

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

Susunan Pengelola Jurnal Ilmiah Patologi Klinik Indonesia
(Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory)
Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia Masa Bakti 2010–2013
(surat keputusan pengurus pusat PDSPATKLIN Nomor 06/PP-PATKLIN/VIII/2011 Tanggal 29 Agustus 2011)

Pelindung:

Ketua Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Ketua:

Prihatini

Wakil Ketua:

Maimun Z. Arthamin

Sekretaris:

Dian Wahyu Utami

Bendahara:

Bastiana Bermawi

Anggota:

Osman D. Sianipar

Penelaah Ahli:

Riadi Wirawan, AAG Sudewa, Rustadi Sosrosumihardjo, Rahayuningsih Dharma

Penyunting Pelaksana:

Yuly Kumalawati, Ida Parwati, FM Yudayana, Krisnowati, Tahono,
Nurhayana Sennang Andi Nanggung, Sidarti Soehita, Purwanto AP, Jusak Nugraha,
Endang Retnowati, Aryati, Maimun Z. Arthamin, Noormartany, M. Yolanda, Probohoesodo

Berlangganan:

3 kali terbit per tahun

Anggota dan anggota muda PDSPATKLIN mulai Tahun 2011 gratis setelah melunasi iuran

Bukan Anggota PDSPATKLIN: Rp 175.000,-/tahun

Uang dikirim ke alamat:

**Bastiana Bermawi dr. SpPK,
Bank Mandiri KCP SBY PDAM
No AC: 142-00-1079020-1**

Alamat Redaksi:

d/a Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Jl. Mayjend. Prof. Dr Moestopo 6–8 Surabaya.
Telp/Fax. (031) 5042113, 085-733220600 E-mail: majalah.ijcp@yahoo.com

Akreditasi No. 66/DIKTI/KEP/2011

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
 MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

Angka Banding Lipid di Infark Miokard (<i>Lipid Ratio in Myocardial Infarction</i>) Liong Boy Kurniawan, Uleng Bahrun, Darmawaty ER	1–5
Efek Sinergis Klorokuin dan N-acetyl Cysteine terhadap Penurunan Parasitemia dan Penurunan Kadar Malondyaldehyde Eritrosit Mencit yang Diinfeksi Plasmodium Berghei (<i>The Synergic Effect of Chloroquine and N-acetyl Cysteine in Decreasing Parasitemia and Erythrocyte Malondyaldehyde Level in Balb/c Mice Infected with Plasmodium Berghei</i>) Agustin Iskandar, Sudjari	6–11
Albumin Serum dalam Sirosis Hati (<i>Serum Albumin in Liver Cirrhosis</i>) Windu Nafika, Leonita Anniwati, Soehartini	12–15
Asam Hidroksiindolasetik 5 (5-hiaa) Air Kemih di Kanker Kolorektal (<i>Urine 5 Hydroxyindolacetic (5-hiaa) Acid in Colorectal Cancer</i>) Mansyur Arif, Yosep F. Tallulembang, Burhanuddin Bahar, Ibrahim Abd. Samad, Ibrahim Labeda	16–19
Kuman dan Uji Kepekaan Antibiotik di Kaki Diabetik (<i>Microrganisms and Antibiotic Sensitivity Tests of Diabetic Foot</i>) Ari Sutjahjo	20–24
Keluarga Disulfit Protein Isomerase Anggota 4(PDIA4) di Kanker Payudara dengan Metastasis (<i>Protein Disulfide Isomerase Family A Member 4 (PDIA4) in Metastatic Breast Cancer</i>) Stefanus Lembar, Sheella R. Bororing, Lili	25–28
Angka Banding Apo B/apo A-I pada Gejala Koroner Akut (<i>Apo B/apo A-I Ratio in Acute Coronary Syndrome</i>) Sienny Linawaty, Jb. Suparyatmo, Tahono	29–33
Pneumocystis Pneumonia (PCP) pada Penderita HIV dan AIDS dengan Kelainan Paru (<i>Pneumocystis Pneumonia (PCP) in HIV and AIDS Patients with Pulmonary Symptom</i>) R. Heru Prasetyo	34–37
Aktivitas CKMB dan CKMB Masa dalam Gejala Koroner Akut (<i>CKMB Activity and its CKMB Mass as Well as Cardiactropomin-i in Acute Coronary Syndrome</i>) Tonang Dwi Ardyanto, Tahono	38–42
Jumlah Platelet pada Penderita Pre-Eklampsia (<i>Platelet Count in Pre-Eclampsia Patients</i>) M. Arif Muchlis, Suci Aprianti, Hj. Darmawati ER	43–46
Fusi Gen Breakpoint Cluster Region Abelson Kinase (BCR-ABL) dan Uji Hematologis Rutin (<i>Fusion of Gen Breakpoint Cluster Region Abelson Kinase (BCR-ABL) and Routine Haematological Test</i>) Delita Prihatni, Ida Parwati, Rahmat Sumantri, Rully Ma. Roesli, Nurizzatun Nafsi	47–50

TELAAH PUSTAKA

Kelebihan Zat Besi Sekunder Berkaitan dengan Saturasi Transferin dan Feritin

(*Secondary Iron Overload Related with Transferrin Saturation and Ferritin*)

Isabella Valentina, Ninik Sukartini.....

51–58

LAPORAN KASUS

Acquired β -Thalassemia in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)

(*Talasemia- β di Penderita Pengidap Leukemia Limfoblastik Akut (LLA)*)

Maria Christina Shanty Larasati, Mangihut Rumiris, Mia Ratwita Andarsini, I Dewa Gede Ugrasena, Bambang Permono.....

58–63

MANAJEMEN LABORATORIUM

Analisis Beban Kerja di Instalasi Laboratorium

(*Workload Analysis in Laboratory Installation*)

Amiroh Kurniati, Tahono.....

64–69

INFO LABORATORIUM MEDIK TERBARU

70–71

Ucapan terimakasih kepada penyunting Vol 20 No. 1 November 2013

M. Yolanda Probohoesodo, Sidarti Soehita, Endang Retnowati, Nurhayana Sennang AN,
Jusak Nugraha, Riadi Wirawan, Krisnowati

PENELITIAN

ANGKA BANDING LIPID DI INFARK MIOKARD

(*Lipid Ratio in Myocardial Infarction*)

Liong Boy Kurniawan^{1,2}, Uleng Bahrun^{1,2}, Darmawaty ER^{1,3}

ABSTRACT

Lipid profiles are used as the regular tests which performed to predict and evaluate the risk of coronary heart disease. The routine lipid tests include total cholesterol, LDL, HDL and triglyceride level. The total cholesterol/HDL and LDL/HDL ratio are often used as predictors of coronary heart disease. This study was performed to know the lipid level and ratio by comparing the condition in myocardial infarction patients and young adult controls and to observe the percentage of their lipid level and ratio exceeding the recommended optimal value. A retrospective study was performed using secondary data of 73 myocardial infarction patients, whom hospitalized in the Intensive Cardiac Care Unit Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar from June 2010 to July 2011 and 21 healthy young adult as controls. The mean level of the total cholesterol, LDL, HDL, triglyceride, ratio of total cholesterol/HDL and LDL/HDL of myocardial infarction patients are compared with the control subjects were 209.99 ± 51.70 vs 151.42 ± 27.90 mg/dL ($p=0.000$), 141.18 ± 41.92 vs 76.76 ± 20.45 mg/dL ($p=0.000$), 36.96 ± 10.47 vs 47.05 ± 8.24 mg/dL ($p=0.000$), 132.27 ± 65.67 vs 142.14 ± 54.93 mg/dL ($p=0.155$), 5.99 ± 1.71 vs 3.26 ± 0.59 ($p=0.000$) and 4.06 ± 1.45 vs 1.66 ± 0.44 ($p=0.000$), respectively. It was shown that the percentage of myocardial infarction patients with total cholesterol, LDL level, total cholesterol/HDL and LDL/HDL ratio exceeding recommended optimal value were 57.53%, 63.01%, 73.97% and 86.30%, respectively. The level of total cholesterol and LDL, ratio of total cholesterol/HDL and LDL/HDL in myocardial infarction patients were significantly higher, but the HDL level was lower compared to the control subjects. The percentage of myocardial infarction patients with LDL/HDL ratio exceeding recommended optimal value was higher than the other lipid levels and ratio. Therefore, it is concluded that the LDL/HDL ratio is better in predicting coronary heart disease than other routine lipid markers.

Key words: Myocardial infarction, lipid, ratio

ABSTRAK

Pemeriksaan profil lipid merupakan uji yang rutin dilakukan untuk meramalkan dan menilai kebahayaan penyakit jantung koroner. Uji fraksi lipid yang rutin meliputi kadar jumlah keseluruhan kolesterol, LDL, HDL dan trigliserida. Angka banding jumlah keseluruhan kolesterol/HDL dan LDL/HDL juga sering digunakan sebagai peramal penyakit jantung koroner. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui perbandingan kadar dan angka banding lipid di penderita infark miokard dengan pembanding orang dewasa muda sehat serta persentase penderita tersebut dengan kadar dan angka banding lipid yang melebihi nilai terbaik. Penelitian ini merupakan kajian tinjauan ke belakang dengan mengambil data sekunder dari rekam medik 73 penderita infark miokard yang dirawat di *Intensive Cardiac Care Unit* Rumah Sakit dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar pada masa waktu Juli 2010 hingga Juni 2011 dan 21 pembanding orang dewasa muda sehat. Rerata kadar jumlah keseluruhan kolesterol, LDL, HDL, trigliserida, angka banding jumlah keseluruhan kolesterol/HDL dan LDL/HDL penderita infark miokard dibandingkan dengan pembanding berturut-turut $209,99 \pm 51,70$ vs $151,42 \pm 27,90$ mg/dL ($p=0,000$), $141,18 \pm 41,92$ vs $76,76 \pm 20,45$ mg/dL ($p=0,000$), $36,96 \pm 10,47$ vs $47,05 \pm 8,24$ mg/dL ($p=0,000$), $132,27 \pm 65,67$ vs $142,14 \pm 54,93$ mg/dL ($p=0,155$), $5,99 \pm 1,71$ vs $3,26 \pm 0,59$ ($p=0,000$) dan $4,06 \pm 1,45$ vs $1,66 \pm 0,44$ ($p=0,000$). Persentase penderita infark miokard dengan kadar jumlah keseluruhan kolesterol, LDL, angka banding jumlah keseluruhan kolesterol/HDL dan LDL/HDL yang melebihi nilai terbaik berturut-turut 57,53%, 63,01%, 73,97% dan 86,30%. Kadar jumlah keseluruhan kolesterol, LDL, angka banding jumlah keseluruhan kolesterol/HDL dan LDL/HDL secara bermakna lebih tinggi daripada penderita infark miokard. Dalam hal ini kadar HDLnya lebih rendah dibandingkan dengan pembanding orang sehat dewasa muda. Persentase jumlah penderita infark miokard dengan angka banding LDL/HDL yang melebihi nilai terbaik lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang mempunyai kadar dan angka banding lipid lainnya. Para peneliti menyatakan bahwa angka banding LDL/HDL lebih baik dalam meramalkan PJK dibandingkan petanda lipid rutin lainnya.

Kata kunci: Infark miokard, lipid, angka banding

¹ Bagian Patologi Klinik FK UNHAS. E-mail: l_boy_k@yahoo.com

² RSUP. dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar

³ RSUD. Labuang Baji, Makassar

PENDAHULUAN

Pemeriksaan profil lipid merupakan uji yang rutin dilakukan untuk meramalkan dan menilai kebahayaan kejadian penyakit kardiovaskular pada masa yang akan datang. Bagi semua orang dewasa yang berusia 20 tahun atau lebih disarankan untuk memeriksakan fraksi lipid plasma setiap lima (5) tahun yang meliputi: uji kadar jumlah keseluruhan kolesterol, *low-density lipoprotein* (LDL), *high-density lipoprotein* (HDL) dan trigliserida. Peningkatan kadar LDL merupakan penyebab utama penyakit jantung koroner (PJK), sedangkan kadar HDL yang rendah merupakan salah satu faktor kebahayaan tambahan kejadian PJK.¹ Bagi kebanyakan penderita, hipertrigliseridemia sering disertai peningkatan LDL dan kadar HDL yang rendah, tetapi pengurangan kadar trigliserida tidak berhubungan secara langsung dengan pengurangan kebahayaan PJK.²

Di samping kadar jumlah keseluruhan kolesterol, LDL, HDL dan trigliserida, angka banding jumlah keseluruhan kolesterol/HDL dan LDL/HDL juga sering digunakan untuk menilai kebahayaan PJK. Penelitian yang dilakukan Enomoto dkk.³ menunjukkan bahwa angka banding LDL/HDL dapat meramalkan kemajuan ketebalan tunika media dan lapisan dinding dalam (intima) arteri karotis lebih baik dibandingkan dengan HDL maupun LDL saja.³ *The Quebec Cardiovascular Study* telah meneliti dan menemukan bahwa ragam angka banding jumlah keseluruhan kolesterol/HDL berhubungan lebih erat dengan gejala resistensi insulin dibandingkan dengan yang milik LDL/HDL.⁴ Pemeriksaan kadar apolipoprotein (apo) B dan angka banding lipoprotein apo B/apo A-1 merupakan peramal kebahayaan PJK yang paling teliti saat ini. Namun, uji tersebut tidak termasuk pemeriksaan lipid rutin dan biayanya lebih mahal. Sehingga uji profil lipid yang rutin (jumlah keseluruhan kolesterol, LDL, HDL serta trigliserida) lebih banyak digunakan untuk meramalkan PJK.⁵ Telaahan yang dilakukan Fernandez dan Densie⁵ menunjukkan angka banding LDL/HDL merupakan salah satu penilaian bakuan kebahayaan PJK di semua jumlah populasi. Hal tersebut merupakan peramal kebahayaan PJK yang lebih baik daripada LDL saja, serta menggambarkan secara bersama-sama kolesterol yang masuk dan keluar dari tunika intima arteri.⁵

Penimbunan kolesterol khususnya LDL yang akan teroksidasi di tunika intima arteri menyebabkan plak yang menyumbat arteri terbentuk dan dapat menyebabkan PJK maupun infark miokard. Meskipun laporan ke 3 *National Cholesterol Education Program* (NCEP) mengenai penemuan, penilaian dan pengobatan kolesterol yang tinggi bagi orang dewasa (*Adult Treatment Panel III/ATP III*) telah membuat

rujukan profil lipid plasma sebagai peramal PJK. Namun, belum ada profil maupun angka banding lipid yang disarankan lebih baik dalam meramalkan PJK. Pada penelitian ini profil lipid dan angka banding jumlah keseluruhan kolesterol/HDL dan LDL/HDL di penderita yang mengidap infark miokard dinilai dan hasilnya dibandingkan dengan rujukan profil lipid untuk menilai kesesuaian jumlah keseluruhan kolesterol, LDL, HDL, trigliserida, angka bandingnya kolesterol/HDL atau LDL/HDL dengan rujukan profil lipid sebagai peramal PJK. Hasil yang diperoleh diusulkan sebagai saran apakah jumlah keseluruhan kolesterol, LDL, HDL, trigliserida, angka banding kolesterol/HDL atau LDL/HDL yang kemungkinan lebih baik sebagai peramal infark miokard.

METODE

Penelitian ini merupakan kajian tinjauan ke belakang dengan mengambil data sekunder dari rekam medik 73 penderita pengidap infark miokard yang dirawat di *Intensive Cardiac Care Unit* Rumah Sakit dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar pada masa waktu Juli 2010 hingga Juni 2011. Selama masa waktu tersebut sebanyak 146 penderita dirawat dengan diagnosis infark miokard, 73 di antaranya memiliki data profil lipid rutin (jumlah keseluruhan kolesterol, LDL, HDL, trigliserida) yang diperiksakan saat penderita baru masuk di rumah sakit. Patokan diagnosis infark miokard adalah adanya nyeri dada yang khas, peningkatan kadar petanda infark jantung dan perubahan di elektrokardiogram yang menunjukkan adanya penyakit tersebut. Para peneliti membandingkannya dengan kelompok pembanding yang terdiri dari orang dewasa muda sehat sebanyak 21 sampel yang diambil dari data rekam medik pasien yang memeriksakan kesehatan (*medical check-up*). Profil lipid dibandingkan dengan panduan ATP III yang dianggap *borderline high* yaitu kadar jumlah keseluruhan kolesterol >200 mg/dL, LDL >130 mg/dL, low HDL <40 mg/dL, dan angka banding jumlah keseluruhan kolesterol/HDL >5 (rujukan dari *Ontario Association of Medical laboratories*) serta angka banding LDL/HDL $>2,5$. Kadar yang dianggap terbaik berturut-turut adalah jumlah keseluruhan kolesterol <200 mg/dL, LDL <130 mg/dL, HDL >40 mg/dL, angka banding jumlah keseluruhan kolesterol/HDL <5 dan angka banding LDL/HDL $<2,5$.^{1,2,5}

HASIL DAN PEMBAHASAN

Profil umum sampel penelitian penderita infark miokard sebanyak 73 orang adalah berjenis kelamin

laki-laki sebanyak 53 orang dan wanita sebanyak 20 orang, kelompok pembanding yang terdiri dari orang sehat sebanyak 21 orang laki-laki. Data sampel penelitian secara umum ditunjukkan di Tabel 1.

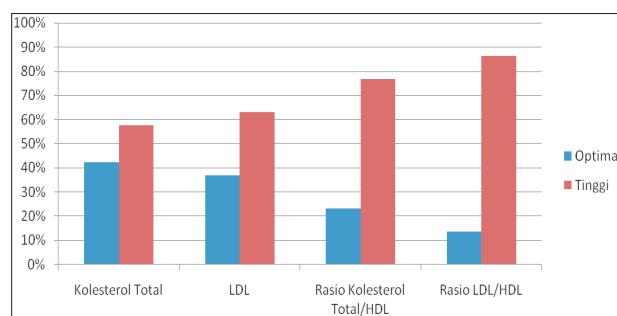
Rerata umur, kadar jumlah keseluruhan kolesterol, LDL, HDL, trigliserida, angka banding jumlah keseluruhan kolesterol/HDL dan LDL/HDL di penderita infark miokard dan kelompok pembanding ditunjukkan di Tabel 2. Terdapat perbedaan rerata: kadar jumlah keseluruhan kolesterol, LDL, HDL, angka banding jumlah keseluruhan kolesterol/HDL dan LDL/HDL di penderita infark miokard dibandingkan dengan kelompok pembanding (uji T), tetapi kadar trigliseridanya tidak berbeda bermakna (uji Mann Whitney).

Perbedaan jumlah sampel penelitian dengan kadar jumlah keseluruhan kolesterol, LDL, angka banding jumlah keseluruhan kolesterol/HDL, angka banding LDL/HDL yang terbaik dan tinggi, serta kadar HDL yang rendah dan terbaik di penderita infark miokard dan kelompok pembanding ditunjukkan di Tabel 3.

Antara jumlah penderita infark miokard terdapat perbedaan yang sangat bermakna kadar jumlah keseluruhan kolesterol, LDL, HDL, angka banding jumlah keseluruhan kolesterol/HDL serta LDL/HDL yang terbaik dibandingkan dengan kelompok pembanding (Uji Chi Square).

Lebih banyak penderita infark miokard yang memiliki kadar jumlah keseluruhan kolesterol, LDL, angka banding jumlah keseluruhan kolesterol/HDL dan LDL/HDL yang tinggi dan HDL yang rendah dibandingkan dengan kelompok pembanding, hampir seluruh penderita kelompok pembanding memiliki kadar dan angka banding kolesterol yang terbaik.

Jumlah persentase penderita infark miokard dengan kadar jumlah keseluruhan kolesterol, LDL, angka banding jumlah keseluruhan kolesterol/HDL dan LDL/HDL yang terbaik dan tinggi ditunjukkan di Gambar 1.



