocoran LCS. Pada kasus konservatif, LD dilakukan setelah 5–7 hari gagal manajemen konservatif.¹ Tidak semua kebocoran LCS memerlukan LD. Kegunaan penggunaan LD berkisar 0–73%. LD digunakan untuk memfasilitasi proses kesembuhan dan menghindari perubahan tekanan mendadak / manuver valsava yang dapat meningkatkan TIK.⁶

Keberhasilan pembedahan perbaikan menurunkan risiko komplikasi infeksi intrakranial hingga 0–0,9% pada waktu yang tepat dengan pendekatan endoskopi. Risiko perkembangan terjadinya meningitis yaitu 0,3 episode per tahun. Komplikasi tambahan dapat terjadi dari rinore LCS yaitu *pneumocephalus* dan abses serebral/epidural.¹

Strategi pembedahan harus disesuaikan dengan kasus per individu berdasarkan lokasi dan etiologi kebocoran. Tinjauan pre operatif *imaging* penting untuk memberi petunjuk terbaik pada pembedahan perbaikan dengan endoskopi. Prosedur operasi diawali dengan induksi bius umum, dilakukan *standard surgical scrub* untuk mengurangi bakteri. Kapas dekonjestan diaplikasi pada kedua cavum nasal untuk vasokonstriksi maksimal. Regio sphenopalatina dan dinding lateral nasal diinjeksi dengan 1% lidokain dengan epinephrine 1:100.000. Dilakukan operasi dengan pendekatan transphenoid. Setelah teridentifikasi, mengkauter meningoensefalokel dengan hati-hati menggunakan kauter bipolar. Kauter monopolar dihindari karena penetrasi panas tidak dapat dikontrol dan dapat menyebabkan cedera dura atau parenkim otak, tidak dilakukan manipulasi agresif.^{1,7} (5)

Pemasangan *graft* disiapkan dengan teliti, sebagai tambahan semua material *graft* direndam dengan gentamicin cair untuk meminimalkan risiko kontaminasi bakteri. Semua mukosa di lokasi defek dilepaskan

melingkar 2–4 mm. Pada banyak kasus rekonstruksi dengan *multi layer* diperlukan untuk perbaikan defek yang optimal, sementara penutupan dengan satu lapisan dapat dipilih untuk kasus tertentu. Defek dengan aliran dura yang besar terutama dengan pembedahan endoskopi sering diperlukan dengan *pedicle flaps*. Pada pasien ini dilakukan pemasangan *graft* lemak lalu diberi *beriplast*.

Graft dapat diposisikan *inlay/underlay* yaitu antara dura dan basis kranii atau *onlay/overlay* yaitu pada hidung di lokasi kebocoran. Indikasi tehnik *onlay* dilakukan bila terdapat risiko kerusakan saraf dan pembuluh darah selama melepaskan dura atau saat pemasangan *graft* intradural. Pembedahan dapat dilakukan dengan microsurgery (prosedur intrakranial dan ekstrakranial, *endoscopic surgery*). Operasi dengan endoskopi mulai populer di seluruh dunia karena visualisasi baik, peletakkan *graft* lebih tepat dan waktu operasi lebih pendek. Pembedahan endoskopi transnasal meminimalkan trauma intranasal dan melindungi tulang yang menunjang resesus frontal dan area kritis lain.⁶ Pasien pada kasus ini menggunakan pendekatan endoskopi transnasal.

Manajemen operatif berdasarkan lokasi spesifik, kebocoran sphenoid pusat dapat diatasi dengan pendekatan endoskopi transnasal atau transetmoid. Pembedahan harus dilakukan dengan sangat hati-hati karena sphenoid sangat dekat dengan arteri carotis interna (ICA) dan nervus optikus. Satu tehnik pembedahan dengan keterbatasan penggunaan klinis pada paradigma pembedahan terkini yaitu dengan menggunakan lemak untuk menutup sinus sphenoid^{1,8} (4) seperti yang dilakukan pada pasien ini.

Perawatan pasca operatif, dulu diyakini pasien harus *bed rest* selama 3–5 hari setelah operasi perbaikan kebocoran LCS, namun periode *prolonged* dari inaktivitas dapat meningkatkan risiko komplikasi tromboemboli pulmonary dan vena. Biasanya *bed rest* untuk 24–48 jam pasca operasi. Posisi baring 15° selama periode ini dapat menurunkan TIK yang dapat mempertahankan posisi *graft underlay*. Pelunak feses dan obat batuk penting diberikan untuk meminimalkan peningkatan mendadak TIK selama periode krusial ini.¹

Penggunaan tampon hidung yaitu 4–7 hari pasca operasi. Antibiotik dilanjutkan selama 24 jam atau hingga LD dilepas. Pemberian antibiotik ini dapat menurunkan risiko pertumbuhan bakteri pada ruang intrakranial. Digunakan cephalosporin generasi tiga seperti cefotaxime atau ceftriaxon. Pada pasien alergi penisilin dapat diberikan levofloxacin atau vancomycin.¹ Antibiotik dilanjutkan hanya bila diperlukan misalnya pada pasien yang dipasang tampon permanen, untuk mencegah *toxic shock syndrome*. Bleier *et al* merekomendasikan pemberian antibiotik 7–14 hari.¹⁹

Pasien dipulangkan dengan terapi antibiotik (bila terpasang nasal *sponges*), analgetik, pelunak feses dan

salin spray. Debridemen pasca operasi dengan konservatif meliputi *suction* mukus atau debris pada sinus, sedangkan debridemen pada rekonstruksi basis kranii dilakukan 4–6 minggu pasca operasi dan dilanjutkan dengan setelah penyembuhan. Pasien diinstruksikan untuk menghindari aktivitas berat selama 6–8 minggu. Namun restriksi aktivitas berdasarkan hasil pemeriksaan endoskopi lebih baik dibanding penentuan waktu secara kaku.¹ Pasien di monitor dalam jangka panjang dengan serial endoskopi untuk memastikan keberhasilan rekonstruksi dan dilanjutkan dengan patensi dari sinus yang berkaitan.¹

Keberhasilan dengan pendekatan transnasal endoskopi pada manajemen rinore LCS pada operasi pertama 90–95%, dan pada operasi kedua yang mengalami kebocoran ulang, keberhasilan mencapai 95–100% dan menurunkan risiko komplikasi intrakranial seperti meningitis. Kebocoran LCS spontan lebih sulit namun dengan manajemen komprehensif (pemakaian ACTZ atau VP shunt pada kasus tertentu) angka kegagalan rendah.¹

Pasien pada kasus ini tidak mengalami kebocoran berulang, pada kontrol 6 minggu pasca operasi tampak kualitas hidup pasien meningkat, dan tidak ditemukan rinore LCS satu sisi maupun keluhan pusing.

SIMPULAN

Kasus rinore LCS memerlukan anamnesis yang baik, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang CT scan triplanar, MRI dan laboratorium. Manajemen penatalaksanaan rinore LCS dibagi menjadi konservatif dan operatif, disesuaikan berdasarkan etiologi dan kondisi pasien. Insidensi rinore LCS dengan etiologi kongenital sebesar 4%, dibanding etiologi-etologi lain.

Dilaporkan kasus pasien yang mengalami rinore LCS selama 1 tahun tanpa penanganan adekuat sebelumnya, dengan etiologi patensi *Sternberg's canal* yang ditatalaksana operatif oleh dokter THT dan Bedah saraf di RS Kariadi dan pasien perbaikan setelah dievaluasi 6 minggu pasca operatif.

Pengetahuan dokter spesialis di RS umum pusat maupun di perifer perlu ditingkatkan dengan pendidikan kedokteran berkelanjutan di Indonesia maupun luar negeri, agar dapat mengambil keputusan yang tepat serta memberikan penanganan terbaik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Batra PS. Endoscopic evaluation and treatment of CSF leaks. *Bailey's head & neck surgery otolaryngology Volume one*. Pittsburgh Pennsylvania: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 662–74.
2. Ziu M, Savage JG, Jimenez DF. Diagnosis and treatment of cerebrospinal fluid rhinorrhea following accidental traumatic anterior skull base fractures. *Neurosurg Focus* 2012;32 (6):1–17.
3. Tomaszewska M, Mądry EB, Krzeski A. Spontaneous sphenoid sinus cerebrospinal fluid leak and meningoencephalocele – are they due to patent *Sternberg's canal*? *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques* 2015;(2): 347–58.
4. Ragheb AS, Mohammed FF, El-Anwar MW. Cerebrospinal fluid rhinorrhea: Diagnostic role of gadolinium enhanced MR cisternography. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2014;45:841–7.
5. Seth R RK, Benninger MS, *et al*. The utility of intrathecal fluorescein in cerebrospinal fluid leak repair. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;143:626–32.
6. Sharma DP, Singh D, Sinha S, Srivastva AK, Singh H, Jagetia A, *et al*. CSF rhinorrhea : An overview of endoscopic repair. *Indian Journal of Neurotrauma (IJNT)*. 2010;Vol. 7, No. 2:157–62.
7. Gürbüz MS, Ayan E, Berkman MZ. Spontaneous rhinorrhea associated with defect at cribriform plate and orbital roof seen with primary empty sella syndrome: Case report. *Journal of Neurological Sciences [Turkish]*. 2012;29:617–22.
8. Lou M, Xue Y, Zhao Y. Delayed cerebrospinal fluid rhinorrhea twenty years after septoplasty. *Journal of Neurological Sciences* 2012;29:598–601.
9. Bleier BS, Schlosser RJ. Sphenoid sinus cerebrospinal fluid leak and encephalocele repair. In: Palmer JN, Chiu AG, Adappa ND, editor. *Atlas of endoscopic sinus and skull base surgery*. Philadelphia: Saunders, an imprint of Elsevier Inc; 2013. p. 251–9.