Gambar 1. Persentase penderita infark miokard dengan kadar jumlah keseluruhan kolesterol, LDL, angka banding jumlah keseluruhan kolesterol/HDL dan LDL/HDL yang melebihi nilai terbaik

Tabel 1. Profil umum data sampel penelitian

Variabel	n (%)	Rerata (mean) ± SB (SD)
Penderita infark miokard	73 (77,7)	
Kelompok pembanding	21 (22,3)	
Jenis kelamin		
Laki-laki	74 (78,7)	
Perempuan	20 (21,3)	
Rerata umur (tahun)		49,98±17,89
Rerata jumlah keseluruhan kolesterol(mg/dL)		196,90±53,27
Rerata LDL (mg/dL)		126,79±46,67
Rerata HDL (mg/dL)		39,21±10,83
Rerata trigliserida (mg/dL)		134,48±63,28
Angka banding jumlah keseluruhan kolesterol/HDL		5,38±1,90
Angka banding LDL/HDL		3,50±1,64

Tabel 2. Rerata umur, kadar jumlah keseluruhan kolesterol, LDL, HDL, trigliserida, angka banding jumlah keseluruhan kolesterol/HDL dan LDL/HDL penderita infark miokard serta kelompok pembanding

Variabel	Penderita infark miokard (rerata/mean±SB/SD)	Kelompok pembanding (rerata/mean±SB/SD)	p
Rerata umur (tahun)	57,10±11,91	22,52±1,47	0,000
Rerata jumlah keseluruhan kolesterol (mg/dL)	209,99±51,70	151,42±27,90	0,000
Rerata LDL (mg/dL)	141,18±41,92	76,76±20,45	0,000
Rerata HDL (mg/dL)	36,96±10,47	47,05±8,24	0,000
Rerata trigliserida (mg/dL)	132,27±65,67	142,14±54,93	0,155
Angka banding jumlah keseluruhan kolesterol/HDL	5,99±1,71	3,26±0,59	0,000
Angka banding LDL/HDL	4,06±1,45	1,66±0,44	0,000

Tabel 3. Perbandingan kadar jumlah keseluruhan kolesterol, LDL, HDL, angka banding jumlah keseluruhan kolesterol/HDL dan yang milik LDL/HDL dan mencapai nilai terbaik di sampel infark miokard dan kelompok pembanding

Variabel	Penderita infark miokard (N=73) n (%)	Kelompok pembanding (N=21) n (%)	p
Jumlah keseluruhan kolesterol			0,000
Terbaik (<200 mg/dL)	31 (42,47)	20 (95)	
Tinggi (>200 mg/dL)	42 (57,53)	1 (5)	
Kadar LDL			0,000
Terbaik (<130 mg/dL)	27 (36,99)	21 (100)	
Tinggi (>130 mg/dL)	46 (63,01)	0 (0)	
Kadar HDL			0,000
Rendah (<40 mg/dL)	48 (65,75)	4 (19,05)	
Terbaik (>40 mg/dL)	25 (34,25)	17 (80,95)	
Angka banding jumlah keseluruhan kolesterol/HDL			0,000
Terbaik (<5)	19 (26,03)	21 (100)	
Tinggi (>5)	54 (73,97)	0 (0)	
Angka banding LDL/HDL			0,000
Terbaik (<2,5)	10 (13,70)	21 (100)	
Tinggi (>2,5)	63 (86,30)	0 (0)	

Peningkatan kadar kolesterol merupakan salah satu faktor penyebab aterosklerosis. Beberapa telitian menunjukkan jika kadar jumlah keseluruhan kolesterol dan LDL tinggi, kejadian dan jumlah penyakit jantung koroner (PJK) juga tinggi, sebaliknya peningkatan kadar HDL merupakan faktor perlindungan terjadinya PJK baik secara epidemiologis maupun dengan uji klinis.⁶

Pada penelitian ini ditemukan perbedaan yang sangat bermakna antara profil dan angka banding lipid di penderita infark miokard dibandingkan dengan yang terdapat di kelompok pembanding orang dewasa muda sehat. Rerata kadar jumlah keseluruhan kolesterol, LDL, angka banding jumlah keseluruhan kolesterol/HDL dan LDL/HDL di penderita infark miokard lebih tinggi daripada kelompok pembanding dan kadar HDLnya lebih rendah. Hal ini sejalan dengan teori bahwa atherosklerosis biasanya terjadi mulai sejak usia dasawarsa kedua dan jika proses tersebut berlangsung terus-menerus selama bertahun-tahun akan membentuk ateroma yang dapat menyebabkan iskemik maupun infark miokard. Kadar trigliserida di kedua kelompok tidak berbeda bermakna, dapat disebabkan karena kadar trigliserida sangat dipengaruhi oleh asupan (*intake*) makanan beberapa hari sebelum hingga saat pengujian dilakukan. Telitian ini juga menunjukkan sebagian besar penderita infark miokard memiliki kadar dan angka banding lipid melebihi nilai terbaik yang disarankan dengan kadar HDL sebagai faktor perlindungan di bawah nilai terbaik, menyokong teori kepentingan pengaturan kadar lipid untuk mencegah kejadian infark miokard. Di kelompok pembanding orang dewasa muda yang sehat (dasawarsa kedua) hampir semuanya memiliki kadar dan angka banding lipid dalam batas nilai terbaik penyokong teori

pembentukan arteri (aterogenesis) biasanya baru dimulai pada usia dua puluhan.

Kadar LDL, jumlah keseluruhan kolesterol yang melebihi nilai terbaik dan kadar HDL yang lebih rendah daripada nilai tersebut merupakan faktor kebahayaan kejadian kardiovaskuler dalam 10 tahun mendatang. Angka banding jumlah keseluruhan kolesterol/HDL dan LDL/HDL juga sering digunakan sebagai peramal kejadian infark miokard. Penelitian ini menunjukkan jumlah penderita infark miokard yang dengan kadar jumlah keseluruhan kolesterol, LDL, angka banding jumlah keseluruhan kolesterol/HDL dan LDL/HDL yang melebihi nilai terbaik berturut-turut adalah 57,5%, 63%, 76,7% dan 86,3%. Para peneliti kajian ini menyatakan bahwa angka banding LDL/HDL lebih baik dalam meramalkan kejadian PJK dibandingkan dengan kadar lipid maupun angka banding jumlah keseluruhan kolesterol/HDL karena sebagian besar penderita (86,3%) memiliki kadar melebihi nilai terbaik dibandingkan dengan petanda yang rutin lainnya, meskipun telitian *The Quebec Cardiovascular Study* menunjukkan angka banding jumlah keseluruhan kolesterol/HDL lebih baik dalam meramalkan kejadian PJK dalam kurun waktu lima (5) tahun dibandingkan dengan angka banding LDL/HDL.⁴ Oleh karena itu perlu diteliti secara kohort untuk menilai petanda lipid yang rutin dan terbaik untuk meramalkan kejadian PJK. Kelemahan penelitian ini adalah bahwa kadar dan angka banding lipid penderita sebelum infark miokard terjadi tidak diketahui, sehingga belum dapat diketahui petanda lipid yang rutin dan terbaik untuk meramalkan kejadian PJK. Dengan demikian pada penelitian mendatang diharapkan dapat diteliti secara kohort untuk mengetahui nilai peramal setiap petanda

rutin tersebut. Para peneliti kajian ini menyatakan bahwa angka banding LDL/HDL >2,5 merupakan peramal PJK yang lebih baik daripada kadar jumlah keseluruhan kolesterol >200 mg/dL, LDL >130 mg/dL dan angka banding jumlah keseluruhan kolesterol/HDL >5 dan perlu dibuktikan dengan penelitian lebih lanjut yang bersifat kohort.

SIMPULAN

Didasari kajian ini, maka dapat disimpulkan bahwa penderita pengidap infark miokard, memiliki kadar jumlah keseluruhan kolesterol, LDL, angka banding jumlah keseluruhan kolesterol/HDL dan LDL/HDL secara bermakna lebih tinggi dan kadar HDL-nya lebih rendah dibandingkan dengan kelompok pembanding orang dewasa muda yang sehat. Persentase jumlah penderita infark miokard, dengan angka banding LDL/HDL yang melebihi nilai terbaik lebih tinggi dibandingkan dengan kadar dan angka banding lipid lainnya. Para peneliti kajian ini menyatakan bahwa angka banding LDL/HDL lebih baik dalam meramalkan PJK dibandingkan dengan petanda lipid yang rutin lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Grundy SM, et al. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001; 285 (19).
2. Boss S, Fodor GJ, et al. Guideline for Lipid Testing in Adults (CLP017). Ontario Association of Medical Laboratories, August 2010; 1–6.
3. Enomoto M, et al. LDL-C/HDL-C Ratio Predicts Carotid Intima-Media Thickness Progression Better Than HDL-C or LDL-C Alone. Hindawi Publishing Corporation, *Journal of Lipids*, 2011; Article ID 549137: 6 pages.
4. Lemieux I, et al. Total Cholesterol/HDL Cholesterol Ratio vs LDL Cholesterol/HDL Cholesterol Ratio as Indices of Ischemic Heart Disease Risk in Men, The Quebec Cardiovascular Study. *Arch Intern Med*, 2001; 161: 2685–2692.
5. Fernandez ML, Webb D. Review: The LDL to HDL Cholesterol Ratio as a Valuable Tool to Evaluate Coronary Heart Disease Risk. *Journal of the American College of Nutrition*, 2008; 27(1): 1–5.
6. Rifai N, Warnick GR, Ramsley AT. Lipid, Lipoproteins, Apolipoprotein and Other Cardiovascular Risk Factors. In Tietz Fundamental of Clinical Chemistry 6th Ed., USA, Saunders Elsevier, 2008; 402–30.

EFEK SINERGIS KLOROKUIN DAN N-ACETYL CYSTEINE TERHADAP PENURUNAN PARASITEMIA DAN PENURUNAN KADAR MALONDIALDEHYDE ERITROSIT MENCIT YANG DIINFEKSI PLASMODIUM BERGHEI

(*The Synergic Effect of Chloroquine and N-Acetyl Cysteine in Decreasing Parasitemia and Erythrocyte Malondyaldehyde Level in BALB/c Mice Infected with Plasmodium Berghei*)

Agustin Iskandar, Sudjari

ABSTRACT

Malaria is still a global health problem around the world particularly in Indonesia. Chloroquine is one of the anti-malarial drugs which is still used in Indonesia. The aim of this research is to know the synergic effect of Chloroquine and N-Acetyl Cysteine towards parasitemia and erythrocyte malondyaldehyde levels in mice infected with Plasmodium berghei. This was an experimental research using Plasmodium berghei and BALB/c strain mice, 6–8 weeks old, with body weight 20–30 grams. After infected with Plasmodium berghei, the mice were divided into eight (8) groups: control, chloroquine, NAC 0.25 mg/gBb; NAC 0.5 mg/gBb; NAC 1 mg/gBb and combined drugs of chloroquine and NAC 0.25 mg/gBb; NAC 0.5 mg/gBb; NAC 1 mg/gBb. On the 3rd, 5th, and 7th day after treatment, the mice were killed and their parasitemia and Malondialdehyde (MDA) levels were measured. By using MANOVA and Tukey HSD test, a significant difference in parasitemia level was found between the control and chloroquine group, as well as the control and combined drug groups. In the NAC groups, there was no decrease. The decrease of MDA level began on the 7th day. It can be concluded that there was a synergic effect between the chloroquine and N-Acetyl Cysteine in decreasing parasitemia and malondyaldehyde levels in mice BALB/c infected with Plasmodium berghei.

Key words: Chloroquine, N-acetyl cysteine, parasitemia, malondialdehyde

ABSTRAK

Malaria masih merupakan masalah kesehatan utama di dunia. Peningkatan aktivitas radikal bebas berperan sangat penting dalam perjalanan penyakit malaria. Klorokuin masih merupakan pilihan jenis obat dalam pengobatan malaria. N-Acetyl Cysteine selain sebagai antioksidan juga merupakan imunomodulator serta berpeluang kuat sebagai obat anti malaria. Gabungan klorokuin dan N-Acetyl Cysteine diharapkan dapat berpengaruh sinergi dalam: penurunan derajat parasitemia dan aktivitas radikal bebas selama infeksi Plasmodium berghei. Metode meneliti yang dilakukan adalah dengan penelitian eksperimental yang menggunakan Plasmodium berghei. Hewan uji adalah mencit galur BALB/c umur 6–8 minggu dengan berat badan 20–30 gram. Setelah diinfeksi Plasmodium berghei, mencit dibagi dalam delapan (8) kelompok, yaitu kelompok: pembanding, klorokuin, NAC 0,25 mg/gBB, NAC 0,5 mg/gBB, dan NAC 1 mg/gBB. Kemudian kelompok gabungan klorokuin +NAC 0,25 mg/gBB, dan yang +NAC 0,5 mg/gBB serta yang +NAC 1 mg/gBB. Pada hari ke-3, ke-5 dan ke-7 setelah diberi minum obat, mencit dibunuh dan diperiksa derajat parasitemia, kadar malondialdehyde (MDA) dan glutathion (GSH)-nya. Hasil meneliti diperiksa dengan menggunakan uji MANOVA dan Tukey HSD, dan didapatkan penurunan derajat parasitemia yang bermakna. Dan yang paling bermakna menunjukkan penurunan ialah kelompok gabungan klorokuin serta NAC 0,5. Penurunan kadar MDA terdapat pada hari ke-7, sedangkan kadar GSH tercapai pada hari ke-5. Dalam telitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat bukti pengaruh sinergi klorokuin dan N-Acetyl Cysteine dalam penurunan derajat parasitemia dan aktivitas radikal bebas di mencit yang diinfeksi *Plasmodium berghei*.

Kata kunci: Sinergi, klorokuin, N-Acetyl Cysteine, parasitemia, malondialdehyde

PENDAHULUAN

Penyakit malaria masih merupakan masalah kesehatan di seluruh dunia, terutama di negara tropis termasuk Indonesia. Serangan malaria mengenai hampir 250 juta penduduk di seluruh dunia, dengan tingkat kematian satu (1) sampai dengan dua (2) juta per tahunnya.¹ Di Indonesia, beberapa kejadian luar

biasa (KLB) malaria pernah dilaporkan pada tahun 1997 yaitu di Pulau Bintan, Aceh dan Irian Jaya.² Malaria disebabkan oleh protozoa intrasel genus *Plasmodium*. Dari keempat spesies *Plasmodium*, *Plasmodium falciparum* yang menguasai dan menyebabkan sekitar 120 juta kasus baru terjadi dengan angka kematian satu juta setiap tahunnya.^{1,3}

Plasmodium berghei merupakan salah satu spesies *Plasmodium* yang menginfeksi binatang penggerak (*rodent*). Parasit ini telah lama digunakan sebagai model dalam penelitian malaria, karena di samping tidak dapat menginfeksi manusia, *Plasmodium berghei* telah terbukti bersifat sejalan dengan *Plasmodium* yang terkait penularan di manusia yaitu *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* dan *Plasmodium ovale*. *Plasmodium berghei* mempunyai susunan, kefisiologian dan siklus hidup yang mirip dengan keempat spesies *Plasmodium*.⁴

Keberadaan *Plasmodium* di dalam tubuh akan merangsang sistem imun yang memberikan perlindungan bagi tubuh dengan jalan menghilangkan benda asing atau antigen, di antaranya adalah dengan mengaktifkan sel T limfosit dan makrofag serta menghasilkan TNF (*Tumor Necrotizing Factor*). Respons imun dalam rangka melawan keberadaan parasit yang melibatkan makrofag, limfosit-T, dan berbagai sel yang lain, akan disertai metabolisme aktif dan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) yang bersifat oksidatif atau akan terbentuk radikal bebas. Radikal bebas juga dibentuk oleh sel pemakan bakteri (fagosit) untuk melawan *Plasmodium* di dalam sel darah merah, sehingga membantu menghilangkan penyebab penyakit malaria. Namun, radikal bebas yang terbentuk ini juga mampu menghancurkan/melisik sel darah merah yang sehat serta merusak sel endotel di berbagai organ. Dengan demikian perusakan secara oksidatif oleh radikal bebas menjadi salah satu penyebab ada kelainan penyakit di penderita malaria.⁵

Klorokuin telah lama dikenal sebagai obat anti malaria. Banyak telitian yang membuktikan keampuhan klorokuin dalam membunuh *Plasmodium*. Sejak pertama kali ditemukan pada tahun 1930, klorokuin terbukti ampuh dalam membunuh *Plasmodium*, terutama di tingkatan sporozoit masuk tubuh (schizont). Klorokuin ampuh dalam membunuh semua tingkatan *Plasmodium* di darah untuk semua spesies, kecuali *Plasmodium falciparum*, karena klorokuin tidak dapat membunuh gametosit parasit tersebut.^{2,6} Menurut survey yang dilakukan oleh Depkes RI tahun 2006, klorokuin masih sesuai digunakan sebagai obat anti malaria karena relatif murah dengan batas keamanan yang tinggi dan sedikit pengaruh sampingan.^{1,7} Walaupun resistensi terhadap klorokuin telah banyak dilaporkan di luar negeri, tetapi di Indonesia obat ini masih merupakan pilihan jenis obat (*drug of choice*) dan pengobatan baris pertama (*first line therapy*) untuk kasus malaria.

Penggunaan antioksidan pada pengobatan malaria telah dicobakan ke binatang. Enggarfitri dkk⁸ melaporkan bahwa terdapat penurunan derajat parasitemia dan peningkatan aktivitas makrofag

di mencit yang diinfeksi *Plasmodium berghei* dan diberikan gabungan obat klorokuin dan vitamin C.⁸

N-acetyl cysteine (NAC) selama ini lebih dikenal sebagai zat penghancur lendir (*mucolytic agent*) dan digunakan sebagai pengobatan tambahan di kasus bronchitis kronis. *N-acetyl cystein* di samping sebagai *mucolytic agent* juga diketahui sebagai antioksidan. Obat ini di dalam darah akan menjadi *cystein* yang merupakan protein *sulphydryl antioxidant groups*. Penggunaan NAC sebagai antioksidan telah banyak dilaporkan. Kinscherf menemukan bahwa penggunaan NAC dosis tinggi terbukti ampuh untuk pengobatan penyakit paru termasuk kanker dan metastasenya.⁹

NAC juga berpengaruh sebagai imuno modulator. Penelitian yang dilakukan di penderita *Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (COPD) akibat infeksi *candida* yang diberi NAC 600 mg tiga (3) kali sehari selama 15 hari, dapat meningkatkan aktivitas makrofag baik secara *in vivo* maupun *in vitro*.¹¹ Hal ini ditunjang oleh penelitian yang dilakukan di penderita AIDS yang diberi NAC, yaitu terjadi peningkatan kadar sel T CD4+ dan sel T CD8+ yang berhubungan dengan fungsi NAC sebagai *glutathion precursor*.¹⁰

N-acetyl cystein juga mempunyai kekuatan sebagai anti malaria. NAC berfungsi sebagai *cystein proteinase inhibitor* yang dapat menstabilkan membran eritrosit, sehingga menghambat *Plasmodium* keluar dari eritrosit. Walaupun kekuatannya sebagai anti malaria masih belum jelas, tetapi penggunaan NAC sudah mulai dicobakan untuk penyakit malaria dengan gabungan bersama jenis yang lain. Treeprasertsuk melaporkan bahwa pemberian NAC 140 mg/kgBb dilanjutkan dengan 70 mg/kgBb selama enam (6) hari yang digabungkan dengan *artesunat* di penderita *malaria falciparum*, menunjukkan waktu penyembuhan yang lebih cepat daripada pengobatan dengan obat tersebut saja.¹⁰ Namun, pemberian gabungan klorokuin dengan NAC untuk malaria belum pernah dilaporkan selama ini.

Klorokuin juga berpengaruh sebagai anti-inflamasi karena obat tersebut dapat menghambat prostaglandin. Pengaruh ini juga menyebabkan klorokuin berpeluang kuat sebagai antioksidan, walaupun pemakaiannya untuk tujuan tersebut belum banyak dilaporkan. Dengan gabungan bersama NAC yang telah dikenal sebagai antioksidan yang kuat, diharapkan kedua obat ini bekerja secara sinergis dalam menurunkan aktivitas radikal bebas di malaria. Gabungan klorokuin dan NAC diharapkan juga berpengaruh sinergis dalam menghambat siklus hidup *Plasmodium* untuk menurunkan derajat parasitemia, sehingga mempercepat kesembuhan penderita malaria. Klorokuin bekerja membunuh parasit, sedangkan NAC menstabilkan membran eritrosit, sehingga siklus *Plasmodium* terhambat dengan hasil akhir penyembuhan malaria menjadi lebih cepat.

METODE

Penelitian ini adalah kajian eksperimental dengan rancangan acak lengkap, menggunakan empat (4) perlakuan, yaitu infeksi *Plasmodium berghei*, pemberian: klorokuin, NAC dan gabungan klorokuin dan NAC.

Hewan uji adalah mencit galur BALB/c jantan berusia 6–8 minggu dengan berat badan 20–30 gram yang didapatkan dari Pusat Veterinaria Farma Surabaya. Penyesuaian iklim dilakukan selama dua (2) minggu dengan jangkauan bebas ke air dan pakan baku. Mencit dibagi dalam delapan (8) kelompok secara acak, masing-masing terdiri dari sembilan (9) ekor mencit. Semua mencit mula-mula diinokulasi dengan *Plasmodium berghei* intra peritoneal (i.p) sebanyak 107 parasit dalam 0,2 mL darah untuk tiap mencit. Satu minggu setelah inokulasi, yaitu setelah tercapai parasitemia sebanyak 10–25%, mencit dibagi dalam delapan (8) kelompok yaitu: kelompok pembanding (diinfeksi *Plasmodium berghei* saja), yang diberi klorokuin (diinfeksi *Plasmodium berghei*, diberi klorokuin 0,05 mg/gBb), dan diobati NAC (diinfeksi *Plasmodium berghei*, diberikan NAC dengan dosis 0,25 mg; 0,5 mg; dan 1 mg/gBb per hari) serta yang gabungan klorokuin dan NAC (diinfeksi *Plasmodium berghei*, diberikan klorokuin 0,05 mg/gBb+NAC dengan dosis 0,25 mg; 0,5 mg dan 1 mg/gBb).

Pada hari ke-3, ke-5 dan ke-7 setelah perlakuan, mencit diperiksa parasitemianya yaitu: kadar MDA dan GSH-nya serta dilakukan kultur makrofag peritoneal dan diuji fagositosisnya.

Plasmodium berghei yang berasal dari darah mencit yang terinfeksi diambil di Lab. Parasitologi UGM. Parasitemia diperiksa dari sediaan hapusan darah tepi dan dilakukan pengecatan dengan Giemsa. Kadar MDA diukur berdasarkan reaksi MDA dengan thiobarbituric acid berdasarkan metode Ohkawa. Data yang telah diperoleh dianalisis dengan analisis uji multivariate test (MANOVA) dan Tukey HSD.

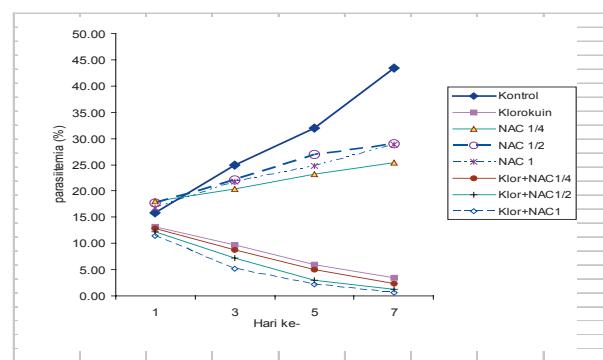
HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil memeriksa derajat parasitemia di semua kelompok dalam persentase berdasarkan hari, dapat dilihat di tabel 1 dan grafik 1.

Tabel 1 dan grafik 1 menunjukkan bahwa di kelompok pembanding yang hanya diinfeksi *Plasmodium berghei* saja, parasitemia semakin meningkat dan pada hari ke-7 mencapai angka 43%. Namun, di kelompok klorokuin, parasitemia menurun dan pada hari ke-7 mencapai 3,5%. Penurunan yang lebih cepat terjadi di kelompok gabungan korokuin dan NAC, semakin tinggi dosis NAC yang diberikan, penurunan semakin tajam, dan pada hari ke-7 mencapai angka 0,67% untuk dosis gabungan klorokuin dan NAC 1 mg/gBb. Di kelompok yang diberikan NAC saja, tidak terjadi penurunan parasitemia, walaupun dosis ditingkatkan. Di ketiga kelompok ini terjadi peningkatan parasitemia, tetapi tidak setinggi seperti di pembanding. Dengan demikian di kelompok NAC hanya terjadi hambatan perkembangan parasit.

Hasil uji MANOVA menunjukkan terdapat perbedaan yang nyata parasitemia, pada hari ke-3, ke-5 dan ke-7 antara kelompok pembanding dengan kelompok

Grafik 1. Perbandingan derajat parasitemia di kelompok pembanding, klorokuin, NAC dan klorokuin + NAC



Tabel 1. Hasil memeriksa derajat parasitemia di kelompok pembanding, klorokuin, NAC dan gabungan klorokuin-NAC

Perlakuan	Parasitemia (%) hari ke-			
	1 $\bar{X} \pm SD$	3 $\bar{X} \pm SD$	5 $\bar{X} \pm SD$	7 $\bar{X} \pm SD$
Pembanding	15,80±0,300	24,90±0,265	31,97±0,666	43,37±0,569
Klorokuin	13,20±0,400	9,70±0,300	6,03±0,115	3,50±0,361
NAC 1/2	18,00±0,361	20,40±0,557	23,23±0,404	25,47±0,569
NAC 1/4	17,77±0,416	22,03±0,153	27,00±0,100	28,97±0,321
NAC 1	16,80±0,300	21,80±0,265	24,77±0,115	28,77±0,416
Klor+NAC 1	12,80±0,153	8,70±0,458	5,00±0,265	2,33±0,351
Klor+NAC 1/2	12,53±0,416	7,23±0,321	3,00±0,173	1,27±0,208
Klor+NAC 1	11,60±0,346	5,13±0,252	2,23±0,321	0,67±0,058

perlakuan dengan $p=0,000$. Analisis dengan uji *Tukey HSD* menyebutkan bahwa baik pada hari ke-3, ke-5 dan ke-7, didapatkan penurunan derajat parasitemia secara nyata antara kelompok pembanding dan klorokuin. Juga kelompok pembanding dan yang NAC 0,25; 0,5; serta NAC 1. Demikian pula antara kelompok pembanding dan yang gabungan klorokuin dengan NAC 0,25; 0,5 serta NAC 1, dengan $p=0,000$. Hal ini berarti bahwa pemberian klorokuin, NAC dan gabungan klorokuin serta NAC dapat menurunkan derajat parasitemia secara bermakna.

Pada kelompok klorokuin, terjadi penurunan parasitemia yang bermakna sejak hari ke-3. Jumlah eritrosit yang terinfeksi *Plasmodium* semakin menurun dengan bertambahnya hari. Antara hari ke-3, ke-5 dan ke-7, terjadi penurunan parasitemia yang bermakna. Hal ini membuktikan bahwa klorokuin berpengaruh anti malaria yang kuat. Pengaruh klorokuin diduga berhubungan dengan pembuatan asam nukleat dan *nucleoprotein* yaitu dengan menghambat *polimerase DNA* dan *RNA Plasmodium*. Secara fisik terjadi penyisipan (interkalasi) klorokuin dengan guanin rantai DNA yang menyebabkan pembuatan *RNA Plasmodium* terganggu.¹¹ Setelah memasuki eritrosit, klorokuin masuk rongga sel (*vacuole*) glikogen parasit yang bersifat asam. Hal ini selanjutnya akan menambah pH vesikel asam tersebut, dan mempengaruhi fungsi serta menghambat metabolisme fosfolipidnya berakibat *Plasmodium* akan terhambat siklusnya di semua tahap.¹²

Pada kelompok yang diberikan NAC, secara keseluruhan parasitemia tidak menurun seperti kelompok klorokuin. Namun, di kelompok NAC, rerata parasitemia lebih rendah daripada yang di kelompok pembanding, dengan perbedaan yang bermakna ($p<0,05$). Parasit tidak dapat berkembang seperti halnya di kelompok pembanding yang hanya diinfeksi *Plasmodium berghei* saja. Kemampuan NAC dalam menghambat *Plasmodium* diduga berkaitan dengan kesanggupannya sebagai *protease inhibitor*. Dalam tubuh *Plasmodium* terdapat *food vacuole* yang bersifat asam. Di *vakuola* ini terjadi aktivitas beberapa protease, sebagai contoh adalah pemecahan hemoglobin oleh *Plasmodium* yang merupakan hasil buatan beberapa macam protease.¹³

Di kelompok yang diberikan gabungan klorokuin dan NAC, parasitemia menurun secara bermakna dibandingkan dengan kelompok pembanding. Penurunan terbesar tercapai pada hari ke-7 di kelompok gabungan klorokuin dengan NAC 1 mg/gBb yang rerata parasitemia mencapai 0,6%. Di semua kelompok gabungan klorokuin dan NAC, parasitemia lebih rendah secara bermakna bila dibandingkan dengan yang diberikan pengobatan klorokuin saja. Dengan bertambahnya hari, penurunan semakin tajam

dan perbedaan waktu juga menunjukkan penurunan yang bermakna. Pemberian gabungan klorokuin dan NAC dapat dikatakan memberikan hasil yang lebih baik daripada dengan pemberian klorokuin saja. Hal ini sesuai dengan telitian yang dilakukan oleh Treeprasertsuk *et.al.*, 2003¹⁰, yang memberikan gabungan artesunat dengan *N-acetyl cystein* secara intravena di penderita malaria yang berat. Penderita yang mendapatkan gabungan artesunat dan NAC kesembuhannya menjadi lebih cepat dan komplikasi malaria berat lebih sedikit terjadi.

Gabungan klorokuin dan *N-acetyl cystein* berpengaruh sinergi terhadap derajat parasitemia, karena klorokuin akan membunuh parasit, sedangkan NAC menghambat pertumbuhannya, dengan demikian penghilangan *Plasmodium* di kelompok ini lebih cepat. Di samping itu, sifat antioksidan NAC juga membantu menghilangkan parasit. Pemberian antioksidan untuk malaria telah banyak dilaporkan. Seperti yang dilaporkan oleh Enggarfitri *et.al.*,⁸ mencit malaria yang diberikan gabungan klorokuin dan vitamin C memberikan kesembuhan atau penurunan parasitemia yang lebih besar daripada mencit malaria yang diberikan klorokuin saja.

Untuk mengetahui dosis gabungan yang mana paling baik, yang dapat dilihat dari penurunan parasitemianya sehari-hari. Walaupun gabungan klorokuin dengan NAC 1 mg/gBb parasitemia mencapai 0,67%, tetapi pada hari ke-7 tersebut ternyata tidak didapatkan perbedaan antara yang dengan NAC 0,25 dan yang +NAC 0,5. Juga antara gabungan klorokuin+NAC 0,5 dengan yang +NAC 1 mg/gBb. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa pemberian dosis NAC yang terbaik adalah gabungan klorokuin dengan NAC 0,25.

Hasil Memeriksa Kadar MDA

Rerata kadar MDA di semua kelompok ditunjukkan oleh Tabel 2 dan Grafik 2.

Berdasarkan Tabel 2 dan Grafik 2a dapat dilihat bahwa kadar rerata MDA di kelompok klorokuin mengalami penurunan seiring dengan bertambahnya hari. Hasil analisis *MANOVA* dan uji *Tukey HSD* menunjukkan bahwa terdapat penurunan kadar MDA yang bermakna antara kelompok pembanding dan klorokuin yang tercapai pada hari ke-7, dengan nilai $p=0,000$. Di kelompok yang diberikan NAC dapat dilihat bahwa NAC terdapat penurunan kadar MDA, walaupun untuk tiap dosis kadarnya relatif sama dan tidak meningkat dengan bertambahnya hari.

Hasil uji *Tukey* menunjukkan penurunan kadar MDA secara bermakna yang terjadi mulai hari ke-5. Penurunan ini semakin bermakna dengan bertambahnya dosis NAC. Berturut-turut nilai p adalah 0,029; 0,026 dan 0,006.

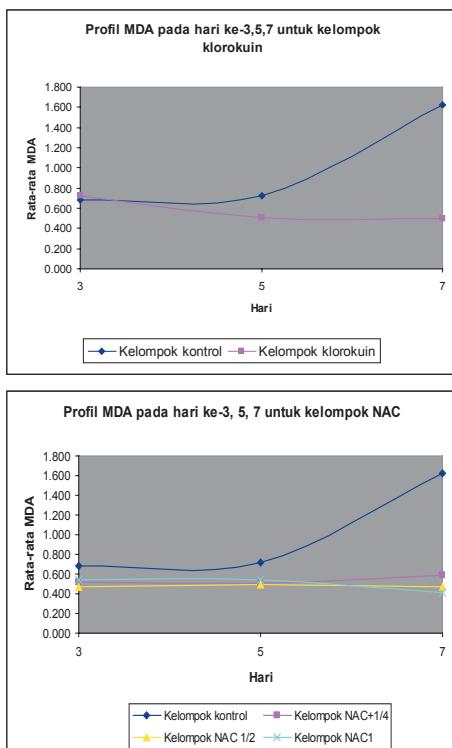
Kelompok pembanding, dengan bertambahnya hari kadar MDA mengalami peningkatan, yaitu menunjukkan perbedaan yang bermakna antara hari ke-3, ke-5 dan ke-7. Hal ini disebabkan karena kelompok pembanding, parasitemia mengalami peningkatan. Keberadaan eritrosit yang terinfeksi parasit akan memacu aktivasi makrofag yang kemudian akan menghasilkan radikal bebas sebagai mekanisme pertahanan tubuh dalam melawan parasit.

Dalam infeksi malaria, radikal bebas dihasilkan oleh pemecahan hemoglobin menjadi heme. Ikatan

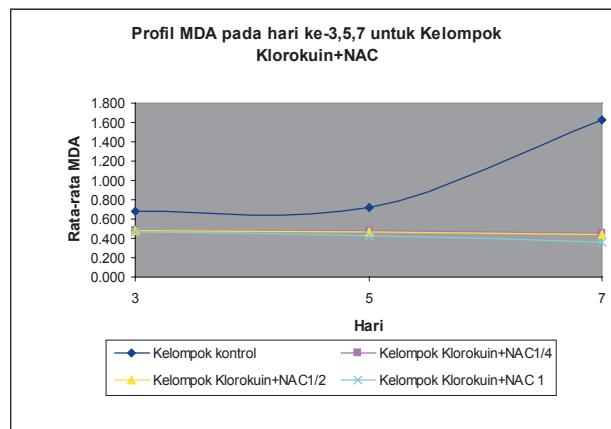
Tabel 2. Rerata kadar MDA di kelompok pembanding, klorokuin, NAC dan gabungan klorokuin+NAC

Perlakuan	Variabel		
	mda hari ke- (ug/ml)		
	3	5	7
Kontrol	0,64±0,35	0,72±0,09	1,62±0,04
Klorokuin	0,72±0,23	0,51±0,01	0,47±0,01
NAC 1/4	0,52±0,01	0,50±0,02	0,59±0,06
NAC 1/2	0,47±0,01	0,49±0,07	0,48±0,01
NAC 1	0,54±0,02	0,45±0,01	0,41±0,09
Klor+NAC 1/4	0,49±0,01	0,48±0,01	0,46±0,01
Klor+NAC 1/2	0,48±0,00	0,47±0,02	0,44±0,01
Klor+NAC 1	0,47±0,42	0,42±0,01	0,36±0,07

Grafik 2a. Grafik perbandingan kadar malondialdehyde (MDA) antara kelompok pembanding dan klorokuin berdasarkan hari; **2b.** Antara kelompok pembanding dan kelompok NAC.



Grafik 3. Profil kadar MDA di kelompok gabungan klorokuin dan NAC



heme dengan Fe dalam eritrosit akan membentuk radikal oksigen dan hidroksil, sehingga di infeksi malaria, terbentuk radikal oksigen dan hidroksil yang keduanya akan meningkatkan kadar MDA. Peranan radikal bebas di penyakit malaria juga telah dibuktikan oleh Griffith dan Foldes¹² yaitu di kedua telitian tersebut, didapatkan hasil bahwa infeksi malaria, baik itu *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium berghei* maupun *Plasmodium vinckeii*, didapatkan peningkatan kadar malondialdehyde yang bermakna.¹²

Kelompok klorokuin, kadar MDA menurun dengan bertambahnya hari, tetapi penurunannya tersebut tidak bermakna. Namun, penurunan kadar MDA klorokuin baru bermakna pada hari ke-7. Hal ini membuktikan bahwa klorokuin berpengaruh dalam menurunkan kadar MDA dan aktivitas radikal bebas pada hari ke-7. Penurunan ini diduga karena pengaruh klorokuin sebagai imunosupresan, sehingga radikal bebas yang dihasilkan juga menurun. Dengan demikian titik tangkap klorokuin sebagai antioksidan adalah berhubungan dengan aktivitas kemotaksis leukosit menurun sebagai akibat yang sama dengan parasitemia, sehingga radikal superoksid yang dihasilkan menurun. Hal tersebut akibat H₂O₂ dan radikal hidroksil yang dihasilkan pun menurun, yaitu kadar MDA juga hasil akhirnya berkurang.^{13,14} Dalam kelompok gabungan klorokuin+NAC, didapatkan penurunan kadar MDA yang bermakna dibandingkan dengan pembanding, dan keadaan ini terjadi sejak hari ke-5, dengan penambahan dosis NAC.

SIMPULAN

Didasari telitian ini dapat ditarik simpulan sebagai berikut: Gabungan klorokuin dan N-acetyl cysteine memberikan pengaruh sinergi terhadap derajat parasitemia selama infeksi *Plasmodium berghei*. Dosis yang tepat guna untuk mempengaruhi hal tersebut

adalah gabungan klorokuin dengan *N-acetyl cysteine* 0,5 mg/gBb; Gabungan klorokuin dan *N-acetyl cysteine* memberikan pengaruh sinergi terhadap penurunan kadar *malondialdehyde* (MDA) Pengaruh sinergi tercapai pada hari ke-7 dan didapatkan di semua dosis gabungan obat klorokuin dan *N-acetyl cysteine*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Abbas KA, Lichtman AH, and Prober JS Cellular and Molecular Immunology. 4th Ed., Philadelphia, WB Saunders Company, 2006; 235–247.
2. Hariyanto PN. Malaria, Epidemiology, Patogenesis, Manifestasi Klinis dan Penanganannya. Cetakan I. Jakarta, EGC, 2008; 17–24.
3. Viswanathan R. 1998. Plasmodium falciparum. DJW's HomePage. http://web.umr.edu/~microbio/BIO221_1998/P-falciparum.html
4. Foldes J, Matyi A, Matkovics B. The Role of Free Radicals and Antioxidative Enzymes in erythrocytes and Liver cells in the course of Plasmodium berghei and Plasmodium vinckeii infections. Acta Microbiol Immunol Hung, 1994; 41(2): 153–161.
5. Hunt NH, et al. Free Radicals and Antioxidants in Malaria. Lipid Soluble Antioxidants: Biochemistry and Clinical Application. ASH Ong & L Packer (eds.) Birkhauser Verlag, Basel/Switzerland. 1992; 154–178.
6. Manson PE, Bell DR. Manson's Tropical Diseases, 20th Ed., English Language Book Society, London 2005; 226–244.
7. Departemen Kesehatan RI, Badan Litbangkes. Pedoman Pengobatan Malaria, 2004; 30–35.
8. Enggarfitri L. et al, Hubungan antara Pemberian Kombinasi Klorokuin dan Vitamin C terhadap Derajat Parasitemia dan Aktivitas Makrofag pada Mencit yang diinfeksi Plasm.
9. Plasmodium berghei. Malang, Majalah Kedokteran Universitas Brawijaya, 2001; 4: 20–24.
10. Kinscherf et al. Effect of Glutathione Depletion and Oral N-acetyl Cysteine treatment on CD4+ and CD8+ cells. FASEB Journal, 1994; 8: 448–451.
11. Treeprasertsuk S. N-acetyl Cysteine in severe falciparum malaria in Thailand, Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2003; Mar. 34: 37–42.
12. De Agostini, De Flora. N-acetyl Cysteine. Journal of Cell Biochemical Supplement 1993; 17F: 270–277.
13. Griffiths et al. Oxidative Stress and Erythrocyte Damage in Kenyan children with Severe Plasmodium falciparum Malaria, British Journal of Haematology, 2001; 113 (May): 486.
14. Droege W. Cysteine and Glutathione Deficiency in AIDS Patients: a rationale for the treatment with N-acetyl Cysteine. Pharmacology, 1993; 46: 61–65.
15. Oliveira L. Pedro. Pasteur and Reactive Oxygen Species, is the switch from aerobic to anaerobic metabolism a preventive antioxidant defence in blood feeding parasite.<http://www.elsevier.com/febs/520/19/article>, 2002.