Case Report

Gangguan Neuropsikiatri Paska Kemoterapi Ifosfamid

Bayu Prio Septiantoro¹, Dyah Aryani Perwitasari², Imaniar Noor Faridah²

¹Instalasi Farmasi, RSUP Dr. Kariadi, Semarang

²Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i1.575>

Diajukan: 20 Februari 2019
Diterima: 11 Juni 2020

Afiliasi Penulis:
Instalasi Farmasi RSUP Dr. Kariadi

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

E-mail:
bayupharm.d@gmail.com

Latar belakang : Kejadian yang tidak diinginkan (KTD) sering muncul salah satunya pada obat-obat sitostatika. Ifosfamid adalah obat sitostatika golongan pengalkil yang ketika dimetabolisme akan membentuk senyawa aktif nitrogen mustard sitotoksik. Selain itu ia juga membentuk senyawa lain yaitu akrolein dan kloroasetaldehid. Akrolein yang bersifat urotoksik ini dengan mudah akan diikat oleh mesna, sedangkan kloroasetaldehid bersifat neurotoksik yang hingga sampai saat ini masih menjadi masalah karena keterbatasan panduan untuk anti dotumnya.

Kasus : Sejumlah 3 pasien dengan diagnosis berbeda mengalami gangguan neuropsikiatri paska kemoterapi ifosfamid. Pasien dengan kanker saluran empedu yang mengalami kantuk berat, kanker ovarium residif dengan halusinasi, dan tumor ganas pelvis dengan penurunan kesadaran disertai kejang.

Pembahasan : Gangguan neuropsikiatri dapat disebabkan oleh neurotoksisitas dari hasil metabolisme ifosfamid yaitu kloroasetaldehid yang secara langsung maupun tidak langsung merusak neuron (neurotoksik). Manifestasi klinisnya dapat bertingkat mulai dari kebingungan dan mengantuk hingga kejang, koma dan kematian. Onset munculnya gejala terutama hitungan jam hingga 2 hari setelah kemoterapi selesai. Terdapat faktor resiko munculnya neurotoksisitas yang teridentifikasi pada laporan kasus ini yaitu gangguan fungsi ginjal dan hipoalbumin. Beberapa penelitian mengatakan bahwa toksistas ini bersifat *reversible*, demikian juga dengan pasien kasus pertama yang membaik setelah 24 jam, dan kasus kedua yang membaik setelah 5 hari, namun pemberian terapi spesifik tetap direkomendasikan pada NCI stadium III atau IV.

Simpulan : Gangguan neuropsikiatri paska kemoterapi ifosfamid dapat disebabkan oleh neurotoksisitas akibat kloroasetaldehid dengan faktor risiko yaitu gangguan fungsi ginjal dan hipoalbumin. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memastikan bahwa gejala neuropsikiatri yang muncul adalah murni karena ifosfamid, misalnya dengan melakukan pengukuran kadar obat di dalam darah.

Kata kunci : Ifosfamid, neuropsikiatri, neurotoksisitas, kloroasetaldehid

Neuropsychiatric disorder after ifosfamide chemotherapy

Abstract

Background : Adverse drug reaction often appears on cytostatic drugs. Ifosfamide is an alkylating agent when metabolized, it forms cytotoxic nitrogen mustard active compounds. In addition, it also forms other compounds, namely acrolein and chloroacetaldehyde. This urotoxic acrolein will easily be bound by mesna, while chloroacetaldehyde is neurotoxic, which until now is still a problem due to the limited guidelines for antidote.

Cases : We described 3 patients with different diagnoses who experienced neuropsychiatric disorders after ifosfamide chemotherapy; cholangio cancer with severe drowsiness, residual ovarian cancer with hallucinations, and malignant pelvic tumors with decreased consciousness and seizures.

Discussion : Neuropsychiatric disorders can be caused by neurotoxicity from metabolic of ifosfamide, namely chloroacetaldehyde which directly and indirectly damages neurons (neurotoxic). The clinical manifestations can be multilevel ranging from confusion and drowsiness to convulsions, coma and death. Symptoms usually appear hour to 2 days after chemotherapy is complete. There are risk factors for the appearance of neurotoxicity that identified in this case report, impaired renal function and hypoalbumin. Some studies say that this toxicity is reversible, as well as the first case patients improved after 24 hours, and the second case were improved after 5 days, but specific therapy is still recommended in NCI stage III or IV.

Conclusion : Neuropsychiatric disorders after ifosfamide chemotherapy can be caused by neurotoxicity in the central nervous system due to chloroacetaldehyde, with risk factors impaired renal function and hypoalbumin. Further research is needed to ensure the neuropsychiatric symptoms that appear are purely due to ifosfamide induce neurotoxicity, for example by measuring drug levels in the blood.

Keywords : Ifosfamide, neuropsychiatric, neurotoxicity, chloroacetaldehyde

PENDAHULUAN

Kemoterapi adalah salah satu terapi terhadap kanker yaitu membunuh sel kanker menggunakan senyawa kimia (anti kanker). Anti kanker ini menghancurkan sel kanker dengan cara menghentikan perkembangan dan produksinya, namun sel normal pun juga akan terkena efeknya, biasa disebut reaksi obat yang merugikan.⁴ Kejadian yang tidak diinginkan (KTD) adalah salah satu penyebab utama dari morbiditas dan mortalitas, terhitung sebanyak 30% pasien yang masuk rumah sakit di Amerika Serikat adalah karena *adverse drug reaction*. Yang paling sering terlibat adalah antibiotik, antikoagulan, digoksin, diuretik, obat hipoglikemik, anti inflamasi non steroid dan anti kanker.⁹

Ifosfamid adalah obat kemoterapi anti kanker (anti neoplastik atau sitotoksik). Agen pengalkil yang digunakan dalam pengobatan *germ-cell tumor*, sarkoma, limfoma, keganasan ovarium, testis, dan serviks.¹¹ Penggunaan ifosfamid dibatasi karena perdarahan kandung kemih yang parah, namun masalah ini dapat diatasi menggunakan secara bersamaan *sodium 2-mercaptoethane* (mesna) yang dapat mengikat senyawa toksik ifosfamid di kandung kemih, menjadikannya stabil dan non toksik yaitu senyawa tioether. Ifosfamid mempunyai efek samping lainnya seperti kerusakan hepar⁶ dan jantung.⁷ Sedangkan efek samping neuropsikiatri dapat muncul sebagai kelemahan (*fatigue*), derilium, mengantuk, konfusio, agitasi, ekstrapiramidal, dan stupor.¹² Dapat juga muncul halusinasi, disorientasi dan ketidakstabilan emosi.¹⁹ Gangguan neuropsikiatri ini dapat disebabkan oleh neurotoksisitas pada SSP yang muncul hingga 10–40% pasien.²⁰ Pada laporan kasus ini,

kami mendeskripsikan 3 pasien dengan diagnosis yang berbeda yaitu kanker saluran empedu, kanker ovarium residif, dan tumor ganas pelvis yang mengalami gangguan neuropsikiatri paska kemoterapi ifosfamid.

LAPORAN KASUS

KASUS 1

Ny. S masuk rumah sakit pada tanggal 29 Oktober 2018 dengan diagnosa kanker saluran empedu. Ia hendak menjalani kemoterapinya yang ke 7. Sebelum dilakukan kemoterapi, terlebih dahulu dilakukan pemeriksaan darah lengkap, diketahui terdapat anemia (Hb 8 g/dL), serta kenaikan serum kreatinin (1,5 mg/dL) dengan kadar ureum normal (15 mg/dL). Dilakukan kemoterapi pada dua hari berikutnya, dengan dosis ifosfamid 5000mg/m². Dua hari setelah kemoterapi dimulai, ia mengeluhkan pusing yang diikuti dengan rasa mengantuk yang teramat-sangat. Ia bahkan buang air besar di atas tempat tidurnya, apatis dan sulit diajak komunikasi. Dalam dua puluh empat jam kemudian pasien membaik tanpa diberikan terapi spesifik. Ia pulang dari rumah sakit tanggal 2 November 2018 tanpa adanya gejala sisa.