ALBUMIN SERUM DALAM SIROSIS HATI

(Serum Albumin in Liver Cirrhosis)

Windu Nafika, Leonita Anniwati, Soehartini

ABSTRACT

Serum albumin measurement can be used for assessing prognosis, determining initial therapy and treatment efficacy for liver cirrhosis patients. The discrepancy result of albumin measurement using different methods can make bias for the albumin concentration. The measurement of albumin was carried out in 20 sera of liver cirrhosis patients using bromcresol green (BCG), BCG conversion as well as bromcresol purple (BCP) methods including protein electrophoresis. The results showed that BCP method has a lower albumin concentration than the other kind (1.68 ± 0.35), BCG (1.94 ± 0.31), BCG conversion (2.09 ± 0.45) as well as protein electrophoresis (2.14 ± 0.35). BCP method has a good correlation with protein electrophoresis as well as BCG conversion ($r=0.935$ and $r=0.90$ respectively). It can be concluded in this study, that albumin measurement with BCP method has a good correlation with protein electrophoresis. It is important to know that the measurement results of BCP method is lower but more accurate in the albumin concentration, because there is no cross reaction with globulin. That means, there is no overestimation of albumin concentration in hypoalbuminemia condition of the patients.

Key words: Albumin, liver cirrhosis

ABSTRAK

Serum albumin dapat digunakan untuk menilai ramalan perjalanan penyakit, menentukan awal pengobatan dan keberhasilannya bagi penderita sirosis hati. Perbedaan metode memeriksa kadar albumin dapat memberikan hasil yang berbeda dan terjadi penyimpangan. Pengukuran kadar albumin dilakukan di 20 serum penderita sirosis hati dengan metode *bromcresol green* (BCG), BCG konversi dan *bromcresol purple* (BCP) serta elektroforesis protein. Metode BCP memberikan hasil yang lebih rendah pada pengukuran albumin dibandingkan dengan jenis lainnya (1.68 ± 0.35), BCG (1.94 ± 0.31), BCG konversi (2.09 ± 0.45) dan elektroforesis protein (2.14 ± 0.35). BCP memiliki kenasaban yang baik dengan elektroforesis protein dan BCG konversi ($r=0.935$ dan $r=0.90$ berurutan). Pengukuran albumin dengan metode BCP memiliki kenasaban yang baik dengan jenis elektroforesis protein. Penting untuk diketahui bahwa kenasaban BCP memberikan nilai yang lebih rendah, tetapi lebih cermat dalam pengukuran kadar albumin, sebab dengan metode BCP tidak terdapat reaksi silang dengan globulin. Dengan demikian penaksiran terlalu tinggi terhadap kadar albumin penderita hipoalbuminemia tidak terjadi.

Kata kunci: Albumin, sirosis hati

PENDAHULUAN

Pengukuran serum albumin telah digunakan secara umum sebagai uji laboratorik untuk mengetahui mahlizzi dan gangguan fungsi hati. Sejak digunakannya preparat asam amino untuk memperbaiki keadaan hipoalbuminemia di penderita sirosis hati, maka penting untuk melakukan pengukuran kembali kadar albumin guna mengetahui perubahan yang ada setelah pemberian albumin intravena. Pengukuran kadar albumin yang lebih cermat diperlukan untuk menetapkan baku dalam menentukan kadar albumin dengan perbedaan yang minimal dari hasilan antar lembaga.¹

Beberapa teknik untuk menentukan kadar albumin serum yang terdapat adalah: elektroforesis, imunopresipitasi, dan teknik pengikatan zat warna

(*dye-binding*) yaitu *bromcresol green* (BCG) dan *bromcresol purple* (BCP).²

Pengukuran kadar albumin dengan BCG sudah banyak digunakan, tetapi penggunaan reaksi zat warna dalam metode ini memiliki beberapa keterbatasan.³ Reaksi silang BCG dengan globulin semakin jelas dalam keadaan dengan penurunan kadar albumin seperti di gejala nefrotik dan penyakit hati, sehingga pengukuran albumin dengan metode yang tidak dipengaruhi reaksi silang dengan globulin menjadi sangat penting.⁴ Metode BCG dapat menyebabkan penaksiran kadar albumin terlalu tinggi, terutama dalam keadaan angka banding albumin/globulin rendah. Metode ini menunjukkan reaksi yang tidak khas dengan beberapa serum protein. Dalam metode BCP tidak ditemukan reaksi yang tidak khas ini, sehingga metode tersebut lebih khas untuk pengukuran

kadar albumin serum, terutama bagi penderita dengan angka banding albumin/globulin yang rendah.²⁻⁷

Di kebanyakan penderita sirosis hati kadar albumin menurun 0,1–0,2 g/dL per tahun. Oleh karena itu, diharapkan penentuan kadar albumin serum perlu lebih sering dilakukan di penderita sirosis hati untuk menilai ramalan perjalanan penyakit, menentukan bilamana dilakukan pencangkokan hati atau pengobatan untuk hipoalbuminemia dan juga untuk menilai keberhasilan pengobatannya. Perbaikan metode mengukur kadar albumin sangat diperlukan untuk memperkecil ragam hasil ukuran antar kelembagaan dan menjamin kecermatan pengukuran albumin.¹

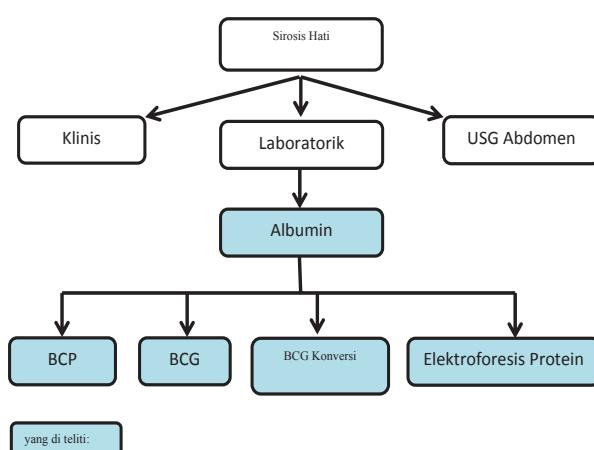
Berdasarkan latar belakang tersebut, maka penelitian ini ditujukan untuk mengetahui perbedaan hasil mengukur kadar albumin dengan berbagai jenis metode yaitu: BCG, BCG konversi, BCP dan elektroforesis protein di penderita sirosis hati dan kenasaban setiap metode mengukur.

METODE

Subjek Penelitian

Subjek penelitian adalah penderita sirosis hati yang dirawat di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Sampel berupa serum penderita sirosis hati yang diambil secara acak sebanyak 20 sampel yang dikumpulkan dari bulan Maret hingga Juni 2012. Diagnosis sirosis hati berdasarkan gejala klinis, pemeriksaan laboratorik dan USG abdomen.

Kerangka Konseptual



Gambar 1. Kerangka konseptual penelitian. Diagnosis sirosis hati berdasarkan klinis, laboratorium dan USG abdomen. Pemeriksaan laboratorium pada sirosis hari umumnya didapatkan hipoalbuminemia. Pengukuran kadar albumin dapat dilakukan dengan beberapa metode seperti BCP, BCG, BCG korelasi dan elektroforesis protein

Metode Memeriksa

Sampel dikumpulkan sebelum penderita mendapatkan albumin intravena. Sampel darah dipusingkan dengan kecepatan 3000 rpm selama 15 menit untuk mendapatkan serum. Pemeriksaan kadar albumin dilakukan dengan metode BCG (*Advia 1800*) dan BCP serta BCG kenasaban (*Dimension XL Clinical Chemistry System*). Elektroforesis protein (ELP) sebagai rujukan pemeriksaan menggunakan *SEBIA Hydragel Protein(E) K-20*.

Metode BCP dan BCG untuk mengukur albumin merupakan *dye-binding*. Asas metode BCP adalah BCP berikatan dengan albumin dengan pH 4,9. Banyaknya kompleks albumin-BCP menunjukkan kadar albumin secara langsung, dan kompleks tersebut menyerap sinar λ 600 nm. Asas metode BCG yaitu albumin mengikat BCG dengan pH 4,15 menghasilkan bentukan warna hijau yang dapat diukur dengan λ 630 nm.

BCG konversi merupakan metode kenasaban BCP terhadap BCG. Hasil kenasaban menunjukkan cara tertentu untuk penilaian hasil dengan menerapkan nilai *slope* dan mencegat (*intercept*) kenasaban antara dua(2) metode. Kenasaban ini menggunakan regresi *linear* sederhana untuk menghitung kurva kenasaban yaitu $y=mx+b$ (x =hasil yang diharapkan; y =hasil yang diamati).⁸

Analisis Statistik

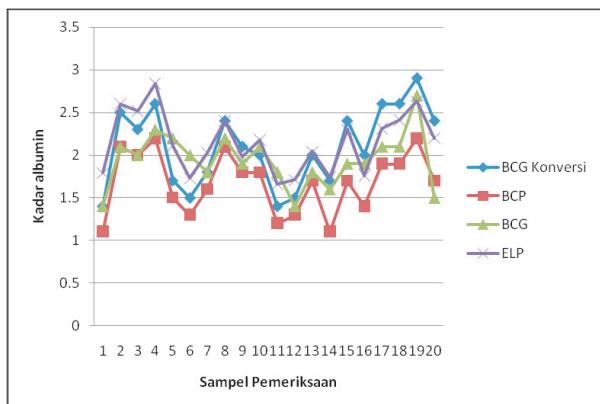
Data hasil telitian dianalisis dengan menggunakan SPSS versi 20. Data deskriptif disajikan dalam rerata dan simpang baku/standar deviasi (SB/SD). Untuk mengetahui kenasaban antara metode memeriksa albumin dilakukan analisis menggunakan kenasaban Pearson dengan $p<0,05$ yang dianggap bermakna.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Subjek penelitian terdiri dari 20 sampel serum penderita sirosis hati yang dirawat di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Diagnosis sirosis hati berdasarkan klinis, laboratorik dan USG abdomen. Ciri subjek penelitian dapat dilihat di tabel 1. Di gambar 1 ditunjukkan hasil periksaan albumin dari 20 serum

Tabel 1. Ciri subjek penelitian

Ciri subjek	Laki-laki	Perempuan
Jenis kelamin (n)	14 (70%)	6 (30%)
Rerata umur (SB)	53 (10,04)	62,67 (6,31%)
Patokan sirosis hati (n)		
Child A	3 (15%)	-
Child B	7 (35%)	6 (30%)
Child C	4 (20%)	-
Rerata globulin (SB)	4,02 (0,93)	



Gambar 1. Keadaan albumin dengan metode BCP, BCG, BCG konversi dan ELP

Tabel 2. Hasil periksaan albumin dengan berbagai metode

Metode pemeriksaan	Mean (SD)
BCP	1,68 (0,35)
BCG	1,94 (0,31)
BCG konversi	2,09 (0,45)
Elektroforesis protein	2,14 (0,35)

subjek penelitian dengan metode BCP, BCG, BCG konversi dan elektroforesis protein.

Pemeriksaan albumin dilakukan dengan berbagai metode yaitu: BCP, BCG, BCG metode dan elektroforesis protein. Dengan metode BCP didapatkan hasil rerata albumin paling rendah dibandingkan dengan hasil ukuran yang menggunakan metode yang lain. Hasil ukuran albumin dengan berbagai metode diringkas di tabel 2. Hasil ukuran albumin dengan berbagai metode kemudian dianalisis menggunakan kenasaban Pearson.

Berdasarkan hasil kenasaban didapatkan, bahwa metode BCP memiliki yang paling baik terhadap elektroforesis protein (r ; 0,935). Hasil kenasaban setiap metode dapat dilihat di tabel 3.

Pada tahun 1967 Northam dan Widdowson⁴ telah menerbitkan metode BCG untuk pengukuran albumin yang sebelumnya diperkenalkan oleh Rodkey.⁴ Teknik ini sederhana, tetapi dengan berjalanannya waktu, kekurangan metode ini tampak semakin jelas. Metode

BCG untuk mengukur albumin telah diketahui, bahwa tidak selalu memberikan hasil yang cermat terutama untuk sampel dengan angka banding albumin/globulin rendah seperti gejala nefrotik, inflamasi atau sirosis hati. Reaksi silang terhadap globulin semakin jelas untuk keadaan albumin yang rendah.^{4,7}

Penelitian ini bertujuan untuk melihat kenasaban antara berbagai metode mengukur albumin di penderita sirosis, dan dari ke empat (4) metode tersebut didapatkan rerata BCP untuk albumin paling rendah dibandingkan jenis lainnya ($1,68 \pm 0,35$). Metode BCP yang pertama kali dikenalkan oleh Pinnel *et al.* (1978)⁵ merupakan jenis yang khas untuk albumin. Metode BCP tidak terdapat reaksi silang dengan protein non albumin lainnya seperti globulin.^{1,9}

Peramalan perjalanan penyakit sirosis hati bergantung kadar albumin. Perbaikan metode mengukur albumin penting untuk memperkecil ragaman pengukuran antar kelembagaan dan untuk memperbaiki kecermatan adalah sangat penting.¹

Pada penelitian sebelumnya dinyatakan bahwa albumin dengan metode BCP berasab baik dengan yang elektroforesis protein.¹⁰ Hal ini sesuai dengan hasil yang didapatkan dalam penelitian ini, BCP tidak menyebabkan penaksiran albumin terlalu tinggi.²

Data tersebut menunjukkan bahwa metode BCP lebih peka dan cermat dalam mengukur kadar albumin, tetapi bukan berarti jenis tersebut tidak memiliki keterbatasan. BCP dapat menyebabkan penaksiran albumin terlalu rendah. Menurut Bush dan Reed.¹¹ di metode BCP ditemukan metabolit yang dapat menghambat ikatan bilirubin bila menggunakan cara BCP karena metode tersebut menunjukkan penaksiran serum ikterik terlalu rendah. Meskipun pengaruh bilirubin ini tidak diinginkan, tetapi masih dapat diterima. Metode BCP masih memberikan pelaksanaan yang lebih baik dibandingkan dengan jenis BCG.^{5,11} Pembakuan pemeriksaan albumin diperlukan untuk mengatasi perbedaan hasil ukuran, karena perbedaan metode dan berdasarkan data dalam penelitian di atas. Dalam hal ini metode BCP merupakan pilihan yang dapat diterima.

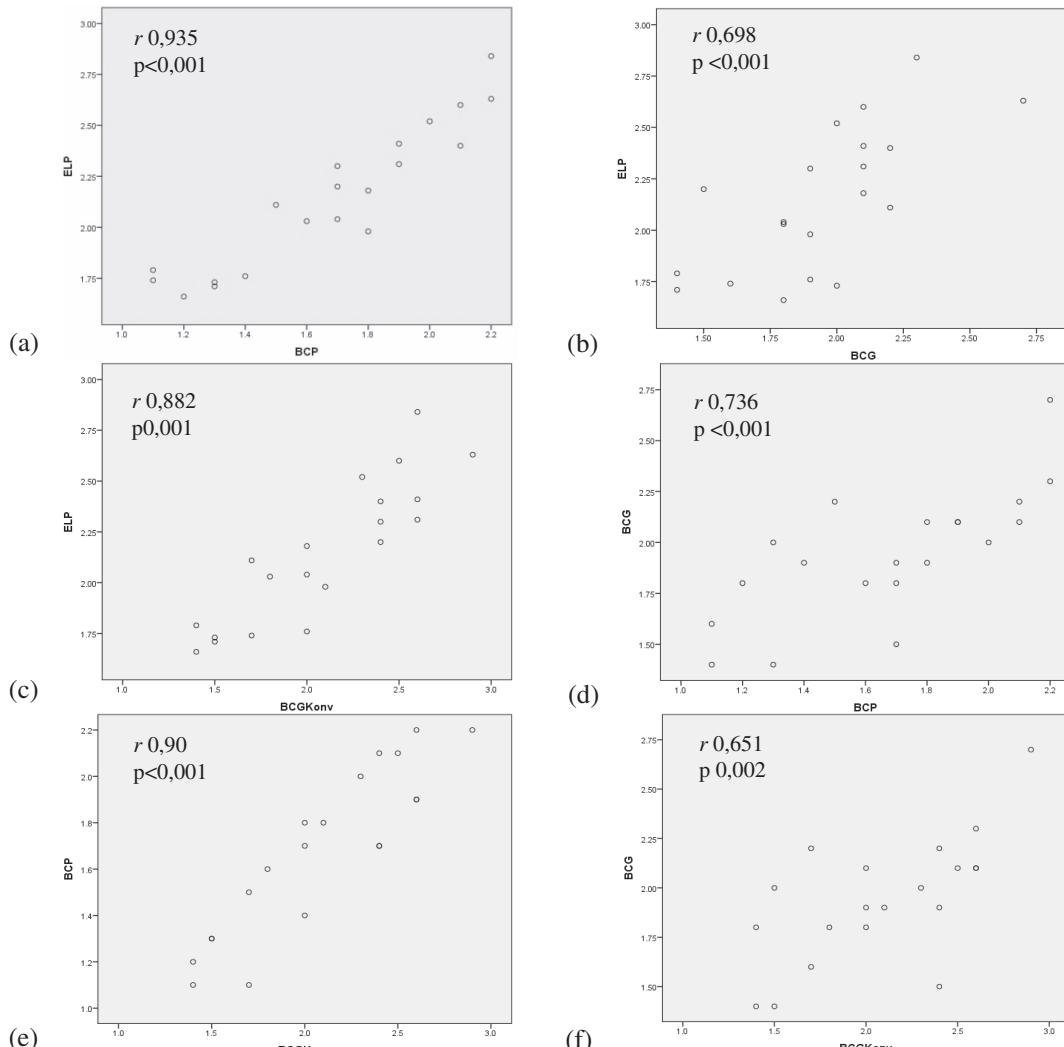
Elektroforesis protein sebagai metode rujukan pada penelitian ini juga masih dimungkinkan terdapat keterbatasan. Teknik pengerajan yang cukup sulit memerlukan tenaga ahli, selain itu juga dipengaruhi oleh keadaan sampel seperti hemolisis dapat menyebabkan peningkatan fraksi α_2 dan β palsu, serta penyimpanan dan umur spesimen.

Keterbatasan pada penelitian ini disebabkan oleh jumlah sampel penelitian yang sedikit, sehingga hasil yang didapatkan kemungkinan belum mencerminkan keadaan sesungguhnya. Hasil telitian ini hanya berbeda jika jumlah sampel lebih besar.

Tabel 3. Kenasaban berbagai metode memeriksa albumin berdasarkan kenasaban Pearson (r)

Metode memeriksa	BCP	BCG	BCG konversi	Elektroforesis protein
BCP	-	0,736	0,90	0,935
BCG	0,736	-	0,651	0,698
BCG konversi	0,90	0,651	-	0,882
Elektroforesis protein	0,935	0,698	0,882	-

*Semua kenasaban bermakna dengan $p < 0,01$ (2-bagian terakhir/tailed)



Gambar 1. Kenasaban antara metode. a) BCP terhadap ELP; b) BCG terhadap ELP; c) BCG konversi terhadap ELP; d) BCP terhadap BCG; e) BCP terhadap BCG konversi; f) BCG terhadap BCG konversi

SIMPULAN

Pengukuran albumin dengan metode BCP memiliki kenasaban yang baik dengan jenis elektroforesis protein bagi penderita sirosis hati. Metode BCP memberikan nilai yang lebih rendah, tetapi lebih cermat pada pengukuran kadar albuminnya, sehingga tidak terjadi penafsiran kadar albumin yang lebih tinggi bagi penderita pengidap hipoalbuminemia.