KASUS 2

Ny. B (48 tahun) terdiagnosis kanker ovarium residif, dengan riwayat pernah menjalani kemoterapi paklitaxel plus karboplatin sebanyak 6 kali dan doksorubisin plus karboplatin sebanyak 3 kali. Ia datang ke rumah sakit pada tanggal 26 November 2018 untuk menjalani kemoterapinya yang ke 6 dengan regimen terbarunya yaitu ifosfamid plus mesna. Dilakukan terlebih dahulu

pemeriksaan darah lengkap, terdapat peningkatan kadar serum kreatinin (1,5 mg/dL) dan penurunan kadar kalium (2,3 mmol/L). Diberikan terapi kalium *sustained release* tablet 600mg/8 jam ditambah spironolakton tablet 25mg/24 jam. Kemoterapinya dengan ifosfamid dosis 5000mg/m² diberikan melalui infus selama 24 jam dimulai pada tanggal 30 November. Satu hari setelah selesai kemoterapi, ia mengeluhkan nyeri kepala berat (*visual analog scale*: 10), yang diikuti dengan munculnya halusinasi, berbicara yang tidak beraturan serta tidak tidur, sehingga diberikan terapi diazepam tablet 5mg/12 jam. Hasil pemeriksaan darah tanggal 3 Desember menunjukkan adanya azotemia, dengan ureum (45 mg/dL), serum kreatinin (1,6 mg/dL) dan kalium turun di bawah batas normal (3,3 mmol/L). Karena belum terlihat adanya perbaikan gangguan neuropsikiatrianya, diberikan olanzapin 2,5mg/24 jam dan haloperidol 1mg/12jam. Tanggal 6 Desember pasien sudah menunjukkan perbaikan, ditandai dengan sudah dapat tidur di malam hari, bicara sudah beraturan, dan ia sudah tampak tenang. Ia pulang dari rumah sakit tanggal 18 Desember 2018.

KASUS 3

Tn. J (55 tahun) dengan tumor ganas pelvis metastase tulang masuk instalasi gawat darurat rumah sakit pada tanggal 26 November 2018 karena ia mengeluhkan lemas, nyeri pada paha kirinya disertai demam, mual, muntah, dan batuk berdahak. Didiagnosa adanya pneumonia. Diberikan terapi levofloksasin infus 500mg/24 jam, hidrokortison injeksi 50mg/8 jam, nebulizer ipratropium plus budesonid serta parasetamol tablet 500mg/8 jam. Tanggal 3 Desember dilakukan penggantian antibiotik karena tidak adanya respon perbaikan yang signifikan, menjadi ampicilin sulbaktam injeksi 1,5g/8 jam plus gentamisin injeksi 80mg/12 jam dan anti fungi mikafungin injeksi 50 mg/24 jam, karena kultur sputum tanggal 30 Desember ditemukan adanya *Candida sp.* sedangkan tanggal 4 Desember kultur darah dua tempat serta kultur urin hasilnya adalah steril. Tanggal 5 Desember hasil pemeriksaan albumin diketahui terjadi penurunan (1,5 g/dL) serta adanya hipokalemia (2,7 mmol/L). Sehingga dilakukan koreksi dengan albumin 25% dan pemberian tablet kalium *sustained*

release 600 mg/8 jam. Tanggal 7 Desember albumin berhasil naik ke angka 2,1 g/dL. Dilakukan kemoterapi pertamanya dengan ifosfamid dosis 5000mg/m² pada tanggal 10 Desember. Satu hari kemudian antibiotik kembali diganti menjadi moksifloksasin infus, karena pasien masih belum menunjukkan perbaikan yang bermakna ditandai masih adanya demam (suhu 39,2°C). Tanggal 12 Desember pukul 03.00 WIB ia mengalami penurunan kesadaran dengan nilai gula darah sewaktu (GDS) 56 mg/dL. Keluarganya mengatakan setelah menjalani kemoterapi ia mual sehingga tidak ada nafsu makan, urin sempat berwarna merah, serta muncul kejang. Diberikan terapi D40% sebanyak 2 *flash* dilanjutkan dengan infus D10% sehingga pada pukul 09.00 WIB GDS mencapai angka normal (125 mg/dL) namun kesadaran masih belum menunjukkan perbaikan. Tanggal 14 Desember 2018 terjadi *cardiac arrest*, ia pun akhirnya meninggal dunia.

PEMBAHASAN

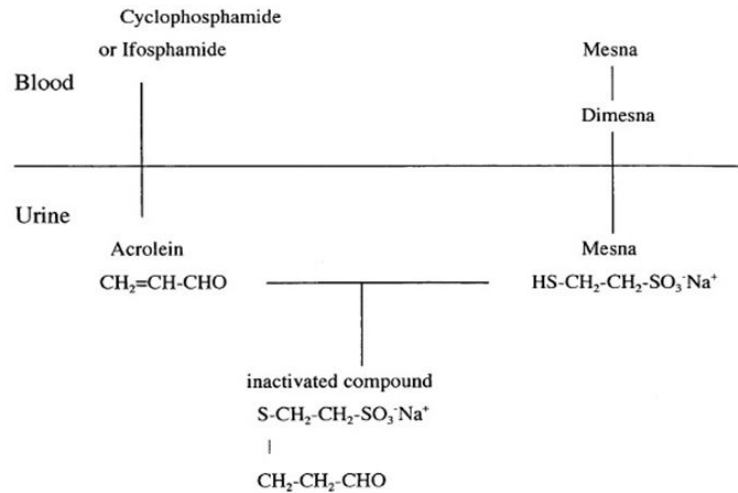
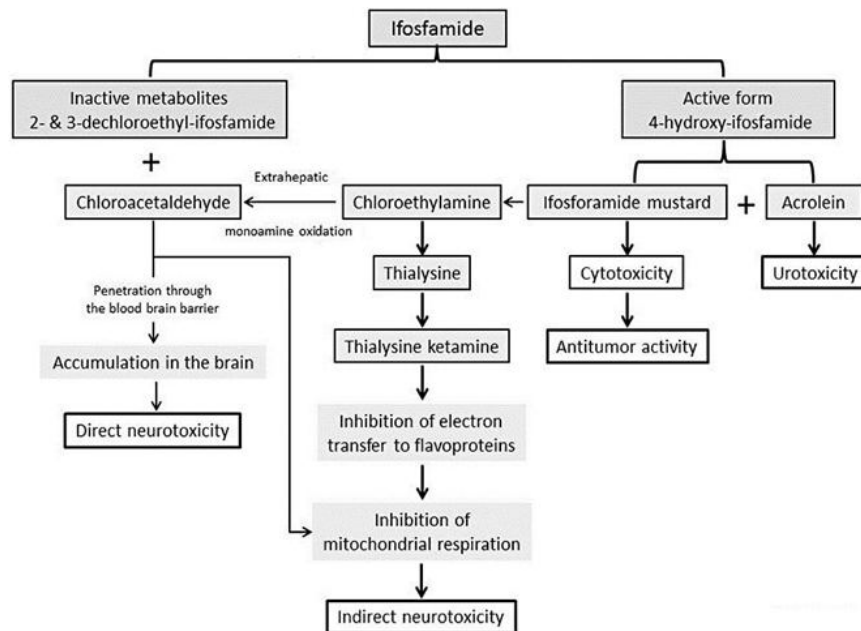
Dari ketiga kasus diatas, pasien mengalami hal yang sama yaitu gangguan pada neuropsikiatri setelah mendapatkan kemoterapi ifosfamid. Manifestasi klinisnya dapat bertingkat mulai dari kebingungan dan mengantuk hingga kejang, koma dan kematian, dimana konfusio adalah gejala paling sering muncul (80%). Gejala selanjutnya yang paling sering muncul adalah halusinasi atau psikosis yang muncul hingga 30%¹ seperti pada kasus nomor dua. Gejala dapat muncul mulai dari 2 jam hingga 6 hari setelah infus ifosfamid bahkan pada sebuah seri kasus yang dibuat di Saudi Arabia, onset muncul 16 hari setelah penghentian ifosfamid.²

Terdapat 4 stadium neurotoksisitas akibat obat (*drug induce neurotoxicity*) menurut NCI (*National Cancer Institute*) yang dapat digunakan untuk menilai derajat neurotoksisitas ifosfamid.¹

Ifosfamid adalah prodrug yang harus diaktivasi terlebih dahulu di dalam hati oleh enzim CYP450 *catalyzed 4-hydroxylation* (CYP3A4), menghasilkan nitrogen mustard sitotoksik yang akan bereaksi dengan DNA sehingga menyebabkan kematian sel dengan produk samping yaitu akrolein.¹⁵ Ifosfamid selanjutnya akan diinaktivasi oleh *N-dechloroethylation* dengan

TABEL 1
Stadium neurotoksisitas berdasarkan *national cancer institution toxicity criteria*

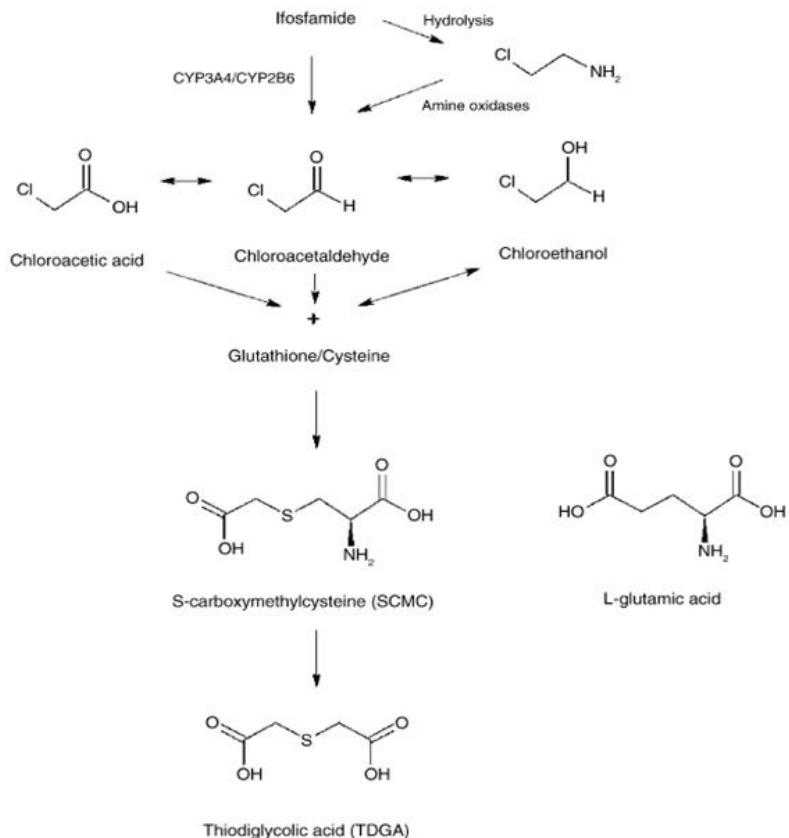
Grade	NCI Neurocortical toxicity
I	Mengantuk ringan atau gelisah
II	Gejala sedang
III	Gejala berat, misal halusinasi
IV	Koma atau kejang

Gambar 1. Interaksi mesna dan akrolein²¹Gambar 2. Metabolisme ifosfamid¹⁷

produk samping yaitu kloroasetaldehid (CAA) yang bersifat neurotoksik dan nefrotoksik, sedangkan akrolein bersifat urotoksik.²³ Namun akrolein ini akan dengan mudah diikat oleh mesna (natrium 2-merkaptotansulfonat) di dalam urin menjadi senyawa non toksik.

CAA dapat melewati sawar darah otak, yang mungkin bertanggungjawab atas neurotoksisitas pada SSP.¹³ CAA dapat berkontribusi pada efek neurotoksik melalui dua mekanisme yaitu efek neurotoksik langsung dan menurunkan kadar *glutathione* SSP.¹ Glutathione adalah anti oksidan utama di otak, dan berperan penting

dalam melawan stres oksidatif. Selama proses metabolisme oksidatif, dibentuk radikal bebas yaitu ROS (*Reactive Oxygen Species*). ROS dapat menyebabkan peroksidasi lipid, modifikasi protein, dan memecah untai DNA.⁸ Bahkan pada sebuah penelitian yang dilakukan pada korteks neuron otak tikus, diketahui senyawa yang terbentuk dari ikatan CAA dan glutathioneyaitu SCMC, mampu mengaktifkan AMPA (*alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid*)/kainate receptor.⁵ Yaitu sebuah reseptor glutamat yang bertanggung jawab terhadap rangsangan saraf post sinaptik di banyak daerah SSP. Perangsangan berlebihan daripada



Gambar 3. Pembentukan SCMC (*S*-carboxymethylcysteine) secara *insitu* di dalam otak yang terjadi setelah CAA berikatan dengan *glutathione/cysteine*¹⁰

TABEL 2
Kondisi pasien dengan gangguan neurologis post kemoterapi ifosfamid

Identitas	Onset muncul gejala (hari)	Gambaran neurotoksisitas	Faktor resiko ¹	Faktor pendukung ²
Ny. N	< 1	Pusing, mengantuk berat, apatis	Kenaikan serum kreatinin	–
Ny. B	1	Nyeri kepala, halusinasi	Kenaikan serum kreatinin	Azotemia
Tn. J	2	Penurunan kesadaran, kejang	Hipoalbumin	Mual, urin berwarna merah

¹Teridentifikasi sebelum diberikan kemoterapi ifosfamid, ²Teridentifikasi sesudah kemoterapi ifosfamid

AMPA/kainate receptor terbukti memediasi eksitotoksik kematian sel saraf.¹⁶

Terdapat beberapa faktor resiko terjadinya neurotoksisitas yaitu jenis kelamin perempuan, gangguan ginjal atau hati, hipoalbumin, interaksi dengan obat yang meningkatkan metabolisme ifosfamid di hati (contohnya fenobarbital) atau sebelumnya menerima cisplatin.²² Pada sebuah penelitian juga menunjukkan adanya hubungan dengan pemberian *aprepitant*, yang merupakan substrat CYP3A4.¹⁸ Jika dilihat dari kasus diatas, kasus nomor 3 sebelum menjalani kemoterapi

mengalami hipoalbumin. Sebuah penelitian pada pasien yang mengalami manifestasi neuropsikiatri akibat ifosfamid juga menunjukkan lebih dari 50% pasien mengalami hipoalbumin (<3,5 gr/dL).¹²

Tabel 2 merupakan kondisi yang terjadi pada kelima pasien di atas yang diduga mengalami neurotoksisitas akibat ifosfamid.

Jika dilihat pada kelima kasus diatas, hal ini sesuai dengan penelitian-penelitian sebelumnya dimana adanya hipoalbumin dan gangguan fungsi ginjal (ditandai dengan hipokalemia, peningkatan serum

kreatinin dan ureum) bahkan jenis kelamin wanita merupakan faktor penting yang berhubungan dengan neurotoksisitas ifosfamid. Beberapa penelitian mengatakan bahwa toksistas ini bersifat *reversible*, demikian juga dengan pasien kasus pertama yang membaik setelah 24 jam, dan kasus kedua yang membaik setelah 5 hari, namun pemberian terapi spesifik tetap direkomendasikan pada NCI stadium III atau IV.²² Pemberian biru metilen dapat meningkatkan keberhasilan terapi.^{2,14,22} Diketahui bahwa mekanisme biru metilen ini salah satunya adalah melalui penghambatan enzim amin oksidase hepatik dan ekstrahepatik sehingga pembentukan CAA akan menurun.¹

SIMPULAN

Gangguan neuropsikiatri paska kemoterapi ifosfamid dapat disebabkan oleh neurotoksisitas pada SSP dimana hasil metabolit dari ifosfamid yaitu kloroasetaldehid yang menyebabkan kerusakan neuron di otak secara langsung maupun tidak langsung. Faktor resiko terjadinya neurotoksisitas yang teridentifikasi pada laporan kasus ini yaitu gangguan fungsi ginjal dan hipoalbumin. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memastikan bahwa gejala neuropsikiatri yang muncul adalah murni karena ifosfamid, misalnya dengan melakukan pengukuran kadar obat di dalam darah.

DAFTAR PUSTAKA

- Ajithkumar T, Parkinson C, Shamshad F, Murray P. Ifosfamide encephalopathy. *Clin Oncol*. March 2007; 19 (2): 108-14.
- Al-Momen A, Farhan S, Anjum FA, Aleem A. Delayed ifosfamid-induced encephalopathy: a case report. *J Appl Hematol*. December 2010; IP:112.215.242.62.
- Brade WP, Herdrich K, Varini M. Ifosfamid pharmacology, safety and therapeutic potential. *Cancer Treat Rev*. 1985; 12, 1-47.
- Cancer care [Internet]. Cancer care chemotherapy. Cancer care; 2016 [cited 2019, February 19]. Available from: file:///G:/2016-0823_cancercare_chemotherapy_booklet2.pdf.
- Chatton JY, Idle JR, Vagbo CB, Magistretti PJ. Insights into the mechanisms of ifosfamid encephalopathy: drug metabolites have agonistic effects on alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA)/kainate receptors and induce cellular acidification in mouse cortical neurons. *J Pharmaco Exp Ther*. December 2001; 299, 1161-1168.
- Cheung MCM, Jones RL, Judson I. Acute liver toxicity with ifosfamide in the treatment of sarcoma: a case report. *JMCR*. May 2011; 5:180.
- Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitiello C, Aseyev O, Lenihan D, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management. *Ca Cancer J Clin*. 2016; 66:309-325.
- Dringen R. Metabolism and functions of glutathione in brain. *Prog Neurobiol*. December 2000; 62:649-671.
- Leporini C, De Sarro G, Russo E. Adherence to therapy and adverse drug reactions: is there a link?. *Expert Opin Drug Saf*. 2014; 13 (suppl 1): S41-S55.
- Lerch S, Kupfer A, Lauterburg BH. Cerebral formation in situ of S-carboxymethylcysteine after ifosfamide administration to mice: a further clue to the mechanism of ifosfamide encephalopathy. *Toxicol Lett*. March 2006; (3): 188-94.
- Ling-Gong Q, Fen-Ma, Chai Y. A case of ifosfamide encephalopathy and its literature review. *Med Case Rep*. July 2018; 3:82.
- Mashhadi M, Khosravi A. Neuropsychiatric toxicity of Ifosfamid in patients admitted for chemotherapy. *IJHOSCR*. January 2010; 4(1): 19-2.
- McVay JL, Wood AM. Suspected ifosfamid-induced neurotoxicity. *Pharmacother*. 1999; 19:1450e1455.
- Pelgrims J, De Vos F, Van den Brande J, Schrijvers D, Prove A, Vermorken JB. Methylene blue in the treatment and prevention of ifosfamide-induced encephalopathy: report of 12 cases and a review of the literature. *BJOC*. January 2000; 82(2), 291-294.
- Rooseboom M, Commandeur, JN, Vermeulen NP. Enzyme catalyzed activation of anticancer prodrugs. *Pharmacol Rev*. March 2004; 56:53-102.
- Sattler R, Tymianski M. Molecular mechanism of glutamate receptor-mediated excitotoxic neuronal cell death. *Mol Neurobiol*. August-December 2001; 24(1-3):107-29.
- Sejourne A, Noal S, Boone M, Bihan C, Sassi M, Andrejak M, et al. Two cases of fatal encephalopathy related to ifosfamide: an adverse role of aprepitant?. *Case Rep Oncol*. September 2014; 7:669-672.
- Shadle CR, Lee Y, Majumdar AK, Petty KJ, Gargano C, Bradstreet TE, et al. Evaluation of potential inductive effects of aprepitant on cytochrome P450 3A4 and 2C9 activity. *J Clin Pharmacol*. March 2004; 44:215-223.
- Shin YJ, Kim JY, Moon JW, You RM, Park JY, Nam JH. Fatal ifosfamide metabolic encephalopathy in patient with recurrent epithelial ovarian cancer: report two case. *Cancer Res Treat*. December 2011; 43(4):260-263.
- Sweiss KI, Beri R, Shord SS. Encephalopathy after high-dose ifosfamide: a retrospective cohort study and review of the literature. *Drug Saf*. November 2008; 11, 989-996.
- Takamoto S, Sakura N, Namera A, Yashiki M. Monitoring of urinary acrolein concentration in patients receiving cyclophosphamide and ifosfamide. *J Chromatography B*. March 2004; 804:59-63.
- Vakiti A, Pilla R, Moustafa MA. Ifosfamid-induced metabolic encephalopathy in 2 patients with cutaneous t-cell lymphoma successfully treated with methylene blue. *JIMHICR*. June 2018; Volume 6: 1-4.
- Zhang J, Tian Q, Zhou S. Clinical pharmacology of cyclophosphamide and ifosfamid. *Curr Drug Ther*. January 2006; 1, 55-84.