DAFTAR PUSTAKA

- Akiharu W, Shohei M, Hisataka M, Kazuyuki S and Shuhei N. Problem in Serum Albumin Measurement and Clinical Significance of Albumin Microheterogeneity in Cirrhotics. *Applied Nutritional Investigation* 2004; 351–357.
- Turley CP, Andries LA and Arnold WA. Dye-Binding and Electrophoretic Techniques Compared for Albumin Assay in Hypoalbuminemic Sera. *Clinical Chemistry* 1985; 31(2): 336–337.
- Tel RM, de Jong J and Berends GT. Bromcresol Purple, a Non-Specific Colour Reagent for the Determination of Serum Albumin. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem* 1979; 17: 627–631.
- Duggan J and Finbarr DP. Albumin by Bromcressol Green-A Case of Laboratory Conservatism. *Clinical Chemistry* 1982; 28(6): 1407–08.
- Pinnell AE and Northam BE. New Automated Dye-Binding Method for Serum Albumin Determination with Bromcresol Purple. *Clinical Chemistry* 1978; 24(1): 80–86.
- Assink HA, Blijenberg BG, Boerma GJM and Leijnse B. The Introduction of Bromcresol Purple for the Determination of Serum Albumin on SMAC and ACA, and the Standardization Procedure. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem* 1984; 22: 685–692.
- Leerink CB and Winckers EKA. Multilayer-Film Bromcresol Green Method for Albumin Measurement Significantly Inaccurate When Albumin/Globulin Ratio is <0.8. *Clinical Chemistry* 1991; 37: 766–767.
- Manual of Dimension XL Chemistry System. 2003.
- Clase CM, Pierre MW, Churchill DN. Conversion Between Bromcresol Green- and Bromcresol Purple-measured albumin in renal Disease. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2001; 16: 1925–1929.
- Davey DD, Austi T, Moorehead WR, Oie TO. Evaluation of the Bromcresol Purple Method for Albumin as Used with the Aca. *Clinical Chemistry* 1983; 29(8): 1564–1565.
- Bush V, Reed RG. Bromcresol Purple Dye-Binding Methods Underestimate Albumin that is Carrying Covalently Bound Bilirubin. *Clin. Chem* 1987; 33(6): 821–823

ASAM HIDROKSIINDOLASETIK 5 (5-HIAA) AIR KEMIH DI KANKER KOLOREKTAL

(Urine 5 Hydroxyindolacetic (5-HIAA) Acid in Colorectal Cancer)

Mansyur Arif¹, Yosep E. Tallulembang¹, Burhanuddin Bahar², Ibrahim Abd. Samad¹, Ibrahim Labeda³

ABSTRACT

Colorectal cancer, in fact is one of the three most malignant tumour types found in the world. Early detection is recommended to find out the problem and will affect better life expectancy. Various study have been conducted looking for a test that can be easily, non invasive, inexpensive, no special equipment and skills required such as by detecting 5-hydroxyindolacetic acid that can be found in the urine. The aim of this study was to analyze 5-HIAA in the urine of colorectal cancer patients. The study was conducted at the Clinic and Surgical Ward, and Clinical Pathology Laboratory, at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital in Makassar during the period May–August 2011. The study was conducted on 42 patients and 45 controls ranging from 35–74 years old and 20–52 years old, respectively. The diagnosis is based on the histopathological and most were in stage III of adenocarcinoma profile. Rated of 5-HIAA colorectal cancer the highest is in the value of 4–6 and all normal control had value of 1–3. There is a significant association between 5-HIAA and colorectal cancer, that shown the highest stadium of colorectal cancer, and the highest value of urine 5-HIAA. The ideal cut-off point for screening is two (2) with its sensitivity and specificity values are 100% and 88. 9%, respectively. 5-HIAA urine test can be used as a tumor marker for colorectal cancer in conjunction with other supporting tests. Further study is needed to determine the cut-off point with a various clinical stage.

Key words: tumor marker, colorectal cancer, urine 5-hydroxyindolacetic acid

ABSTRAK

Kanker kolorektal masih merupakan salah satu kanker yang penderitanya banyak ditemukan di dunia, bahkan merupakan salah satu dari tiga jenis tumor ganas terbanyak. Deteksi dini sangat dianjurkan dan akan mempengaruhi harapan hidup lebih baik. Berbagai telitian mencari cara menguji yang dapat digunakan dengan mudah telah dilakukan, yaitu tidak menyakitkan, murah, tidak memerlukan peralatan dan keterampilan khusus. Salah satu cara di antaranya ialah dengan mendeteksi hasil utama metabolisme serotonin yakni 5-hydroxyindolacetic acid (5-HIAA) yang dapat ditemukan di air kemih. Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui 5-HIAA di air kemih pasien kanker kolorektal dengan cara menganalisisnya. Penelitian dilakukan di Poliklinik dan Bangsal Perawatan Bedah dan Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar selama periode Mei–Agustus 2011. Sebanyak 42 pasien yang berumur 35–74 tahun dan 45 pembanding umur 20–52 tahun menjadi sampel pada penelitian ini. Diagnosis ditetapkan secara histopatologi dan yang terbanyak adalah adenokarsinoma tahap III dengan hasil umum berada di skala 4–6, sedangkan pembanding berada di skala 1–3. Hasil telitian menunjukkan hubungan yang bermakna antara 5-HIAA dan kanker kolorektal, yaitu semakin tinggi tahapannya semakin tinggi pula kadar 5-HIAA air kemihnya. Sebagai uji penyaring, titik cut-off point yang bagus adalah di skala 2 dengan kepekaan 100% dan kekhasan 88,9%. Uji 5-HIAA air kemih berkepekaan dan kekhasan yang sangat baik, sehingga dapat digunakan untuk membantu menetapkan dan pemantauan kanker kolorektal bersama-sama dengan uji petanda tumor lainnya. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mendapatkan kepekaan dan kekhasan dari perangkat Wuhan Chenkang (URC) dalam berbagai kegagasan lainnya.

Kata kunci: Petanda tumor, kanker kolorektal, asam hidroksiindolasetik-5 air kemih

PENDAHULUAN

Kanker kolorektal merupakan salah satu jenis kanker saluran cerna bagian bawah yang menyerang usus besar dan rektum.^{1,2} Kanker kolorektal masih merupakan salah satu jenis kanker yang penderitanya banyak ditemukan di dunia, bahkan merupakan salah satu dari tiga tumor ganas terbanyak.^{1–4} Kanker kolorektal lebih sering terjadi di negara maju

dibandingkan dengan negara berkembang. Kejadiannya relatif lebih tinggi di negara yang penduduknya banyak memakan daging.^{3–6}

Deteksi dini merupakan langkah awal pencegahan dalam mengatasi masalah penyakit tersebut, tetapi biasanya hal ini sudah terlambat karena gejala awal tersebut biasanya dianggap sebagai keluhan saluran cerna biasa. Deteksi dini sangat dianjurkan dan akan mempengaruhi harapan hidup yang lebih baik.⁷

¹ Bagian Ilmu Patologi Klinik FK UNHAS BLU RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar
Jl. Perintis Kemerdekaan Tamalanrea Makassar Telp. 0411-581226. E-mail: mansyur_arieff@yahoo.com

² Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin Makassar

³ Bagian Ilmu Bedah FK UNHAS BLU RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar

Uji yang ideal sebaiknya tidak mahal, mudah dilakukan, dengan kepekaan dan kekhasan yang tinggi, sedangkan penanda merupakan faktor yang dicari sebagai penyaring awal yang menunjukkan tingkat kebahayaannya.⁸ Berbagai penelitian untuk mencari cara yang dapat digunakan dengan mudah telah dilakukan, yaitu tidak menyakitkan, murah, tidak memerlukan peralatan dan keterampilan khusus. Hal tersebut di antaranya dengan mendeteksi hasil utama metabolisme serotonin yakni 5-hidroxyindolacetic acid (5-HIAA) yang dapat ditemukan di air kemih.^{9–10} Uji 5-HIAA air kemih secara umum telah dipakai dalam menetapkan diagnosis dan memantau pasien kanker. Kepakaan uji ini mencapai 100%, tetapi kekhasannya dilaporkan sangat rendah.^{11–13}

Peran 5-HIAA air kemih di Indonesia dalam mendeteksi keganasan maupun kelainan degeneratif belum pernah dilakukan. Untuk itu peneliti bermaksud meneliti dalam upaya mencari sarana uji diagnostik bagi penyakit kanker kolorektal untuk mengatasi permasalahan yang menyangkut peralatan maupun sarana diagnostik yang lengkap dengan tenaga pakar.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui kadar 5-HIAA air kemih pasien/penderita kanker kolorektal secara analisis. Manfaat penelitian ini adalah apabila terbukti ada hubungan karsinoma kolorektal dengan 5-HIAA air kemih, maka pemeriksaan ini dapat digunakan sebagai uji saring awal serta dapat dijadikan uji pilihan di laboratorium untuk diterapkan secara klinis guna membantu menetapkan diagnosis dan memantau kankernya.

METODE

Penelitian ini merupakan kajian eksploratif. Penelitian dilakukan di Poliklinik dan Perawatan Bedah serta Instalasi Laboratorium Patologi Klinik BLU RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar selama masa waktu Mei–Agustus 2011. Populasi penelitian ini adalah mereka yang terduga kanker kolorektal yang berkunjung ke Poliklinik atau rawat inap di Ruang Perawatan Bedah Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Bahan periksaan berasal dari semua populasi yang terjangkau dan memenuhi patokan penelitian dan dipilih sesuai dengan urutan masuknya ke Rumah Sakit. Kelompok pembanding adalah sukarelawan yang berusia minimal 20 tahun dan tidak ditemukan riwayat nyeri perut, tinja hitam (melena) atau hematokesia. Jumlah bahan periksaan minimal pada penelitian ini adalah 42 orang. Para peneliti tidak menyertakan pasien yang sedang menjalani pengobatan kanker, diare, uji air kemih dengan skala 9–10. Uji 5-HIAA air kemih dilakukan



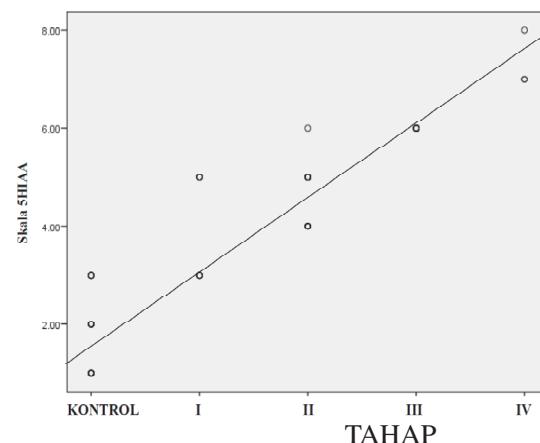
Gambar 1. Skala papan warna 5-HIAA. Panduan angka berdasarkan penilaian 5-HIAA air kemih

dengan mengikuti secara ketat cara memeriksa yang sesuai petunjuk pemeriksaan menggunakan perangkat Wuhan Chenkang (*Wuhan Chenkang kit*) (URC). Hasil periksaan akan menunjukkan perubahan warna air kemih dengan skala warna mulai dari kuning muda sampai hijau tua yang sesuai dengan skala 1–10. Skala 9–10 dikeluarkan karena perubahan warna tersebut hanya dapat terjadi akibat ada faktor pengganggu seperti: obat, makanan dan penyakit infeksi saluran kemih (lihat Gambar 1).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian dilakukan selama masa waktu bulan Mei 2011 sampai dengan Agustus 2011 di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo di Makassar. Bahan telitian dibagi menjadi dua kelompok yaitu 42 orang penderita dan 45 orang sebagai pembanding. Umur penderita minimum 35 tahun dan maksimum 74 tahun (rerata $51,5 \pm 10,5$ tahun), sedangkan kelompok pembanding berkisar umur 20–52 tahun. Penderita terbanyak mereka yang mengidap penyakit tahap III, sedangkan nilai 5-HIAA tertinggi ditemukan di tahap IV.

Nilai 5-HIAA di kelompok pembanding semuanya berada dalam skala 1–3, sedangkan di karsinoma kolorektal umumnya berada dalam skala 4–6 (lihat Tabel 1). Analisis statistik menggunakan uji *Chi-Square* menunjukkan ada hubungan yang bermakna antara nilai 5-HIAA dengan karsinoma kolorektal ($p < 0,05$). Pada Gambar 2 peningkatan skala 5-HIAA menunjukkan sesuai dengan hal terkait tahap



Gambar 2. Skala 5-HIAA menunjukkan peningkatan sesuai dengan meningkatnya tahap kanker kolorektal

kankernya. Nilai 5-HIAA di kelompok pembanding berkisar di skala 1–3. Di penderita karsinoma kolorektal didapatkan rentang nilai 5-HIAA berkisar antara 3–8. Tidak ditemukan satu orang pun di kelompok penderita kanker kolorektal yang bernilai 5-HIAA kurang dari tiga (3) (lihat Tabel 1). Jumlah penderita terbanyak berada di tahap III, yaitu 19 orang (45,2%), dan setelah dianalisis statistik menggunakan uji *Chi Square* menunjukkan ada hubungan positif antara nilai 5-HIAA dan tahap kanker kolorektal ($p<0,05$).

Hasil telitian menunjukkan bahwa di pasien kanker kolorektal terdapat lima (5) orang dengan hasil uji 5-HIAA berskala tiga (3) dan di kelompok pembanding juga didapatkan lima (5) orang yang berskala sama (lihat Tabel 1).

Berdasarkan data tersebut, maka kepekaan dan kekhasan uji 5-HIAA yang bagus untuk uji penyaring karsinoma kolorektal didapatkan di nilai *cut off point* (*COP*) 2 dengan kepekaan 100% dan kekhasan 88,9% (lihat Tabel 2). Sebaliknya apabila kekhasannya diharapkan 100%, maka *COP* dapat ditingkatkan ke skala tiga (3), tetapi akan menyebabkan kepekaannya menurun menjadi 88%. Telitian sebelumnya yang dilakukan di Rumah Sakit Zhongnan Universitas Wuhan yang menggunakan nilai 5-HIAA sesuai bukan papan warna menunjukkan tingkat kepekaan 5-HIAA di traktus digestif sebesar 74%, karsinoma

mammae 65%, gejala karsinoid 73%, feokromositoma 75%, apendisisis akut 87% dan peminum alkohol 87%.¹⁹ Perbedaan nilai kepekaan dan kekhasan dapat disebabkan oleh nilai *COP* yang mereka gunakan lebih tinggi yaitu skala 4–5. Kemungkinan penyebab lain adalah karena keturunan. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk melihat faktor yang mempengaruhi kadar 5-HIAA air kemih terutama sekali dari segi diet setiap individu dan atau kelompok suku. Nilai *COP* ini perlu diuji lebih lanjut untuk kasus kanker kolorektal di Indonesia dengan sampel yang lebih banyak dari berbagai kelompok suku, karena selain faktor biologik (tumor), kadar 5-HIAA juga sangat terpengaruh oleh diet.

Kanker kolorektal adalah jenis keganasan yang paling sering ditemukan terutama pada umur antara 30–60 tahun dengan kejadian terbanyak pada umur antara 40–50 tahun dan akan menurun sesudah berumur 60 tahun. Umur penderita pada penelitian ini berkisar antara 35–74 tahun dengan kejadian terbanyak antara umur 40–60 tahun.

Nilai 5-HIAA kanker kolorektal pada penelitian ini akan mengalami peningkatan seiring dengan penanjakan tahapannya. Pada penelitian ini juga ditunjukkan sebaran nilai 5-HIAA di pembanding yang hanya berkisar di antara nilai 1–3. Hal ini dapat diterangkan, bahwa keganasan jaringan karsinoma kolorektal tumbuh pesat dengan peningkatan perubahan senyawa majemuk (anabolisme) protein dibandingkan dengan jaringan yang sehat (sebagai pembanding). Di samping itu terjadi pembelahan sel yang tidak terkendali yang juga akan melepaskan berbagai materi sel di antaranya 5-HIAA yang merupakan hasil metabolit akhir serotonin.^{9–10}

Telitian di China menemukan bahwa pasien yang menderita karsinoma saluran cerna lebih peka terhadap uji 5-HIAA dibandingkan dengan yang menderita karsinoma lainnya.¹⁴ Hal ini dapat diterangkan bahwa sekitar 80% dari jumlah keseluruhan serotonin manusia terletak di dalam sel *enterochromaffin* dan *argentaffin* dalam usus. Serotonin dan 5-HIAA dapat dihasilkan dalam jumlah berlebihan oleh tumor atau kanker tertentu dan kadar zat ini dapat diukur dalam air kemih untuk menentukan jenis pengujian terhadap tumor tersebut.^{15,16} Peningkatan nilai 5-HIAA air kemih membuktikan peningkatan serotonin yang dapat disebabkan oleh tumor karsinoid. Tumor di organ lain juga dapat menghasilkan serotonin, misalnya di bronkial dan traktus urogenital yang memiliki kesamaan biologis dan histopatologik. Adanya perbedaan warna air kemih orang sehat dan penderita kanker adalah karena reaksi TRA dengan hasil metabolit ini yang dapat menunjukkan adanya sel kanker.^{17,18}

Tabel 1. Nilai 5-HIAA berdasarkan skala warna di kelompok pembanding dan penderita kanker kolorektal

Nilai Skala 5-HIAA	Kasus (n=42)		Pembanding (n=45)	
	N	(%)	N	(%)
1	0	(0)	29	(64,4)
2	0	(0)	11	(24,4)
3	5	(11,9)	5	(11,1)
4	10	(23,8)		
5	13	(31,0)		
6	11	(26,2)		
7	2	(4,8)		
8	1	(2,4)		

Tabel 2. Kepakaan dan kekhasan uji 5-HIAA air kemih pasien kanker kolorektal di *cut-off point* 2 dan 3

Nilai 5-HIAA	COP 2		COP 3	
	Positif/Negatif	(%)	Positif/Negatif	(%)
Pembanding	5 (11,1)	40 (88,9)	0 (0)	45 (100)
(%)				
Kanker kolorektal	42 (100)	0 (0)	37 (88)	5 (12)
(%)				
Jumlah keseluruhan	42	45	42	45

Keterangan: di COP 2 didapatkan kepekaan 100% dan kekhasan sebanyak 88,9%

SIMPULAN DAN SARAN

Terdapat hubungan bermakna antara kadar 5-HIAA air kemih dan kanker kolorektal, semakin tinggi tahapnya yang disebut terakhir ini akan bertambah tinggi pula kadar 5HIAA dalam air kemihnya. Tujuan uji penyaring, *cut off point* yang bagus pada penelitian ini adalah skala dua (2). Saran yang terkait telitian ini: 5-HIAA dapat digunakan untuk membantu menetapkan dan memantau kanker kolorektal bersama-sama dengan uji petanda tumor lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Siregar GA. Deteksi Dini Penatalaksanaan Kanker Usus Besar. Pidato Pengukuhan Guru Besar, Fakultas Kedokteran, USU, Medan. 2007; 1–39.
2. Casciato DA. Manual of clinical oncology. 5th Ed., USA, Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 201.
3. Syamsuhidajat R, Jong WD. Kanker kolorektal, Buku Ajar Ilmu Bedah, 2nd Ed., Jakarta, EGC, 2004; 365: 153–65.
4. Garbett R. GI disease picture changing in Asia Pacific. Medical Tribune. 2005; 11: 7.
5. Stewart SL, Wike JM, Kato I, Lewis DR, Michaud F. A population based study of colorectal cancer histology in United States 1998–2001. Cancer 2006; 107: 5.
6. Soeripto. Gastro-intestinal cancer in Indonesia. Asian Pasific Journal of Cancer Prevention 2003; 4: 4.
7. Wuhan Chenkang Technology Company. Urine-test reagent for cancer application in testing tumor in alimentary tract. The first affiliated hospital of Zhongshan University stomach and intestinal surgery. 1997; 1–3
8. Depkes. Deteksi Dini Kanker Usus Besar, (Online), (<http://www.litbang.depkes.go.id/aktual/kliping/KankerUsus011106.htm>, diakses 13 Desember 2006).
9. Peterson ZD, Lee ML, Graves SW. Determination of serotonin and its precursors in human plasma by capillary electrophoresis-electrospray ionization-time-of-flight mass spectrometry. *J Chromatogr B*. 2004; 810: 101–10.
10. Joy I, Walsh G, Tokmakejian S, Van Uum SH. Increase of urinary 5-hydroxyindolacetic acid excretion not serum Chromogranin A following over-the-counter 5-hydroxytryptophan intake. *Can J Gastroenterol*. 2008; 22(1): 49–53.
11. Feldman JM. Urinary serotonin in the diagnosis of carcinoid tumors. *Clinchem* 1986; 32(5): 840–4.
12. Meijer WG, Kema IP, Volmer M, et al. Discriminating capacity of indole markers in the diagnosis of carcinoids tumors. *Clin Chem*. 2000; 46(10): 1588–96.
13. Zuetenhorst JM, Taal BG. Metastatic carcinoids tumors. A clinical review. *The Oncologist*. 2005; 10: 123–31.
14. Hubei Cancer Hospital. Clinical application report on urine test reagent for cancer rapid screen and monitoring (URC). 2002; 1–4.
15. Williamson MA, Snyder LM. 5-hydroxyindolacetic acid urine. In: Wallach's Interpretation of Diagnostic Tests. 9th Ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2011; 21–2, 331–2.
16. Eisenhofer G, Rosano TG, Whitley RJ. Cathecolamines and serotonin. In: Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry. 6th Ed., Philadelphia Tietz Saunders, 2008; 460–75.
17. Ortiz A, Espino J, Bejarano I, et al. The correlation between urinary 5-hydroxyindolacetic acid and sperm quality in infertile men and rotating shift workers. *Reproductive biology and endocrinology journal*. 2010; 8: 138.
18. Kit Urin-Test Reagent for Cancer Screening and Monitoring (URC-kit).
19. Ai Y, Jiang X. Clinical application of urine-test reagent for cancer screen and monitoring. *The Zhangnan Hospital of Wuhan University, Hubei, Wuhan*. 2002; 1–7.