Case Report

A malignant melanoma of the penile : A very rare case report and literature review

Yanuar Hendra Wijaya¹, Nanda Daniswara², Ardy Santosa²,
Mohamad Adi Soedarso², Eriawan Agung Nugroho², Sofyan Rais Addin²

¹Department of General Surgery, Dr Kariadi General Hospital, Medical Faculty Diponegoro University, Semarang Indonesia

²Department of Urology, Department of Surgery, Dr Kariadi General Hospital, Medical Faculty Diponegoro University,
Semarang Indonesia

Abstract

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i1.576>

Accepted: 25th February 2019

Approved: 20th April 2020

Author Affiliation:

Department of General Surgery,
Faculty of Medicine Diponegoro University/
Dr. Kariadi Hospital

Author Correspondence:

Yanuar Hendra Wijaya
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Central Java, 50244,
Indonesia

Email Address:

yanuar_h_wijaya@yahoo.co.id

Background : Malignant melanoma of the penis is very rare, accounting for approximately 1.4% of all primary penile carcinomas. With a small prevalence of penile melanoma, there is lack of data about quality of the therapy. The primary treatment of melanoma of the penile is surgical, although there is a lack of consensus regarding the extent of treatment that is indicated.

Case Report : A 60-year-old Caucasian man came to Division of Urology, Department of Surgery, Dr. Kariadi General Hospital Semarang with chief complaint painless and fast growing lesions on his penile. His general condition was fine, and has a normal vital signs. On the physical examination of penile region, there were found lesions on the ventral of the glans and penile foreskin and covered with blood and pus, with bilateral inguinal lymph nodes and lung metastasis from Multi Slice Computed Tomography. We already performed partial penectomy and bilateral inguinal lymph nodes dissection with histopathological results a malignant melanoma Clark IV. The final stage of penile melanoma was pT2N1M1. We follow-up the patient until 1 year after procedure, and there wasn't any recurrence.

Conclusion : Malignant melanoma of the penis is rare. Penile melanoma is highly treatable with surgical excision in its early stages because of resistant to both chemotherapy and radiotherapy. Delay in diagnosed and surgical treatment can lead to an adverse prognosis. The anamnesis, physical examination, and imaging studies must be done appropriately to improve the survival.

Keywords : partial penectomy, malignant melanoma, inguinal lymph node

INTRODUCTION

Malignant melanoma of the penis is very rare, accounting for approximately 1.4% of all primary penile carcinomas. The mean age of patients is 52.9.¹ While it is highly treatable in its early stages, delay in seeking medical treatment has resulted in initial presentation with large tumor obscuring precursor lesions and has also contributed to the generally high stage and correspondingly poor survival rates.²

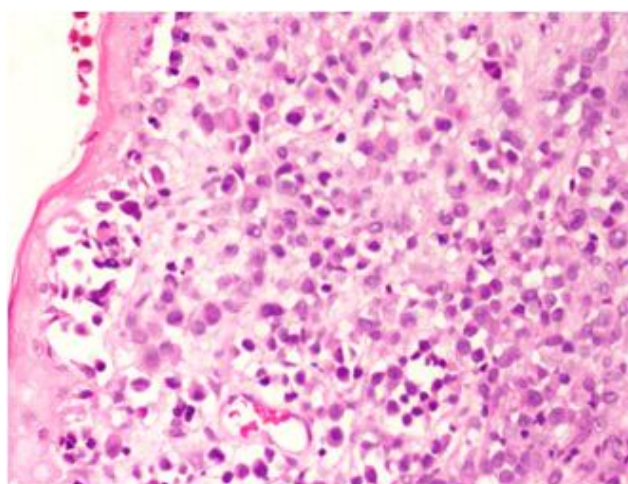
With a small prevalence of penile melanoma, there is lack of data about quality of the therapy. The primary treatment of melanoma of the penile is surgical, although there is a lack of consensus regarding the extent of treatment that is indicated.³ This case report presents a case of melanoma of the glans and foreskin penis with bilateral inguinal lymph node metastases.

CASE PRESENTATION

A 60-year-old Caucasian man came to Division of Urology, Department of Surgery Dr. Kariadi Hospital Semarang with chief complaint lesions on his penile. The lesions presented with dark-brown to black pigmented macula on the ventral of glans and foreskin from 2 years ago. The lesions are painless and in recent two months grew rapidly and also easy to bleed.

The patient never had severe illness before, no congenital disease, no allergic history, and no history of routine medication. There was no voiding disorder, no history of trauma on penile, no history of changing sexual partners, and no history of previous surgery. He was circumcised at the age of 10 years old. He work as a farmer and had lack of socio-economic level.

Physical examination revealed a 60-year-old man with body weight 58kg, height 168cm, general appearance looks well, and there was no changes in physical activities. His *Glasgow Coma Scale* was E4M6V5 = 15, with blood pressure 120/80 mmHg, pulse rate 86x/min (regular, volume and tone were enough), respiration rate 20x/min (regular, deep of breath normal, no retraction), temperature 36,7°C, and pain score 1–2 *Visual Analogue Scale* (VAS). There was no anemic on both conjunctivas, isochoric pupil with diameter 3mm/3mm and positive reflex pupil. Chest examination revealed symmetrical chest expansion, normal breath sound without wheezing or rhonchi, normal heart sound, neither murmur nor gallop. No abnormality found in the abdominal examination. On the penile examination, there were lesions on the ventral of the glans and penile foreskin and covered with blood and pus. There is no abnormality in the scrotum and perineum. There is no enlargement on the regional lymph node. Motoric and sensory status in both lower limbs were normal, no cold acral and *Capillary Refill Time* < 2". And there wasn't any edema on the lower limb.



Laboratory findings showed Hemoglobin 14.4 gr%, Hematocrit 42.7%, Leucocyte 4.560 mmc, thrombocyte 254.000 mmc, blood glucose 168 mg/dL, Urea 24 mg/dL, Creatinine 1.0 mg/ dL, Sodium 138mmol/mL, Potassium 4,3 mmol/ L, Chloride 101 mmol/ dL, PPT 10.1 (controlled : 10.8), APTT 34.0 (controlled : 32.3). No radiological examination was performed at the first meeting. The patient was hospitalized to perform biopsy and the sample sent to pathology anatomy department. Two weeks after biopsy procedure, the result of histopathological examination was a squamous cell carcinoma. And he planned to get partial penectomy. He got partial penectomy on October 31st 2017. And the amputated penile sent to pathology anatomy department to Immunohistochemistry (IHC) examination. The IHC examination showed that there was a malignant melanoma Clark IV. After that, the patient had routinely controls to urology department.

On February 2018, the patient felt there were multiple lumps on bilateral groins. He came back to urology department to check that. The doctor suggest the patient to get abdominal MSCT with contrast. The thorax and abdominal MSCT showed there were bilateral inguinal lymph nodes, a metastatic nodule on left lung, and also multiple simple cysts on both kidneys. The doctor decided to perform bilateral inguinal lymph nodes dissection and sent the tumors to the pathology department with histopathology results malignant melanoma. The patient refused the therapy for the lung metastasis but he was willing to have routine check-up.

The final stage of penile melanoma was pT2N1M1. After a year follow-up, the patient still alive, can do daily normal activities, without any recurrence and keep regular control to urology department to check the progression of the disease.

DISCUSSION

Over recent decades, melanoma has emerged as a formidable public health challenge. Steadily increasing incidence rates, accompanied by disturbing trends in melanoma mortality, have sparked a heightened commitment to early detection and prevention.⁴ Penile cancer is uncommon in the developed world¹ and a rare neoplasm most common in men aged 50–70 years old.⁵ While it is highly treatable in its early stages, treatment usually confers significant physical and psychological consequences.⁵ The most common site for penile cancer is the glans, which accounts for 48% of diagnoses, followed by prepuce (21%), glans and prepuce (9%), coronal sulcus (6%) and uncommonly the shaft (<2%).¹⁰ Approximately 95% of penile cancers are of squamous epithelial origin and include in situ and invasive squamous cell carcinoma (SCC). Other less common tumors of the penis include melanoma, extramammary Paget's disease (EMPD), basal cell carcinoma (BCC), and soft tissue sarcomas.¹

Penile cancer accounts for 0.4–0.6% of malignant diagnoses in the USA and Europe, and is responsible for 0.1% of cancer deaths. Countries that suffer from economic disparity or have low rates of circumcision such as Brazil, India and African nations, have the highest reported incidence with rates as high as 6% of malignant neoplasms. Conversely, countries with robust medical systems and religious practices leading to high rates of circumcision, report the lowest incidence at 0.1 in 100,000.⁵ The risk factors for the occurrences of penile carcinoma such as lack of circumcision, phimosis, poor genital hygiene, low socioeconomic status, never married/divorced, Ultraviolet-A (UVA) phototherapy, Human Papilloma Virus (HPV) infection, HIV/immune compromise, lichen sclerosis, obesity, smoking, and erythroplasia or queyrat/bowen's disease.⁵ The protective factor are Circumcision (neonatal), Public health advancements (improved hygiene), HPV

vaccination, Genital shielding in UVA therapy.

Malignant melanoma of the penis is rare, accounting for approximately 1.4% of all primary penile carcinomas and 0.1% to 0.2% of all extraocular melanomas. The mean age of patients is 52.9.¹ Primary tumor sites include the penis, scrotum, and urethra. Scrotal and urethral tumors are even less frequent.⁶ Melanoma originates from epidermal or mucosal melanocytes. Most patients present with advanced disease. Inguinal node metastases are common (43–62% of cases at presentation).⁶

Penile melanomas typically present as a blue-black or reddish brown pigmented papule, plaque, or ulceration on the glans penis. It occurs on the prepuce less frequently. Diagnosis is made by histologic examination of biopsy specimens, which demonstrate atypical junctional cell activity with displacement of pigmented cells into the dermis.⁷ Penile melanoma can be clinically staged, with stage I referring to local disease, stage II to regional lymph node involvement, and stage III to distant metastasis. The pathologic staging is the same as for all other melanomas published by the 2009 American Joint Committee on Cancer.¹

While it is highly treatable in its early stages, delay in seeking medical treatment has resulted in initial presentation with large tumor obscuring precursor lesions and has also contributed to the generally high stage and correspondingly poor survival rates.²

In this case, we diagnosed penile melanoma from the IHC examination as a result from the amputated penises. There are many procedure to treatment the penile carcinoma such as laser therapy, moh's micrographic surgery, glans resurfacing, glansectomy, partial penectomy. But, they are only retrospective case series for these treatments. The results have been reported heterogeneously so that the database for assessment is of limited quality. We consider doing partial amputation because it is in accordance with the European Association of Urology (EAU) guideline (Level of Evidence 1), handling penile cancer lesion is to remove the tumor completely, while preserving as much of the penis as possible without compromising radicalism. Local recurrence has little effect on long-term survival so that organ preservation strategies can be used. However, penile preservation appears to be superior in functional and cosmetic outcomes. However, there are no randomized studies comparing organ-preserving and ablative treatment strategies, only retrospective studies with a level of evidence of 3 or less.⁷ Based on EAU-guidelines, patients with partial penectomy obtained from 0-27% of patients dying of penile cancer, with local recurrence rates ranging from 4-50% of patients and an the 5-year survival rate reported ranging from 59-89%.⁸

Bechara, *et al.* (2013) explained that Local excision or partial penile amputation, with appropriate safety margin, can be effective in the control of stages T1 and T2

penile melanomas. Yet patients who had clinically proven metastases died despite surgical procedures and chemotherapy. Although it is an aggressive disease is likely to be cured when in the early stages (Level of Evidence 4).⁹

Jabiles, *et al.* (2018) mentioned that patients with penile melanoma who underwent a wide local excision procedure had a higher survival rate. Nonetheless, many reports describe the prognosis for patients with melanoma of the penis as poor, probably because of delays in diagnosis and the presence of suspicious inguino-cruroladenopathy indicative of advanced disease (Level of evidence 4).¹⁰

In this case, we didn't do radiotherapy and chemotherapy. That was because radiotherapy in melanoma malignant was generally considered as a palliative treatment option indicated only for advanced cases or disseminated disease. The primary goal of palliative radiotherapy was to reduce signs and symptoms related to the disease and improve quality of patients' life. Palliative radiotherapy was to be introduced whenever surgery was not possible (i.e. technically unresectable tumors, poor general condition of the patient) or was deemed ineffective (i.e. multiple metastases, particularly when occurring in different organs).¹¹ Furthermore, melanoma is considered a chemotherapy-resistant tumor, but in fact several chemotherapeutic agents show single-agent activity at the level of 10% to 15%. Several combination chemotherapy regimens have been tested, but no survival benefit has been demonstrated.¹² As well as radiotherapy, chemotherapy was considered as palliative therapy in melanoma malignant.¹³

Four months after the partial penectomy procedure, the patient return to the urology department with chief complaint appearing lumps on both groins region. The doctor plans to do thorax and abdominal MSCT to provide information about the pelvic nodal status.⁸ Based on thorax and abdominal MSCT examination, the doctor decided to do a bilateral inguinal lymph nodes dissection to remove the lumps. In accordance with EAU-guidelines, radical inguinal lymphadenectomy carries significant morbidity due to lymph drainage disorders from the legs and healing wounds are often problematic. Although, radical inguinal lymphadenectomy has a morbidity of about 25%, it can save lives and should not be misused for fear of associated morbidity.⁸

Velu, *et al.* (2013) recommended to perform radical metastasectomy for pulmonary metastases early, for patients who had solitary or a minimal number of pulmonary metastases without extra-thoracic involvement. Or also could get minimally invasive approaches to pulmonary metastasectomy which allowed for reduced morbidity and shorter hospital stays, greatly improving the experience of patients with

metastatic melanoma.¹⁴ But, the patient refused to take the procedure on the nodules in his lungs.

After 3 days of postoperative monitoring, patients were stable and allowed to discharge and must do routine controls. EAU-guideline recommends to follow-up of the amputated penis every 3 months in years 1-2 and every 1 year in years 3-5 with a regular physician or self-examination and the follow-up for the inguinal lymph nodes every 3 months in years 1-2 and every 6 months in years 3-5 with a regular physician or self-examination, and Ultrasound with FNAC optional, CT/MRI optional.⁸

The prognosis for patients with penile melanoma is clearly dependent on stage of the primary tumor and the presence or absence of inguinal metastases.⁷ Van Geel, *et al.* (2007) showed that the overall 2 and 5-year survival rates of penile melanoma were 63% and 31%, respectively. All patients with nodal and/or distant metastases at presentation died within 2 years. Presence of ulceration, tumor depth of 3.5 mm or more, and tumor diameter greater than 15 mm had a significantly adverse effect on prognosis.¹⁵ Jabiles, *et al.* (2017) took the longest follow-up of around 221 days and until the end of the study, the patient was still alive.¹⁰

CONCLUSION

Malignant melanoma of the penis is rare. Penile melanoma is highly treatable with surgical excision in its early stages because of resistant to both chemotherapy and radiotherapy. Delay in diagnosed and surgical treatment can lead to an adverse prognosis. The anamnesis, physical examination, and imaging studies must be done appropriately to improve the survival.