KUMAN DAN UJI KEPEKAAN ANTIBIOTIK DI KAKI DIABETIK

(*Microrganisms and Antibiotic Sensitivity Tests of Diabetic Foot*)

Ari Sutjahjo

ABSTRACT

The purpose of this study was to know the bacterial pattern causing foot infections in diabetes mellitus (DM) patients and the sensitivity test results of the bacteria against various antibiotics that have been set. This research was conducted as a retrospective study using medical records. The study was carried out on diabetic foot patients of all In-patient Wards, Department of Internal Medicine, Dr. Soetomo Hospital, who met the inclusion criteria between January 1, 2003 up to December 31, 2007. The stages were classified according to the Wagner - Merrit criteria. Laboratory and clinical data were taken from the medical records of the patients who were admitted. Infected diabetic foot was found in 30.9% of patients. The causative bacteria consisted of: *Pseudomonas* (20.3%), *Streptococcus* (15.25%), *Klebsiella* (13.9%), *E.coli* (12.6%), *Proteus* (12.6%), and *Staphylococcus* (11.3%). The *Imipenem* antibiotic showed the highest sensitivity (99.2%), followed by *Norfloxacin* (98.8%), *Meropenem* (98.2%), *Oflloxacin* (97.7%) and *Cefuroxime* (95.3). In this study, it was found that the most resistance was to *Erythromycin* (46.3%) followed by *Chloramphenicol* (44.2%), *Ceftazidime* (41.1%), *Cefotaxime* (36.6%) and *Ciprofloxacin* (33.5%). It can be concluded that most of the bacteria causing the diabetic foot infections were Gram-negative aerobic bacteria and the highest sensitivity was to *Imipenem*, *Norfloxacin*, *Meropenem* as well as *Cefuroxime*.

Key words: diabetic foot infection, antibiotic sensitivity tests

ABSTRAK

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pola kuman penyebab infeksi kaki penderita diabetes melitus (DM) dan hasil uji kepekaan kuman terhadap berbagai antibiotik yang telah ditentukan. Penelitian ini dilakukan secara retrospektif terhadap keadaan penderita kaki diabetik (KD) yang rawat inap di semua Ruangan Penyakit Dalam SMF Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan memenuhi patokan kesertaan antara tanggal 1 Januari 2003 sampai dengan 31 Desember 2007. Tahap KD digolongkan menurut patokan Wagner-Merrit. Data laboratoris dan klinis diambil dari catatan medik/DMK penderita saat MRS. Kaki diabetik terinfeksi (KDT) ditemukan di 30,9% penderita Bakteri penyebab KDT terbanyak adalah: *Pseudomonas* (20,3%), *streptococcus* (15,25%), *Klebsiella* (13,9%), *E.coli* (12,6%), *Proteus* (12,6%), dan *Staphylococcus* (11,3%). Antibiotika yang berkepekaan tertinggi adalah: *Imipenem* (99,2%), diikuti oleh *Norfloxacin* (98,8%), *Meropenem* (98,2%), *Oflloxacin* (97,7%) dan *Cefuroxime* (95,3%). Resistensi terbanyak didapat di *Erythromycin* (46,3%), *Chloramphenicol* (44,2%), *Ceftazidime* (41,1%), *Cefotaxime* (36,6%) dan *Ciprofloxacin* (33,5%). Dapat disimpulkan bahwa sebagian besar bakteri penyebab infeksi di KDT adalah bakteri aerob Gram negatif dan berkepekaan tertinggi terhadap *Imipenem*, *Norfloxacin*, *Meropenem* dan *Cefuroxime*.

Kata kunci: infeksi kaki diabetik, uji kepekaan antibiotika

PENDAHULUAN

Jumlah penderita diabetes mellitus (DM) yang bertambah tinggi maka juga yang terdapat di kaki diabetik (KD) sebagai salah satu komplikasi yang sering terjadi di penderita DM tentu juga meningkat. Banyak penderita DM dengan kaki diabetik diharuskan menjalani perawatan di rumah sakit. Di samping meningkatkan kebahayaan kematian dan kecacatan, kaki diabetik juga memerlukan perawatan yang lama dan biaya yang sangat besar.¹⁻⁴

International Diabetes Federation (IDF) memperkirakan bahwa jumlah penderita DM di seluruh dunia akan meningkat dari 115 juta orang pada tahun 2000 menjadi 285 juta orang pada tahun 2010 dengan perkiraan jumlah penderita DM

di seluruh dunia sebesar 6,4% (IDF, 2009). Jumlah penderita KD di luar negeri pada saat ini diketahui berkisar antara 15–25% di antara penderita DM rawat inap.⁵

Diketahui bahwa pada tahun 1993, Di Indonesia sendiri jumlah penderita DM berkisar antara 1,2–1,5%. Di samping itu bahwa telah didapatkan peningkatan jumlah penderita sebanyak 70 kali lebih banyak dalam kurun waktu antara tahun 1964 sampai dengan tahun 1985. Pada saat itu diperkirakan jumlah penderita DM di Indonesia berkisar antara 1,5–2 juta orang.

Komplikasi gangren diabetik/KD tahap empat (4) dan lima (5) penggolongan Wagner-Merrit didapatkan sebesar 3,5% dari seluruh penderita DM di Indonesia dan menempati urutan ke-10 dalam daftar komplikasi DM yang banyak dijumpai.⁶ Saat ini, IDF

memperkirakan akan ditemukan 6.963.500 penderita DM di Indonesia pada tahun 2010 dengan perkiraan jumlah penderita sebesar 4,6% jumlah penduduk yang berusia 20–79 tahun.

Sampai dengan tahun 2004, di Surabaya didapatkan peningkatan jumlah penderita DM sebanyak 300 kali lebih banyak dalam kurun waktu 40 tahun, yaitu antara tahun 1946 sampai dengan 2004 dengan angka kesakitan sebesar 0,16–72% pada tahun 1985. Gangren diabetik menempati urutan ke-12 dalam daftar komplikasi kronis pada penderita DM di Surabaya tahun 1993 dengan jumlah penderita 3,8% di populasi seluruh penderita DM dan sebesar 27,6% yang rawat inap.^{1,7} Gangren diabetik pada saat ini merupakan alasan tersering yang mengharuskan penderita DM menjalani rawat inap di Ruang Penyakit Dalam SMF Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo Surabaya.⁸

Keberadaan gangren diabetik pada seorang penderita DM akan memperpanjang lama rawat inap dan biaya perawatan, terlebih lagi bila harus menjalani amputasi. Lama rawat inap penderita gangren diabetik di RSUD Dr. Soetomo pada tahun 1989 berkisar antara 15–70 hari dengan rerata 28 hari di antaranya sebanyak 30% kasus memerlukan amputasi.¹

Angka kematian penderita DM dengan KD dua (2) kali lipat daripada penderita DM tanpa komplikasi, sementara gangren kaki akan meningkatkan angka kematian menjadi tiga (3) kali lebih besar. Angka kematian KD saat ini diketahui sebesar 29,3%.⁸

Berdasarkan data yang ada, dapat diketahui betapa besar beban yang diakibatkan KD untuk seorang penderita DM, sehingga penelitian tentang KD perlu dilakukan dengan lebih gencar lagi. Profil penderita KD penting untuk diteliti agar diperoleh data yang dapat digunakan untuk pengembangan pelayanan kesehatan pada masa mendatang, khususnya bagi penderita DM dan KD.

Pada tahun 2007, Wahono⁸ menyimpulkan bahwa kaki diabetik yang terinfeksi/KDT merupakan salah satu faktor kebahayaan kematian bagi penderita DM yang menjalani rawat inap di Ruang Penyakit Dalam SMF Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Hal ini juga merupakan peristiwa penting untuk ditindaklanjuti, sehingga peneliti memandang perlu untuk juga mengkaji profil kuman penyebab infeksi di KD. Penelitian ini meliputi kurun waktu yang lebih panjang daripada kajian sebelumnya dua (2) tahun, yaitu selama lima (5) tahun dengan harapan agar dapat memperoleh data yang lebih cermat daripada sebelumnya.

METODE

Penelitian ini merupakan kajian tinjauan deskriptif retrospektif. Penelitian ini dilakukan di Ruang Instalasi Rekam Medik RSUD Dr. Soetomo Surabaya terhadap semua DMK penderita KD yang dirawat di semua Ruangan Penyakit Dalam, yaitu: Ruang Interna I, II Ruang Interna Perempuan, Ruang Perawatan Penyakit Tropik-Infeksi Perempuan dan Laki-laki SMF Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo Surabaya antara tanggal 1 Januari 2003–31 Desember 2007.

Sampel penelitian ini adalah DMK penderita KD tahap 2–4 menurut patokan *Wagner-Merrit* yang menjalani rawat inap di semua Ruang Penyakit Dalam SMF Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kaki diabetik terinfeksi/KDT pada penelitian ini didapatkan di 30,9% penderita di antaranya yang 19,1%, 12,3%, 59,3%, dan 9,1% masing-masing terjadi di penderita KD tahap 2, 3, 4, serta 5. Dua puluh enam (11,8%) penderita meninggal dunia dan hasil kultur nanah 13 penderita (5,5%) menunjukkan ada infeksi bakteri penyebab penyakit multipel dan tiga (3) penderita terinfeksi bakteri *Extended Spectrum Beta Lactamase (ESBL)*(1,4%).

Kaki diabetik terinfeksi/KDT terlihat lebih banyak terjadi di penderita usia 40–59 tahun (yaitu usia produktif). Hal ini dapat dilihat di Tabel 1 di bawah ini.

Tabel 2 memperlihatkan bakteri penyebab penyakit terbanyak yang ditemukan dalam biakan nanah KDT 66,7% di antaranya terdiri dari bakteri Gram negatif. Bakteri Gram positif ditemukan dalam 28,1% hasil kultur KDT. *Staphylococcus* merupakan satu-satunya bakteri anaerob yang ditemukan di dalam penelitian ini.

Hasil uji kepekaan dan resistensi kuman penyebab KDT di penderita KD rawat inap terhadap berbagai

Tabel 1. Jumlah penderita KD dan KDT rawat inap

Golongan umur (tahun)	KD	KDT	%
18–29	4	1	25,0
30–39	38	13	34,2
49–49	185	66	35,7
50–59	274	89	32,5
60–69	150	38	23,6
≥70	55	13	23,6
Jumlah keseluruhan DMK	706	220	31,2

Tabel 2. Bakteri penyebab penyakit KDT di Penderita KD rawat inap

Nama Bakteri	Jumlah	%
<i>Pseudomonas</i>	47	20,3
<i>Streptococcus</i>	35	15,2
<i>Klebsiella</i>	32	13,9
<i>E.coli</i>	29	12,6
<i>Proteus</i>	29	12,6
<i>Staphylococcus</i>	26	11,3
<i>Enterobacter aerogenes</i>	15	6,5
<i>Acinetobacer spp.</i>	12	5,2
<i>Bacillus sp.</i>	3	1,3
<i>Citrobacter freundii</i>	2	0,9
<i>Corynebacterium spp.</i>	1	0,4
Jumlah keseluruhan	231	100,0

antibiotika yang biasa digunakan dapat dilihat pada Tabel 3. Sebagian besar mikroorganisme penyebab KDT peka terhadap *imipenem*, *norfloxacin*, *meropenem*, *ofloxacin* dan *cefuroxim*. Antibiotika dengan angka resistensi terbanyak adalah *erythromycin*, *chloramphenicol*, *ceftazidime*, *cefotaxime* dan *ciprofloxacin*. Antibiotika yang tertera di tabel 3 adalah antibiotika yang diujikan di >30 sampel kultur yang menunjukkan pertumbuhan mikroorganisme.

Pada penelitian ini didapatkan tiga (3) dari 218 penderita KDT yang terinfeksi oleh bakteri penghasil *ESBL*, sementara mikroorganisme yang didapatkan adalah terbanyak pada penelitian ini (terdapat di

Tabel 4. Perbandingan bakteri penyebab KDT

Jenis kuman	Peneliti (2009)	Soegiarto dkk (1998)	Wahono (2007)
<i>Pseudomonas</i>	20,3%	39,1%	23,6%
<i>Streptococcus</i>	15,2%	4,3%	3,4%
<i>Klebsiella</i>	13,9%		
<i>E.coli</i>	12,6%	11,6%	4,6%
<i>Proteus</i>	12,6%	5,8%	24,7%
<i>Staphylococcus</i>	11,3%	10,1%	9,0%

85,7% dari seluruh biakan). Secara berturut-turut bakteri tersebut adalah *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Klebsiella*, *E.coli*, *Proteus* dan *Staphylococcus* (tabel 4). Pada penelitian ini sebagian besar bakteri yang terbanyak ditemukan di kajian Soegiarto dkk. dan Wahono, juga merupakan penyebab infeksi KD.⁸ Secara rinci, hal ini dapat dilihat pada Tabel 4.

Perkumpulan Patologi Infeksi di Perancis/SPILF,¹⁰ menyimpulkan bahwa mikroorganisme penyebab KDT mempunyai pola yang berbeda, bergantung dari jenis luka yang diderita. Luka yang bersifat superfisial, baru terjadi dan belum pernah mendapatkan pengobatan antibiotika biasanya terinfeksi oleh *S.aureus* dan *B-hemolytic streptococcus*. Ulkus yang bersifat kronis (\geq satu/1 bulan) atau pernah diobati dengan antibiotika biasanya selain terinfeksi ke-2 bakteri di atas, juga akibat terkena enterobacteriaceae. *Pseudomonas* spp. biasanya di temukan pada ulkus yang bersifat 'macerated'. Hal ini dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 3. Hasil uji kepekaan dan resistensi mikroorganisme penyebab KDT di penderita KD rawat inap

Antibiotika	n	Peka	%	Resisten	%
<i>Imipenem</i>	121	120	99,2	1	0,8
<i>Norfloxacin</i>	83	82	98,8	1	1,2
<i>Meropenem</i>	113	111	98,2	2	1,8
<i>Ofloxacin</i>	85	83	97,7	2	2,4
<i>Cefuroxim</i>	52	81	95,3	4	4,7
<i>Cefoperazone-Sulbactam</i>	118	106	89,8	10	8,5
<i>Cefpirom</i>	53	47	88,7	6	11,3
<i>Dibekacin</i>	101	87	86,1	13	12,9
<i>Tobramycin</i>	38	31	81,6	7	18,4
<i>Amikacin</i>	199	152	76,4	37	18,6
<i>Netylmycin</i>	38	31	81,6	14	24,1
<i>Fosfomycin</i>	118	84	71,2	29	24,6
<i>Piperacillin + Tozobactam</i>	54	37	68,5	11	20,4
<i>Ampicillin-Sulbactam</i>	40	27	67,5	12	30,0
<i>Cefepin</i>	109	70	64,2	30	27,5
<i>Ciprofloxacin</i>	185	117	63,2	62	33,5
<i>Augmentin</i>	78	47	60,3	18	23,1
<i>Cefixime</i>	37	21	56,8	5	13,5
<i>Ceftazidim</i>	141	80	56,7	58	41,1
<i>Ceftriaxone</i>	100	54	54	0,26	26,0
<i>Erythromycin</i>	54	26	53,7	25	46,3
<i>Cefotaxime</i>	202	108	53,5	74	36,6
<i>Chloramphenicol</i>	104	54	51,9	46	44,2

Tabel 5. Kenasaban berbagai macam jenis luka dan hasil kultur bakteri

Clinico-bacteriological correlation between the various types of wounds and the bacteria involved and identified¹⁰

Type foot wound	Pathogens
Recent superficial wound without recent antibiotics	<i>S. aureus</i> , <i>B-hemolytic Streptococcus</i>
Chronic wound (>1 month) or previously treated with antibiotics	<i>S. aureus</i> , <i>B-hemolytic Streptococcus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>
Wound treated with cephalosporins with unfavorable course	<i>Enterococcus</i>
Macerated	<i>Pseudomonas</i> spp. (in combination with other micro-organisms)
Persistent wound (ulcer >6 month), previous treatment with broad spectrum antibiotics	Multiple pathogens: <i>Gram-positive aerobic cocci</i> (<i>S. aureus</i> , <i>Hemolytic Staphylococcus</i> , <i>Enterococcus</i> spp.), <i>Corynebacteria</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Gram-negative non-fermenting bacilli</i> ± <i>fungi</i>
Nauseating odor; necrosis, gangrene	<i>Gram-positive aerobic cocci</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas</i> spp. <i>Gram negative non-fermenting bacilli</i> , <i>strict anaerobes</i>

Kenyataan di atas menunjukkan bahwa pola mikroorganisme penyebab KDT beragam dan berbeda antara satu lokasi dengan yang lainnya. Di samping itu berbeda dari waktu ke waktu dan bergantung dari jenis ulkus penderita KD, sehingga memerlukan penilaian dari waktu ke waktu di setiap lokasi peta kuman tersebut beserta uji kepekaan antibiotiknya dan juga terhadap ulkus KD dengan seksama.

Sama halnya dengan mikroorganisme penyebab KDT, hasil uji kepekaan dan resistensinya juga beragam antara lokasi yang satu dengan yang lain, dan dari waktu ke waktu.

Sebagian besar mikroorganisme yang di temukan pada penelitian ini peka terhadap: *imipenem*, *norfloxacin*, *meropenem*, dan *cefuroxime*, sedangkan resistensinya terbanyak di dapatkan terhadap: *erythromycin*, *chloramphenicol*, *ceftazidime*, *cefotaxime* dan *ciprofloxacin* (mulai dari yang terbanyak). Frykberg⁵ menyarankan para peklinik untuk menilai yang seksama terlebih dahulu terhadap ulkus KDT yang terjadi di seorang penderita KD sebelum mengobati antibiotika awal (sebelum ada hasil kultur dan uji kepekaan antibiotika). Untuk ulkus kaki yang di permukaan disarankan untuk diberikan pengobatan: *Cephalexine*, *Cefdimir*, *Amoxyciline Clavulanicacid*, *Clindamycine*, *Cloxacilin*, *Dicloxacilin*, *Ciprofloxacine*

Levofloxacine atau *linesolid*. Apabila ulkusnya dalam/ berkebahayaan untuk diamputasi, dianjurkan untuk diberikan pengaliran (*drainage*), kendali metabolism dan pengobatan antibiotika lewat penyuntikan.⁹

Antibiotika empiris yang menekan pertumbuhan kondisi ulkus KD yang berkebahayaan amputasi harus dapat menekan pertumbuhan ketiga macam mikroorganisasi penyebab, yaitu salah satu dari obat: *Ampiciline Sulbactam*, *oxaciline*, *Amoxyciline Clavulanic acid*, *Piperaciline Tazobaktam*, *Imipenem-Silostatinl*, *Ertapenem*, *Vancomycin*, *Fluoroquinolon*, dan *Cephalosporine* generasi ketiga. Bila alergi *peniciline*, dapat diberikan: *Clindamycin* dan *Fluoroquinolon*, seperti: *levofloxacine* atau *Ciprofloxacin*. Bila pengobatan empiris gagal dalam memperbaiki kondisi toksik di penderita KD, maka dapat dipertimbangkan pemberian antibiotika lain yang ditujukan untuk menekan bakteri *Methicillin Resistant S. aureus* (*MRSA*), *Enterococcus*, *Pseudomonas* dan bakteri anaerob lain yang terdiri dari: *Vancomycin*, *Linesolid*, *Metronidazole*, *Ceftazidime* atau *Aztreonam*.⁵

Hasil uji kepekaan antibiotika terhadap 218 penderita KDT pada penelitian ini menunjukkan bahwa acuan pemakaian antibiotika di tempat lain belum tentu dapat digunakan di tempat tertentu, seperti yang dalam hal ini dilakukan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Sebagai contoh: *Ceftazidime*, *Cefotakzime*, *Ciprofloxacine* dan *Amoxycilin Clavulanic acid* yang disarankan sebagai antibiotika empiris untuk penderita KD. Dalam hal ini di luar negeri ternyata antibiotika dengan persentase resistansi terbanyak pada penelitian ini, sedangkan *Ampiciline-Sulbactam* berangka hal tersebut sebesar 30%. Kelemahan penelitian ini dalam metode mengumpulkan data, yaitu kultur nanah dan uji kepekaan antibiotika tidak dilakukan terhadap jenis yang sama menjadi alasan bagi peneliti untuk menyarankan diadakannya kajian lanjutan terkait pola kepekaan dan resistansi mikroorganisme terhadap antibiotika.