REFERENCES

1. Brady KL, Mercurio MG, Brown MD. Malignant Tumors of the Penis. *Dermatol Surg.* 2013; 39: p527-547.
2. Petersen RO, Sesterhenn IA, David CJ. *Urologic Pathology*; 3rd edition. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer Health; 2009. p573-90.
3. Maruyama Y, Sadahira T, Mitsui Y, Wada K, Tanimoto R, Kobayashi Y, *et al.* Red nodular melanoma of the penile foreskin: A case report and literature review. *MolClinOncol.* 2018; 9: p449-52.
4. Koh KH, Geller AC. The public health future of melanoma control. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65: S3-5.
5. Douglawi A, Masterson TA. Updates on the epidemiology and risk factors for penile cancer. *TranslAndrol Urol.* 2017; 6(5): p785-90.
6. Parker DC. Malignant Dermatologic Disease of the Male Genitalia [Internet]. *Medscape.* 2018 [cited January 11st 2019]. Available from : <https://emedicine.medscape.com/article/454810-overview#a7>
7. Pettaway CA, Crook JM, Pagliaro LC. Tumors of the Penis. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*; 11th edition. Philadelphia : Elsevier, Inc; 37: p846-78.
8. Hakenberg OW, Compérat E, Minhas S, Necchi A, Protzel C,

- Watkin N. Guidelines on Penile Cancer. European Association of Urology. 2014 [cited January 11st 2019]. Available from : <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Penile-Cancer-2015-v2.pdf>
9. Bechara GR, Schwindt ABDS, Ornellas AA, da Silva DEA, Lott FM, de Campos FS. Penile primary melanoma: analysis of 6 patients treated at Brazilian national cancer institute in the last eight years. *IntBrazJ Urol.* 2013;39: p823–31.
 10. Jabiles AG, Del Mar EY, Perez GAD, Vera FQ, Montoya LM, Deza CMM. Penile melanoma: a 20-Year analysis of six patients at the National Cancer Institute of Peru, Lima. *Ecancermedalscience.* 2017;11: p731.
 11. Strojan P. Role of radiotherapy in melanoma management. *RadiolOncol.* 2010;44(1): p1–12.
 12. Yang AS, Champman PB. The History and Future of Chemotherapy for Melanoma. *HematolOncolClin North Am.* 2009;23(3): p583–x.
 13. Wilson MA, Schuchter LM. Chemotherapy for Melanoma. *Cancer Treat Res.* 2016;167: p209–29.
 14. Velu PP, Cao C, Yan TD. Current surgical management of melanoma metastases to the lung. *J Thorac Dis.* 2013;5(S3):S274–S276.
 15. Van Geel AN, den Bakker MA, Kirkels W, Horenblas S, Kroon BBR, de Wilt JHW, *et al.* Prognosis of Primary Mucosal Penile Melanoma : A Series of 19 Dutch Patients and 47 Patients from the Literature. *Urology.* 2007;70(1): p143–7.



Case Report

Niemann–Pick disease type A: a case report

Erna Mirani¹, Rina Pratiwi¹, Nyoman Suci Widyastiti²,
Liana Ekowati³, Maria Mexitalia¹

¹Departement of Pediatrics Faculty of Medicine Diponegoro University/ Dr. Kariadi Hospital

²Departement of Clinical Pathology Faculty of Medicine Diponegoro University/ Dr. Kariadi Hospital

³Departement of Ophthalmology Faculty of Medicine Diponegoro University/ Dr. Kariadi Hospital

Abstract

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i1.577>

Accepted: 03rd April 2019

Approved: 16th April 2020

Author Affiliation:

Department of Pediatrics,
Faculty of Medicine Diponegoro University/
Dr. Kariadi Hospital

Author Correspondence:

Erna Mirani
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Central Java, 50244,
Indonesia

Email Address:

ernamira0310@gmail.com

Background : Niemann–Pick disease (NPD) types A result from the deficient activity of sphingomyelinase. NPD type A is characterized by early-onset, progressive neurodegenerative course; systemic disease manifestations, including massive hepatosplenomegaly, interstitial lung disease, and cherry–red macula; and death in early childhood. The objectives of this reports was to enhance the recognition of health care providers about the potential undiagnosed NPD because nonspecific clinical manifestation.

Case presentation : A 18-months-oldboy was admitted to Dr. Kariadi Hospital with enlarged abdomen since seventh month old with failure to thrive. He also showed progressive loss of neurologic function, microcephaly with open major fontanelle, recurrent pulmonary and systemic infection. Physical examination revealed facial dysmorphic, milestone regression, under–nutrition, crackles in both lungs, hepatosplenomegaly with petechial in extremities and floppy infants. Laboratory investigations showed anemia (9.4 g/dL) and thrombocytopenia (73.000/mm³). The lactate dehydrogenase (482 U/L) and alkaline phosphatase (159, 03 IU/L) were higher than normal. Abdominal ultrasound revealed hepatomegaly with normal parenchyma and splenomegaly without nodule. Skeletal survey revealed Erlenmeyer flask deformity. Foam cell are detected in bone marrow puncture. Retcamexamination showed cherry red spot at the macula. Bera revealed auditory neuropathy. The enzyme activity showed normal β Glucosidase (5.55 uM/hr) and chitotriosidase (105,8nmol/ml) but low sphingomyelinases activity (0.30 uM/hr) which confirmed the diagnosis of NPD.

Discussion : Niemann–Pick disease (NPD) types A result from the deficient activity of sphingomyelinase. NPD type A is characterized by early-onset, progressive neurodegenerative course; systemic disease manifestations, including massive hepatosplenomegaly, interstitial lung disease, and cherry-red macula; and death in early childhood. Type A is very rare and a severe infantile form with neurologic degeneration resulting in death usually by 3 years of age. No treatment available for type A and It's a rare disease in Indonesia.

Conclusion : These investigations were able to diagnose this child as a NPD-Type A. Patient was closely monitored and symptomatic treatment was provided.

Keywords : Niemann–Pick disease type A, hepatosplenomegaly, failure to thrive

INTRODUCTION

Niemann–Pick Disease is an autosomal recessive disorder of infancy, characterized by failure to thrive, hepatosplenomegaly and neurodegenerative changes. It is caused by inherited deficiency of an enzyme, acid sphingomyelinase. It leads to deposition of sphingomyelin and cholesterol within the lysosome of reticuloendothelial cells of various organs. There are increased levels of sphingomyelin and cholesterol in bone marrow, liver, spleen and brain and the enzyme defect is sphingomyelinase deficiency. Failure to cleave phosphocholine from sphingomyelin results in the storage of sphingomyelin. It is classified into two major entities.^{1,2,5}

- Acid sphingomyelinase deficient Niemann-Pick Disease which result from mutations in SMPD1 gene and it includes type A and type B, The incidence of type A and B in general population is estimated to be 1 in 250,000
- Niemann–Pick Disease type C and type D result from mutations in NPC1 and NPC2 gene with the estimates that of type C is 1 in 150,000.³

This disease begins at 3–4 months of age with feeding difficulties and failure to thrive. Neurologic function is gradually deteriorated and ultimately development is globally retarded. The diagnosis is based on hepatosplenomegaly, mental retardation, and foam cells in the bone marrow, cherry red spot on the macula and sphingomyelinase deficiency in white blood cells, cultured fibroblast and other tissues as well. NPD type A is more common in Ashkenazi Jewish population with estimated incidence of 1 in 40,000 and the carrier frequency among this population is 1 in 90. Both sex is affected equally, A review of English medical literature shows that 1,200 cases of NPA and NPB worldwide have been reported with the majority being Type B or an intermediate form.⁴

CASE REPORT

A-18 months-old-boy was admitted to Kariadi Hospital with Abdomen enlarged and failure to thrive. Abdomen enlarged since seventh month, his body weight difficult to increase, he also showed progressive loss of neurologic function and repetitive pulmonary and systemic infection. Head Circumference: 43 cm, body Weight: 5,8 kg and Height: 69 cm were below 3rd centile NCHS standard. He was conscious with noticeable pallor, physical examination revealed facial dysmorphic, milestone regression and under-nutrition. The large fontanels still open with 6 x 9 cm and microcephaly.

Crackles were audible in both lungs, hepatosplenomegaly were added characteristic features. Liver was enlarged 8 cm below costal margin, it was firm, smooth and non-tender. Spleen was enlarged schuffner



Figure 1. Clinical photograph of patient showing hepatosplenomegaly

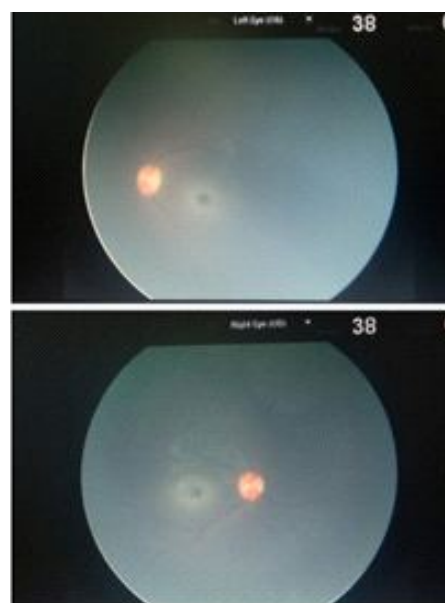


Figure 2. Fundusoscopic finding revealed macular cherry red spot

grade 5 and petechial in extremities, he could not hold his head upright during arm traction, muscle tone decreased continuously to a degree of a floppy infant. A Complete blood count showed a hemoglobin concentration of 9.4 g/dL, a white blood cell count of 4800/mm³ with a normal differential count and a platelet count of 73.000/mm³. The lactate dehydrogenase 482 U/L, and alkaline phosphatase 159, 03 IU/L which is higher than normal. The enzyme activity showed β -Glucosidase 5,55 (> 1,8 uM/hr) chitotriosidase 105,8 (<109.9 nmol/ml) in normal level but Sphingomyelinase : 0,30 (>0,5) low sphingomyelinases activity. Abdominal ultrasound revealed hepatomegaly with normal parenchyma and

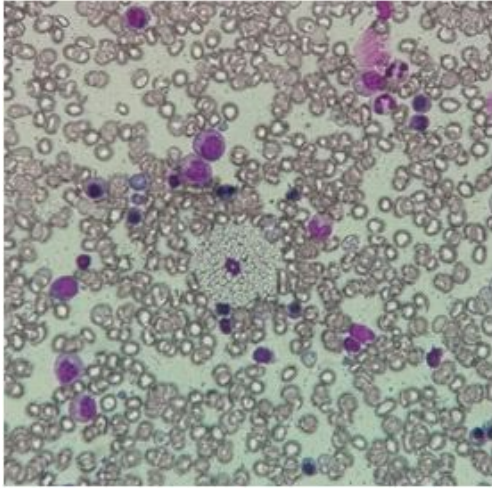


Figure 3. Bone marrow aspiration : showing foamy histiocyte

splenomegaly without nodule. X-ray chest showed retinogranular spots on perihillerdextra, sinistra and paracardialdextra. Skeletal survey revealed Erlenmeyer flask deformity. Foam cells are detected in bone marrow puncture. Retcam examination showed cherry red spot at the macula. Bera revealed auditory neuropathy. The enzyme activity showed normal β -Glucosidase (5.55 uM/hr) and chitotriosidase (105.8nmol/ml) but low sphingomyelinase activity (0.30 uM/hr) which confirmed the diagnosis of NPD.