SIMPULAN

KDT ditemukan di 30,9% penderita KD. Bakteri penyebab KDT terbanyak berdasarkan urutan adalah: *Pseudomonas* (20,3%), *Streptococcus* (15,2%), *Klebsiella* (13,9%), *E.coli* (12,6%), *Proteus* (12,6%) dan *Staphylococcus* (11,3%). Antibiotika yang berkepekaan tertinggi terhadap bakteri penyebab KDT berdasarkan urutan adalah: *Imipenem* (99,2%), diikuti oleh *Norfloxacin* (98,8%), *Meropenem* (98,2%), *Ofloxacin* (97,7%) dan *Cefuroxime* (95,3%). Resistensi terbanyak didapatkan di: *Erythromycin* (46,3%), *Chloramphenicol* (44,2%), *Ceftazidime* (41,1%), *Cefotaxime* (36,6%) dan *Ciprofloxacin* (33,5%).

DAFTAR PUSTAKA

1. Tjokoprawiro A. Gangren Diabetik: Patogenesis dan Terapi Rasional. Dalam: Tjokoprawiro A (editor). Naskah lengkap Surabaya Diabetes Update-IV. 1989; 83.
2. Boulton AJM, The Diabetic Foot, Medicine 2006; 34–3.
3. Tahalele P Essential Surgical Practice Diabetic Foot Disease. Dalam: Hendromartono, Pranawa, Tandra H, Pranoto A, (editor). Naskah lengkap Symposium Practical Approach in the Management of Diabetic Complications. 2003; 119.
4. Waspadji S. Kaki Diabetes. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi dkk, (editor). Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta, Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2006; 1933.
5. Frykberg RG. An Evidence-Based Approach to Diabetic Foot Infections. The American Journal of Surgery 2003; 186: 44s–50s.
6. Tjokoprawiro A. Diabetes Mellitus di dalam Masyarakat Indonesia. Buletin Penelitian Kesehatan 1993; 21: 42–62.
7. Tjokoprawiro A, Hendromartono, Sutjahjo A, Pranoto A, Murtiwi S, Adi S, dkk. Diabetes Mellitus. Dalam: Tjokoprawiro A, Setiawan PB, Santoso D, Soegiarto G, (editor). Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Rumah Sakit Pendidikan Dr. Soetomo Surabaya. Surabaya, Airlangga University Press. 2007; 29.
8. Wahono D. Predictor Mortalitas Pada Penderita Diabetes Mellitus Rawat Inap – Studi Analitik Cross-Sectional di Ruang Penyakit Dalam SMF Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Penelitian Karya Akhir. 2007; 58.
9. Paraskevas N, Avari R, Malikov S, Mollo M, Branchereau P, Hut F et al. ‘Pole Test’ Measurement in Critical Leg Ischemia. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2006; 31: 253–60.
10. SPILF Clinical Practice Guidelines Management of Diabetic Foot Infections. Short Text. Available at: <http://france.elsevier.com/direct/MEDMA> 2006.

KELUARGA DISULFIT PROTEIN ISOMERASE ANGGOTA 4(PDIA4) DI KANKER PAYUDARA DENGAN METASTASIS

(*Protein Disulfide Isomerase Family A Member 4 (PDIA4) in Metastatic Breast Cancer*)

Stefanus Lembar¹, Sheella R. Bororing¹, Lili²

ABSTRACT

Protein disulfide isomerase (PDI) is a member of thioredoxin superfamily that is secreted in the lumen of the endoplasmic reticulum (ER) in mammalian cells. PDI catalyzes disulfide bond formation, reduction, or isomerization of newly synthesized proteins in the lumen of the RE. PDIA4 is a member of the PDI family, which is also expressed in the mammary gland. Low expression of PDIA4 probably as a result of the stress of RE in hypoxic conditions. These conditions will enhance the ability of tumor cells in mammary tissue to divide aggressively and metastasize. A total of 61 breast cancer patients aged 23–90 years (60 women and 1 man) in Jakarta, Indonesia have participated in this study after signing the informed consent letter. The diagnosis of metastasis is confirmed by the examination of bone scanning. Measurement of PDIA4 concentration is performed by the quantitative enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using a commercial kits. Based on the examination of the bone scanning, there were 23 (62.5%) subjects with metastatic and 38 (37.5%) subjects non-metastatic. The mean of age of the subjects with metastatic were significantly higher than non-metastatic subjects ($p=0.028$), which is 51.4 (45.9–56.8) and 44.2 (40.4–48.0). The median of PDIA4 concentrations in serum of subjects with metastatic, i.e. 7.7 (1.0–37.2) ng/ml was significantly lower than non-metastatic subjects ($p=0.044$), i.e. 9.4 (2.2–69.6) ng/mL. The concentration of PDIA4 in serum of breast cancer patients with metastatic were significantly lower than non-metastatic patients. It shows that the concentration of PDIA4 have decreased in incidence of metastatic breast cancer.

Key words: Breast cancer, metastatic, PDIA4

ABSTRAK

Protein disulfida isomerase (PDI) adalah anggota superfamili thioredoxin yang sangat banyak disekresikan lumen retikulum endoplasma (RE) dalam sel mamalia. PDI mengkatalisis pembentukan ikatan disulfida, mengurangi, atau isomerisasi protein yang baru dibuat di dalam lumen RE. PDIA4 merupakan anggota famili PDI yang salah satunya diekspresikan di kelenjar payudara. Ekspresi yang rendah PDIA4 kemungkinan terjadi sebagai akibat stres RE dalam kondisi hipoksia. Kondisi lingkungan mikro yang kekurangan gizi dan oksigen akan meningkatkan kemampuan sel tumor di jaringan payudara untuk membelah secara agresif dan bermetastasis. Sebanyak 61 penderita karsinoma mammae yang berusia antara 23–90 tahun (60 perempuan dan satu/1 laki-laki) di Jakarta telah berperan-serta dalam penelitian ini setelah menandatangani surat persetujuan tindakan. Diagnosis metastasis ditetapkan berdasarkan pemeriksaan *bone scanning*. Pengukuran kepekatan PDIA4 dengan metode kuantitatif *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) menggunakan perangkat komersial. Berdasarkan pemeriksaan *bone scanning*, terdapat 23 (62,5%) subjek dengan metastasis dan 38 (37,5%) yang non-metastasis. Rerata usia subjek dengan metastasis secara bermakna lebih tinggi daripada yang non-metastasis ($p=0,028$), yaitu 51,4 (95% CI: 45,9–56,8) dan 44,2 (95% CI: 40,4–48,0). Median kepekatan PDIA4 dalam serum di subjek dengan metastasis, yaitu 7,7 (1,0–37,2) ng/mL secara bermakna lebih rendah dibandingkan dengan yang non-metastasis, yaitu 9,4 (2,2–69,6) ng/mL dengan nilai $p=0,044$. Kepekatan PDIA4 dalam serum di subjek dengan metastasis secara bermakna lebih rendah daripada yang non-metastasis. Hal tersebut menunjukkan bahwa terjadi penurunan kepekatan PDIA4 di metastasis karsinoma mammae.

Kata kunci: Karsinoma mammae, metastasis, PDIA4

PENDAHULUAN

Karsinoma *mammae* merupakan salah satu jenis kanker yang memiliki jumlah penyakit tertentu cukup tinggi dan dapat terjadi di laki-laki maupun perempuan, dengan jumlah yang jauh lebih tinggi di perempuan. Pada tahun 2011 di Amerika Serikat

terdapat 230.480 kasus baru karsinoma *mammae* di perempuan dan 2.140 kasus baru di laki-laki, dengan 39.520 kasus kematian di perempuan dan 450 kasus kematian di laki-laki.¹ Karsinoma *mammae* merupakan kanker terbanyak kedua setelah karsinoma leher rahim (serviks) di Indonesia, khususnya di perempuan (17,77–19,52%). Di samping jumlah kasus yang tinggi, lebih

¹ Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia.
E-mail: nrslemba@yahoo.com

² Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

dari 70% penderita karsinoma *mammae* ditemukan di tahap lanjut. Hal tersebut yang menyebabkan angka kematian di kasus karsinoma *mammae* tinggi.²

Tingkat ketahanan hidup lima (5) tahun mendekati 97% ketika sel tumor terbatas di jaringan payudara, dan akan menurun secara besar-besaran menjadi 23%. Yaitu ketika sel tumor yang telah bermetastasis ke organ lain pada saat didiagnosis.³ Metastasis karsinoma *mammae* cukup rumit, tidak acak, dan merupakan proses *multistep*.⁴ Selama pembentukan dan metastasis tumor, sekresi protein di ruang ekstrasel merupakan faktor utama dalam: invasi sel, perpindahan, penggerakan, dan pengendalian pertumbuhannya, angiogenesis, degradasi matriks, serta perlekatan sel. Oleh karena itu, analisis protein yang tersekreasi merupakan strategi yang menjanjikan untuk identifikasi petanda hayati metastasis.⁵

Protein disulfide isomerase (PDI) adalah anggota superfamili *thioredoxin*. PDI sangat *conserve* dan biasanya terisolasi sebagai homodimer tertentu, setiap subunit memiliki berat molekul sebesar 57 kDa. PDI adalah enzim tertentu di dalam retikulum endoplasma (RE) di sel eukariotik atau periplasma di sel prokariotik. PDI sangat banyak disekresikan di lumen RE dalam sel mamalia, yaitu sekitar 0,8% dari keseluruhan jumlah protein sel. PDI melarutkan pembentukan ikatan disulfida, pemunduran, atau isomerisasi protein yang baru dibuat di dalam lumen RE.⁶

Beberapa anggota famili PDI di manusia telah dikemukakan, seperti ERp18, ERp44, ERp46, ERdj5, ERp57, ERp28, dan ERp72. ERp72 atau dikenal sebagai *protein disulfide isomerase family A, member 4* (PDIA4) yang merupakan bagian famili PDI, yang salah satunya diekspresikan di kelenjar payudara.⁷ Ekspresi yang rendah dari PDIA4 kemungkinan sebagai akibat stres RE terjadi dalam kondisi hipoksia. Kondisi lingkungan mikro yang kekurangan gizi dan oksigen akan meningkatkan kemampuan sel tumor di jaringan payudara untuk membelah secara agresif dan bermetastasis.⁸⁻¹⁰ Dengan demikian, PDIA4 kemungkinan berperan dalam metastasis karsinoma *mammae*, meskipun belum ada telitian yang menunjukkan bahwa kepekatan PDIA4 menurun dalam kondisi metastasis. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kepekatan PDIA4 sebagai petunjuk metastasis di karsinoma *mammae*.

METODE

Rancangan penelitian, lokasi, dan populasi

Penelitian ini merupakan kajian potong lintang di penderita karsinoma *mammae* dengan metastasis

dan non-metastasis di Jakarta, Indonesia. Sebanyak 61 subjek yang berusia antara 23–90 tahun (60 perempuan, 1 laki-laki) telah berperan-serta dalam penelitian ini setelah menandatangani surat persetujuan tindakan. Subjek berasal dari Rumah Sakit: Kramat 128 Jakarta, Jakarta *Breast Cancer*, Royal Taruma Jakarta, dan Pantai Indah Kapuk Jakarta. Subjek dikelompokkan ke dalam yang mengalami metastasis dan bukan berdasarkan pemeriksaan *bone scanning*.

Pengumpulan dan penyimpanan sampel

Sampel darah dikumpulkan dari setiap subjek secara plebotomi yang dilakukan oleh Dokter atau tenaga medis terlatih. Sebanyak lima (5) cc sampel darah diambil dan dimasukkan ke dalam tabung pengumpulan tanpa anti-koagulan. Sampel darah diinkubasi pada suhu ruang selama dua (2) jam, selanjutnya dipusingkan dengan kecepatan 1.500 rpm selama 15 menit untuk mendapatkan serum. Serum dipisahkan dan dimasukkan ke dalam tabung pengumpul untuk selanjutnya disimpan dalam lemari pendingin pada suhu –80 °C.

Pengukuran kepekatan PDIA4 dalam serum

Kepekatan PDIA4 dalam serum diukur berdasarkan analisis kuantitatif *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA menggunakan kit komersial [USCN Life Science Inc., USA; Cat. No. E93774Hu]). Kepekatan PDIA4 diperoleh berdasarkan perbandingan nilai penyerapan setiap sampel serum dengan nilai bakuannya dengan panjang gelombang 450 nm.

Analisis statistik

Data diolah menggunakan program SPSS versi 17. Hubungan kepekatan PDIA4 di kelompok metastasis dan yang bukan dianalisis dengan uji *Mann-Whitney* dan ditampilkan menggunakan median dan kisaran. Batas kemaknaan yang digunakan adalah 5 % dengan selang keyakinan/*confidence interval* (CI) 95%. Data disajikan secara tekstular dan tabular.

Etik penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan pernyataan lolos kaji etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan FKUI yang bernomor: 274/PT02.FK/ETIK/2012. Sebelum berperan-serta pada penelitian ini, setiap subjek diminta mengisi lembar persetujuan setelah mendapat penjelasan mengenai hal pokok penelitian, yaitu tujuan, pemeriksaan yang akan dilakukan, serta keuntungan dan kerugiannya. Semua data dan keterangan yang didapatkan akan dirahasiakan. Bila subjek merasa dirugikan, maka sewaktu-waktu ia dapat menyatakan mengundurkan diri.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ciri subjek penelitian

Sebanyak 61 penderita karsinoma *mammae* di Jakarta telah berperan-serta dalam penelitian ini. Subjek penelitian berasal dari beberapa Rumah Sakit di Jakarta, yaitu 36 (59,0%) mereka yang berasal dari: RS Kramat 128 Jakarta, 21 (34,5%) Jakarta Breast Cancer, 3 (4,9%) RS Royal Taruma Jakarta, dan 1 (1,6%) RS Pantai Indah Kapuk Jakarta.

Subjek penelitian terdiri dari 60 (98,4%) perempuan dan 1(1,6%) laki-laki dengan usia antara 23–90 tahun. Berdasarkan pemeriksaan *bone scanning* sebanyak 23 (37,7%) subjek telah mengalami metastasis dan 38 (62,3%) belum mengalaminya. Adapun rerata usia untuk kelompok yang mengalami metastasis adalah 51,4 (95% CI: 45,9–56,8) tahun, sedangkan kelompok non-metastasis adalah sebanyak 44,2 (95% CI: 40,4–48,0) tahun. Perbedaan usia tersebut bermakna secara statistik ($p=0,028$). Hal tersebut menunjukkan bahwa metastasis terjadi pada usia yang lebih tua.

Kepekatan PDIA4 dalam serum subjek

Subjek dengan metastasis memiliki kepekatan PDIA4 dalam serum yang lebih rendah dibandingkan dengan yang bukan, yaitu dengan median 7,7 (1,0–37,2) ng/mL subjek dengan metastasis dan 9,4 (2,2–69,6) ng/mL. Perbedaan median kepekatan PDIA4 dalam serum subjek dengan metastasis dan yang bukan bermakna secara statistik ($(p=0,044)$).

Penelitian ini merupakan kajian pendahuluan (*preliminary study*) tertentu yang melaporkan kepekatan PDIA4 dalam serum penderita karsinoma *mammae* dengan metastasis di Jakarta, Indonesia untuk pertama kalinya. PDIA4 merupakan anggota famili PDI yang salah satunya diekspresikan kelenjar payudara.⁷ Berdasarkan hasil telitian ini, kepekatan PDIA4 dalam serum subjek dengan metastasis secara bermakna lebih rendah dibandingkan dengan subjek yang bukan ($p=0,044$). Hal tersebut menunjukkan

Tabel 1. Usia subjek penelitian

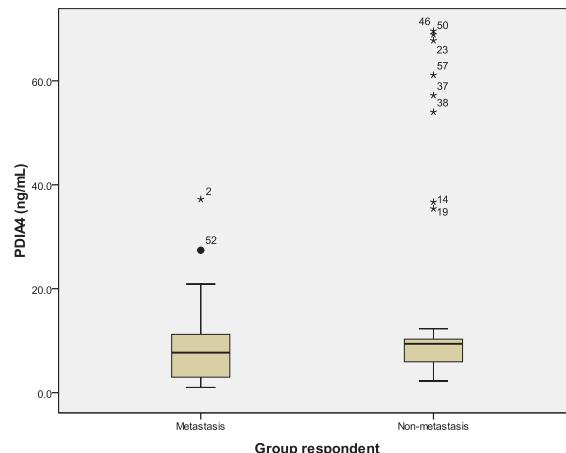
Variabel	Metastasis (n=23)	Non-metastasis (n=38)	Nilai P
Usia (tahun)	51,4 (95% CI: 45,9–56,8)	44,2 (95% CI: 40,4–48,0)	0,028a

a) *Independent t-test*

Tabel 2. Kepekatan PDIA4 dalam serum subjek

Variabel	Metastasis (n=23)	Non-metastasis (n=38)	Nilai P
Median PDIA4 (ng/mL)	7,7 (1,0–37,2)	9,4 (2,2–69,6)	0,044b

b) *Mann-Whitney test*



Gambar 1. Median konsentrasi PDIA4 berdasarkan metastasis dan non-metastasis

bawa PDIA4 kemungkinan berperan dalam penanganan, terjadinya metastasis pada karsinoma *mammae*.

Kepekatan yang rendah dari PDIA4 kemungkinan terjadi sebagai akibat stres RE dalam kondisi hipoksia. Ciri sel tumor padat adalah berkemampuan untuk membelah secara cepat dan bermetastasis di bawah kondisi kekurangan gizi dan hipoksia. Meskipun hipoksia di tumor berperan sebagai batasan fisiologis untuk kelangsungan hidup sel, tetapi secara bertentangan menggerakkan kemajuan keganasan dengan memaksakan stres selektif yang kuat di sel tumor yang dapat beradaptasi dengan baik di kondisi oksigen yang rendah.¹¹ Sel tumor yang adaptif terhadap kondisi hipoksia akan memicu kemajuan dan metastasis melalui berbagai mekanisme, baik secara langsung maupun tidak langsung.¹²

Retikulum endoplasma merupakan organel tertentu yang penting dan bertanggung jawab terhadap *folding* dan pemilahan protein. Kondisi besar stres yang merusak fungsi RE menyebabkan penumpukan protein *unfolded* atau *misfolded*. Penumpukan tersebut bersifat toksis terhadap sel, sehingga untuk beradaptasi terhadap kondisi tersebut, maka sel mengaktifkan *unfolded protein response* (UPR). UPR berperan dalam mengurangi stres RE melalui peningkatan kemampuan *folding*, menghambat translasi protein, dan memicu degradasi protein *misfolded*. Namun, jika UPR tidak mampu menyelamatkan sel, maka stres RE pada akhirnya akan memicu apoptosis.¹³

Perubahan UPR telah ditemukan di beberapa sel tumor, termasuk yang: di lambung, karsinoma hepatosel, dan karsinoma *mammae*.¹³ PDIA4 dilaporkan berimplikasi dalam respons UPR di ER dan berperan sebagai pengiring (*chaperon*) dari kepemilikan pengikatan kalsium. Inaktivasi atau penurunan ekspresi PDIA4 dapat meningkatkan kematian sel akibat apoptosis.¹⁴

SIMPULAN DAN SARAN

Kepekatan PDIA4 di subjek dengan metastasis yang lebih rendah dibandingkan dengan bukan, dan bermakna secara statistik. Hal tersebut menunjukkan bahwa terjadi penurunan kepekatan PDIA4 dalam kejadian metastasis karsinoma *mammae*.

Perlu diukur ekspresi PDIA4 dalam jaringan payudara dengan metastasis dan yang bukan guna melihat konsistensi kepekatan PDIA4 dalam serum dengan dalam jaringan.