DISCUSSION

Niemann Pick Disease is an autosomal recessive disease associated with hepatosplenomegaly, variable neurologic deficits, and the storage of sphingomyelin and other lipids, due to decreased activity of acid sphingomyelinase and other lipids. The name Niemann–Pick is derived from two German pediatricians - Albert Niemann, who first identified the Type A in 1914, and Ludwick Pick, who first identified the Type B in 1927. Both forms of NPD are caused by the deficient activity of the enzyme acid sphingomyelinase (ASM) leading to the accumulation of sphingomyelin in the monocytes, reticulo endothelial system and in type A even in the central nervous system. In 1994, Weisz *et al* subdivided on the basis of biochemical and molecular criteria into two separate classes I & II. This categorization is based in part upon the discovery of genes for acid sphingomyelinase, deficient in types A and B and for the NPC1 (Niemann–Pick C1) protein, which is deficient in types C and D, type D is an allelic variant of type C.^{3,4} The types are subdivided further according to age onset and severity to acute (A), sub-acute (S) and chronic. Type A is the acute neuronopathic form and is the most common type NPD, the clinical spectrum of this disorder ranges from the infantile, neurological form that results in death

by 3 years of age (type A NPD). Macular cherry red spots can be seen on funduscopic examination in approximately 50% percent of patients. Large lipid laden foamy cells are seen in the reticuloendothelial system of the spleen, bone marrow, lymph nodes, blood vessel, Schwann cell in peripheral nerves, CNS and retinal cells. Type A is caused by mutation in the acid sphingomyelinase gene on chromosome 11p15, which results in no residual acid sphingomyelinase activity and subsequent lysosomal accumulation of sphingomyelin.^{1,2,6,7}

Type B is a chronic non-neurological form (type B NPD), it is characterized by the onset of splenomegaly during infancy or childhood and has a good prognosis because that is compatible with survival into adulthood. A review of English medical literature shows that 1,200 cases of NPA and NPB worldwide have been reported with the majority being Type B or an intermediate form. Cause of this type of deficiency in sphingomyelinase is mutation in the SMPD gene. Thus patients present with progressive lung disease, hepatosplenomegaly, short stature and pancytopenia. Niemann Pick Disease type A is usually fatal. It leads to severe neurological symptoms, hepatosplenomegaly and cherry red spot in eye. In later stages, spasticity and rigidity may be seen.^{1,2,6,7} (Level of Evidence 4)

Classically Niemann–Pick Disease is classified into four subtypes:

1. Niemann Pick Disease type A: classic infantile
2. Niemann Pick Disease type B: visceral
3. Niemann Pick Disease type C: subacute / juvenile
4. Niemann Pick Disease type D: Nova Scotia

Some intermediate forms are also there, type E patients are adults with moderate hepatosplenomegaly and some increase in sphingomyelin in the liver, spleen, and bone marrow. Type F for a form characterized in 2 patients by childhood onset of splenomegaly, lack of neurologic involvement, diminished sphingomyelinase activity, and thermolabile enzyme. Niemann–Pick disease types E and F have not been well-characterized.^{1,2,6,7} (Level of Evidence 4)

Diagnosis of Niemann Pick Disease is by clinical picture, liver biopsy and histopathology finding of Niemann–Pick cells on bone marrow examination. Diagnosis is confirmed by measurement of sphingomyelinase enzyme on cultured fibroblasts. No specific treatment is known for type A, but symptoms are treated. In Type–B the cholesterol level is kept in limit. For Type–C treatment with 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin has shown some good results. Prognosis is very bad in type A (85% die before 18 months). Type B children live comparatively longer but require supplemental oxygen due to lung impairment. Genetic counselling and genetic testing is recommended for families who may be carriers of Niemann Pick.^{1,2,3} (Level of Evidence 4)

This case is thought to be type A as the patient revealed hepatosplenomegaly and neurodevelopmental delay at the age 6 months. As the disease progressed, he showed macular cherry red spot on funduscopy and lipid laden foamy cells on bone marrow biopsy. He also showed progressive loss of neurologic function and repetitive pulmonary and systemic infection. To diagnose the disease, it is important to have a suspicion when encountered with a similar group of symptoms such as hepatosplenomegaly and neurodevelopmental delay, foamy cells bone marrow, or macular cherry red spot. The macular cherry red spot found in 30 to 505 type A or type B NPD other disease can show the cherry red spot are Tay-Sachs disease, Sandof disease, GM1 gangliosidosis, and mucopolidosis. The foamy histiocyte, so called niemann-pick cell can be found in reticuloendothelial system of bone marrow, spleen, liver, lymphnode and nervous system. This cell is round and rather large at 10-90µm in diameter. It has one or two peripheral nuclei with scattered chromatins. The cytoplasm is filled with large lipid droplets which look like mesh or foam, distinguishable from goucher cells which have a wrinkled paper appearance. The vacuoles of niemann-pick cells react strongly positive with Sudan Black B, Pir Red O, Luxol Fast Blue and Acid Fast stain, but negative or weakly positive PAS stain.^{1,2,6,7} (Level of Evidence 4)

Diagnose can be achieved by quantitative analysis of sphingomyelinase in the liver, spleen and kidney, or measuring the acid sphingomyelinase activity level in peripheral leukocyte or culture fibroblast. Prenatal diagnosis can be made by measuring the acid sphingomyelinase activity level in cultured amniocytes or chorionic villi.³ (Level of Evidence 4)

Currently, there is no specific treatment for niemann-pick disease for type A, but symptoms are treated. Splenectomy and bone marrow transplantation have been attempted but had little or no success, the enzyme replacement and gene therapy are in investigation and had shown some effectiveness in mice models, Prognosis is very bad in type A (85% die before

18 months). Type B children live comparatively longer but require supplemental oxygen due to lung impairment. Genetic counselling and genetic testing is recommended for families who maybe carriers of Niemann Pick.^{7,8} (Level of Evidence 4)

CONCLUSION

NPD type A is a fatal disease of infancy. No treatment is available for it. Early diagnosis and management of complications plays a significant role to add extra years to their life. These investigations were able to diagnose this child as a NPD-Type A. Patient was closely monitored and symptomatic treatment was provided.

REFERENCES

1. Tangde A, Pore S, Kulkarni A, Joshi A, Bindu R. Niemann-pick disease type A-a case report. *Int J Res Med Sci* 2018;6:366-9.
2. Mane V, Joshi RT, Mane VP. Niemann pick disease-a case report. *J Evol Medic Dental Sci*. 2012;1(6):955-58.
3. Sutay NR, Choudhary D, Samariya P, Jha S, Gangul S. Niemann-pick disease type B-a case report. *JMSCR*. 2017;5(4):19732-6.
4. Shubhankar M, Sunil KA, Bikash RP, Shantanu KM. Niemann pick disease type A in an Infant: a case report. *SchAcadJ Biosci*. 2014;2(10):728-30.
5. Bari MI, Haque MI, Siddiqui AB, Hossain MA, Alam T. Niemann Pick Disease: A Case Report. *TAJ: J Teachers Association*. 2011;15(1):32-4.
6. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. (NINDS). Niemann Pick Disease Information Page. Available at <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Niemann-Pick-Disease-Information-Page>.
7. Gregory M. Pasteres, Edwin H. Kolodny-lysosomal storage disease. In: Kenneth F. Swaiman, Stephen Ashwal, Donna M. Ferriero editors-Pediatric Neurology: Principle and Practice. 2006;1(4):673677.
8. Liu B, Turley SD, Burns DK, Miller AM, Repa JJ, Dietschy JM. Reversal of defectively lysosomal transport in NPC disease ameliorates liver dysfunction and neurodegeneration in the *pc1-/-* mouse. *Proc Natl Acad Sci*. 2009;106(7):2377-82.
9. Sriram S, Ahmed J, Saminathan S, Annie S, Raj S. Case study on type A Niemann pick disease. 2016;11(4):36-8.



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