Sanwacana (Ucapan Terima Kasih)

Para peneliti mengucapkan terima kasih yang sedalam-dalamnya kepada Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia yang telah memberikan kepercayaan kepada mereka untuk melaksanakan penelitian ini melalui pendanaan Riset Pembinaan Ilmu Pengetahuan dan Teknologi Kedokteran (Risbin-Iptekdok) tahun 2012. Para peneliti juga ingin mengucapkan terima kasih kepada RS Kramat 128 Jakarta, Jakarta Breast Cancer, RS Royal Taruma Jakarta, RS Pantai Indah Kapuk Jakarta dan RS Husada beserta seluruh subjek yang telah berperan-serta dalam kajian ini. Para peneliti juga mengucapkan terima kasih kepada Komite Etik Penelitian Kesehatan FKUI yang telah memberikan surat keterangan lolos kaji etik. Terakhir, para peneliti menyampaikan juga penghargaan dan ucapan terima kasih kepada Lembaga Biologi Molekuler Eijkman Jakarta yang telah memberikan sarana dan kemudahan untuk pemeriksaan ELISA.

DAFTAR PUSTAKA

1. National Cancer Institute (=NCI). Breast cancer. Diunduh dari <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/breast.com>. Diakses pada tanggal 24 September 2011.
2. Tjindarbumi D, Mangunkusumo R. Cancer in Indonesia: *present and future*. Jpn J Clin Oncol. 2002; 32(Suppl. 1): S17–S21.
3. Lai Tzu-Chia, Chou Hsiu-Chuan, Chen Yi-Wen, Lee Tian-Ren, Chan Hsin-Tsu, et.al. *Secretomic and proteomic analysis of potential breast cancer markers by two-dimensional differential gel electrophoresis*. J Proteome Res. 2010; 9: 1302–1322.
4. Bohn OL, Nasir I, Brufsky A, Tseng GC, Bhargava R, et al. *Biomarker profile in breast carcinomas presenting with bone metastasis*. Int J Clin Exp Pathol. 2010; 3 (2):139–146.
5. Chian AC, Massague J. Molecular basis of metastasis. N Engl J Med. 2008; 359: 2814–2823.
6. Updike MS, Sawdy JC, Wang LS, Liu S, Huang YW, et al. *Primary cultured human breast epithelial cells up-regulate protein disulfide isomerase in response to zeronol*. Anticancer Research. 2007; 27: 407–410.
7. Greijer AE, van der Wall E. *the role of hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) in hypoxia induced apoptosis*. J Clin Pathol. 2004; 57: 1009–1014.
8. Feldman DE, Chauchan V, Koong AC. *The unfolded protein response: a novel component of the hypoxic stress respons in tumors*. Mol Cancer Res. 2005; 3(11): 597–605.
9. Graven KK, Molvar C, Roncarati JS, Klahn BD, Lowrey S, et al. Identification of protein disulfide isomerase as an endothelial hypoxic stress protein. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2002; 282: L996–L1003.
10. Stoff-Khalili MA, Stoff A, Rivera AA, Banerjee NS, Everts M, et.al. *Preclinical evaluation of transcriptional targeting strategies for carcinoma of the breast in a tissue slice model system*. Br Cancer Res. 2005; 7: R1141–R1152.
11. Martinez A, Vos M, Guedez L, Kaur G, Chen Z, et al. *The effects of adrenomedulin overexpression in breast tumor cells*. J Natl Cancer Inst. 2002; 94 (16): 1226–1237.
12. Garayoa M, Martinez A, Lee S, Pio R, An WG, et al. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) up-regulates adrenomedullin expression in human tumor cell lines during oxygen deprivation: *a possible promotion mechanism of carcinogenesis*. Mol Endocrinol. 2000; 14: 848–862.
13. Hosoi T, Ozawa K. Endoplasmic reticulum stress in disease: *mechanisms and therapeutic opportunities*. Clin Science. 2010; 118: 19–29.
14. When-Ching Yang. PDIA4, target of cytopiloyne derivatives, for tumor diagnosis and treatment. United States Patent Application Publication. 2011; Pub. No. US 2011/0280809A1.

ANGKA BANDING APO B/APO A-I PADA GEJALA KORONER AKUT

(Apo B/Apo A-I ratio in Acute Coronary Syndrome)

Sienny Linawaty, JB. Suparyatmo, Tahono

ABSTRACT

Coronary Artery Disease has a high prevalence and is frequently occurred and associated with the high mortality and morbidity. Dyslipidemia is one of the risk factors of Coronary Heart Disease (CHD). ApoB contained in very low-density lipoproteins (VLDL), intermediate-density lipoproteins (IDL), LDL and small dense LDL (sd-LDL), with one molecule of apoB in each particle. Apo A-I is the major apolipoprotein in HDL particles. The ratio of apoB/apoA-I is a balance between apoB-containing particles and potentially atherogenic apoA-I that is antiatherogenik. This study is carried to know the determination whether there are differences between apoB/apoA-I ratio in patients dyslipidemia with ACS and non ACS. The research used a cross-sectional study design with patients dyslipidemia subjects suffering Acute Coronary Syndrome (ACS) and non ACS who enter to the Laboratory of Pathology Clinic at Dr. Moewardi Hospital between July and November 2011. To determine the pattern of data distribution, the researchers used Kolmogorov Smirnov test. For the analysis of differences in mean apoB/apoA-I ratio in the two population groups is used the T test, using a computer program, with the significance level $p < 0.05$, 95% confidence interval. From 74 samples examined the mean age is 56.42 year old. This patients consisted of 33 males (44.6%) and 41 women (55.4%). All subjects are grouped into two groups, dyslipidemia ACS and non dyslipidemia ACS. The results showed apoB/apoA-I ratio significantly different in patients with dyslipidemia with ACS and non ACS. The mean apoB/apoA-I ratio of women and men subjects in both groups, including groups at high risk of myocardial myokard and higher than the cut-off ratio of apoB/apoA-I (men 0.9 and women 0.8). It can be concluded that the apoB/apoA-I ratio of women and men subjects in both groups, included the high risk category for infarct myokard although lipid abnormalities are still not demonstrated to the risk of infarct myokard.

Key words: Acute coronary syndrome (ACS), apoB/apoA-I ratio

ABSTRAK

Penyakit arteri koroner merupakan jumlah penyakit tertentu dan merupakan kejadian yang sering serta berhubungan dengan angka kematian dan angka kesakitan yang tinggi. Dislipidemia merupakan salah satu faktor kebahayaan Penyakit Jantung Koroner (PJK). Apo B terdapat di *very low-density lipoproteins* (VLDL), *intermediate-density lipoproteins* (IDL), LDL dan *small dense LDL* (sd-LDL), dengan satu molekul apo B di setiap partikelnya. Apolipoprotein A-I merupakan apo utama di partikel HDL. Angka banding apo B/apo A-I merupakan keseimbangan antara partikel yang mengandung apoB yang berpengaruh kuat aterogenik dan apo A-I yang antiaterogenik. Kajian ini adalah untuk mengetahui apakah ada perbedaan angka banding apo B/apo A-I di pasien dislipidemia dengan SKA dan non SKA. Penelitian ini menggunakan rancangan kajian potong lintang dengan subjek pasien dislipidemia bergejala sindrom koroner akut (SKA) dan gangguan yang bukan sejenis tersebut (dislipidemia non SKA) yang memeriksakan darah di Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Moewardi (PK RSDM) antara bulan Juli sampai November 2011. Analisis statistik dilakukan untuk mengetahui pola sebaran data, dengan uji *Kolmogorov Smirnov*. Untuk analisis perbedaan rerata angka banding apo B/apo A-I di dua kelompok populasi menggunakan uji T, dan program komputer, dengan tingkat kemaknaan $p < 0.05$, selang kepercayaan 95%. Dari 74 sampel yang diperiksa, didapatkan rerata usia pasien 56,42 tahun terdiri dari 33 laki-laki (44,6%) dan 41 perempuan (55,4%). Seluruh subjek dikelompokkan menjadi dua yaitu dislipidemia SKA dan yang bukan. Hasil telitian menunjukkan angka banding apo B/apo A-I yang berbeda bermakna di pasien dengan dislipidemia bersama SKA dan yang bukan. Rerata angka banding apoB/apoA-I subjek perempuan dan laki-laki di kedua kelompok, termasuk yang berkebahayaan tinggi terjadinya infark miokard dan lebih tinggi daripada nilai *cut off* angka banding apo B/apo A-I (laki-laki 0,9 dan perempuan 0,8). Dalam telitian ini dapat disimpulkan bahwa angka banding apo B/apo A-I subjek perempuan dan laki-laki di kedua kelompok termasuk golongan kebahayaan tinggi untuk infark miokard meskipun abnormalitas kadar lipid masih belum menunjukkan kebahayaan tertentu terjadinya infark miokard.

Kata kunci: Sindrom koroner akut (SKA), angka banding apoB/apoA-I

PENDAHULUAN

Aterosklerosis pembuluh darah jantung merupakan proses awal gejala sindrom koroner akut (SKA). Dislipidemia merupakan faktor kebahayaan utama terjadinya penyakit arteri koroner.¹ Penyakit arteri koroner merupakan jumlah penyakit tertentu dan

berhubungan dengan angka kematian dan angka kesakitan yang tinggi.² Di Indonesia, dalam survei kesehatan rumah tangga (SKRT) tahun 1992, kematian akibat penyakit kardiovaskuler menempati urutan pertama (16%) di kelompok umur 45–54 tahun dan semakin meningkat pada tahun 1995 di Pulau Jawa dan Pulau Bali (25%).³

Clinical Pathology Departemen Faculty of Medicine UNS/Dr. Moewardi Hospital Surakarta. E-mail: sienny_linawati@yahoo.com

Dislipidemia merupakan abnormalitas kadar lipid (kolesterol, trigliserida, atau keduanya) yang dibawa oleh lipoprotein dalam darah. Dislipidemia juga termasuk hiperlipidemia, yang mengarah pada peningkatan kadar kolesterol, *low density lipoprotein* (LDL) atau trigliserida serta penurunan *high density lipoprotein* (HDL).⁴ Diagnosis dislipidemia ditetapkan jika terdapat minimal satu dari tiga patokan dislipidemia, yaitu LDL ≥ 140 mg/dL, Trigliserida ≥ 150 mg/dL serta HDL di subjek laki-laki <40 mg/dL dan perempuan <50 mg/dL.^{4,5} Kadar LDL, HDL dan trigliserida diukur setelah puasa minimal 10 jam.⁴

Apolipoprotein merupakan komponen penting dari partikel lipoprotein, dan pengukuran berbagai bentuk apolipoprotein dapat meningkatkan peramalan kebahayaan penyakit kardiovaskular.⁶ Apolipoprotein B terdiri dari Apo B-100 dan Apo B-48. Apo B-100 dihasilkan di hati (liver) dan Apo B-48 dibuat di usus. Apo B-100 dalam plasma lebih banyak dibandingkan dengan Apo B-48, meskipun diukur setelah makan.⁷ Apo B terdapat di *very low-density lipoproteins* (VLDL), *intermediate-density lipoproteins* (IDL), LDL dan *small dense LDL* (sd-LDL), dengan satu molekul Apo B di setiap partikelnnya. Jumlah keseluruhan Apo B menggambarkan jumlahnya partikel yang berpengaruh kuat aterogenik.⁸ Apo B berfungsi untuk menstabilkan dan mengangkut kolesterol dan trigliserida, VLDL, IDL, LDL dan sd-LDL di plasma.^{6,9} Kelebihan partikel yang mengandung Apo B merupakan pencetus utama proses aterogenik.⁶ Kepekatan Apo B plasma berasab kuat dengan kadar kolesterol non HDL (non-HDL-C), yang diberi batasan sebagai jumlah keseluruhan kolesterol dikurangi HDL-C.¹⁰ Apo B merupakan peramalan kebahayaan yang lebih baik daripada non-HDL-C.^{6,11} Harga rujukan untuk apolipoprotein B bagi perempuan adalah 60–117 mg/dL, dan yang laki-laki 66–133 mg/dL dengan batas nilai kebahayaan adalah >115 mg/dL.¹²

Apolipoprotein yang utama dari HDL adalah Apo A-I dan Apo A-II.⁷ Apolipoprotein A-I yang Apo utama di partikel HDL dan mengawali *reverse cholesterol transport*. Apo A-I juga berfungsi sebagai kofaktor *lecithin cholesterol acyl transferase* (LCAT) dan *ligand* terhadap *ATP-binding cassette* (ABC) *protein*, yang penting untuk mengambil kelebihan kolesterol dari perifer dan mengalihkannya kembali ke hati dalam partikel HDL. Apo A-I juga mempunyai pengaruh anti inflamasi dan anti oksidan.^{6,9,13} Harga rujukan untuk apolipoprotein A-I untuk perempuan adalah 108–225 mg/dL, sedangkan bagi laki-laki 104–202 mg/dL dan batas nilai kebahayaan adalah <100 mg/dL.¹²

Angka banding Apo B/Apo A-I menggambarkan keseimbangan pengangkutan kolesterol. Nilai angka banding Apo B/Apo A-I lebih tinggi, dan lebih banyak

kolesterol yang beredar di plasma. Kolesterol ini diletakkan di dinding arteri yang menyebabkan aterogenesis serta kebahayaan kejadian kardiovaskuler meningkat. Angka banding Apo B/Apo A-I yang rendah, kesempatan kolesterol di perifer lebih rendah, pengangkutan kolesterol ke hati lebih besar dan fungsi lain yang menguntungkan serta kebahayaan kejadian kardiovaskuler lebih rendah.¹³

Peningkatan angka banding Apo B/Apo A-I untuk meramal kebahayaan infark miokard dibagi atas kebahayaan: rendah (laki-laki 0,40–0,69; perempuan 0,30–0,59), pertengahan: (laki-laki 0,70–0,89; perempuan 0,60–0,79) dan tinggi: (laki-laki 0,90–1,10; perempuan 0,80–1,00).^{14,15} Pasien pengidap diabetes atau bergejala metabolik dapat berkadar LDL normal, tetapi mempunyai pengaruh profil lipid aterogenik dan hal tersebut sering berangka banding Apo B/Apo A-I yang tinggi, yang merupakan petunjuk kuat kebahayaan kardiovaskular.^{14,16}

Kajian AMORIS (*Apolipoprotein-related Mortality RISK*) tahun 1992, peningkatan angka banding Apo B/Apo A-I meramalkan kebahayaan tingginya infark miokard yang mematikan terjadi dan merupakan peramal kebahayaan yang lebih kuat dibandingkan dengan: kadar LDL, jumlah keseluruhan kolesterol dan trigliserida.^{14,17} Kajian prospektif EPIC-Norfolk, angka banding Apo B/Apo A-I merupakan peramal kebahayaan kejadian penyakit kardiovaskuler yang kuat, dibandingkan dengan faktornya yang tradisional termasuk LDL dan HDL.¹⁸ Angka banding Apo B/Apo A-I merupakan keseimbangan antara partikel yang mengandung Apo B yang berpengaruh kuat aterogenik dan Apo A-I yang antiaterogenik. Angka banding Apo B/Apo A-I lebih unggul daripada yang milik LDL/HDL dan jumlah keseluruhan kolesterol/HDL dalam meramalkan kebahayaan penyakit jantung.^{11,14}

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah ada perbedaan angka banding Apo B/Apo A-I di pasien dislipidemia yang dengan SKA dan yang bukan. Manfaat penelitian adalah dapat diketahui apakah angka banding Apo B/Apo A-I berbeda di pasien dislipidemia yang dengan SKA dan yang bukan. Dengan demikian dapat memberikan penjelasan pengetahuan dan bukti ilmiah mengenai perbedaan angka banding Apo B/Apo A-I di pasien dislipidemia dengan SKA dan yang bukan.

METODE

Penelitian ini menggunakan rancangan kajian potong lintang di Instalasi Patologi Klinik RSUD dr. Moewardi pada bulan Juli sampai November 2011. Pengambilan sampel secara berurutan, memenuhi

patokan kesertaan dan tidak disertakan. Sampel dibagi dua kelompok yaitu berdislipidemia dengan SKA dan yang non SKA.

Patokan kesertaan kelompok dislipidemia non SKA adalah pasien berusia >45 tahun, minimal mempunyai satu dari patokan dislipidemia (LDL ≥140 mg/dL, HDL: laki-laki <40 mg/dL, perempuan <50 mg/dL, trigliserida ≥150 mg/dL), dan mereka tidak terbukti menderita/mempunyai riwayat mengidap SKA, menyetujui dan menandatangani surat pernyataan tindakan serta bersedia sebagai subjek penelitian. Patokan kesertaan kelompok dislipidemia SKA adalah pasien berusia >45 tahun, penderita IGD dengan keluhan utama nyeri dada (*chest pain*) dengan minimal memiliki salah satu dari: EKG yang khas, petanda terkait jantung: Troponin I >1,0 µg/L¹⁹, *Creatine Kinase-MB (CKMB) mass* >7,5 ng/mL²⁰, minimal satu dari patokan dislipidemia (LDL ≥140 mg/dL, HDL: laki-laki <40 mg/dL, perempuan <50 mg/dL, trigliserida ≥150 mg/dL), menyetujui tindakan dan menandatangani surat pernyataan bersedia sebagai subjek penelitian.

Patokan tidak disertakan kedua kelompok adalah karena fungsi hatinya menurun (albumin <3,4 g/dL²¹), ada infeksi atau inflamasi yang ditandai dengan peningkatan kadar CRP ≥10 mg/L, pasien tersebut sedang minum obat anti inflamasi, jumlah sampel kurang untuk pemeriksaan profil lipid, Apo B dan Apo A-I, serta menolak untuk diikutkan dalam penelitian.

Pemeriksaan LDL dan HDL dengan menggunakan metode enzimatik,^{22,23} sedangkan trigliserida menggunakan *glycerol blanking*.²⁴ Pemeriksaan Apo B dan Apo A-I menggunakan metode immunoturbidimetri.^{25,26} Pemeriksaan LDL, HDL, trigliserida, Apo B dan Apo A-I menggunakan *analyzer* kimia klinik *Hitachi 912*. Pemeriksaan Troponin I dan *mass CKMB*

menggunakan metode *Enzyme-Linked Fluorescent Assay (ELFA)* dengan alat Mini Vidas.^{27,28}

Data cirian disajikan dalam bentuk diskriptif. Untuk mengetahui pola sebaran data, digunakan uji statistik *Kolmogorov Smirnov*. Untuk analisis beda rerata di ke dua kelompok populasi digunakan statistik uji T. Analisis dengan program komputer dengan tingkat kemaknaan p <0,05, dan selang kepercayaan 95%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Koefisien ragaman (KV) Apo B dan Apo A-I adalah 4,8 % dan 3,4.

Koefisien ragaman tersebut sesuai dengan yang maksimal untuk tiap tolok ukur. Ciri subjek penelitian (lihat Tabel 1) didapatkan jumlah pasien yang menjadi penyerta penelitian adalah 74 orang meliputi 33 laki-laki (44,6%) dan 41 perempuan (55,4%). Rerata angka banding Apo B/Apo A-I lebih tinggi di kelompok dislipidemia dengan SKA dibandingkan kelompok non SKA ($0,92 \pm 0,26$ vs $0,88 \pm 0,23$) dapat dilihat pada Tabel 2.

Rerata kadar Apo B, Apo A-I dan angka banding Apo B/Apo A-I berdasarkan jenis kelamin di setiap kelompok subjek penelitian (lihat tabel 3). Rerata angka banding Apo B/Apo A-I kelompok dislipidemia dengan SKA yang berjenis kelamin perempuan dan laki-laki lebih tinggi dibandingkan dengan non SKA ($0,87 \pm 0,25$ vs $0,86 \pm 0,19$; $0,95 \pm 0,27$ vs $0,92 \pm 0,31$, p=0,001, IK 95%).

Hasil telitian yang dilakukan oleh AMORIS pada tahun 2001 di 170 orang Swedia, angka banding Apo B/Apo A-I berhubungan dengan peningkatan kebahayaan kejadian infark miokard yang mematikan, yaitu kadar lipid masih dalam batas normal.¹⁴

Tabel 1. Ciri subjek penelitian

Tolok ukur	Dislipidemia dengan SKA n=33	Dislipidemia dengan non SKA n=41	Jumlah keseluruhan n=74
Umur (tahun)	55,64±10,4	57,07±10,3	56,42±10,27
Jenis kelamin			
Laki-laki (%)	21 (63,6%)	12 (29,3%)	33 (44,6%)
Perempuan (%)	12 (36,4%)	29 (70,7%)	41 (55,4%)
IMT	24,53±1,87	26,80±4,43	25,78±3,69
Albumin (g/dL)	3,97±0,47	4,57±0,36	4,30±0,05
Hs CRP (mg/dL)	1,10±1,31	0,55±0,45	0,80±0,97
Kolesterol jumlah keseluruhan (mg/dL)	175,30±42,88	196,07±44,37	186,80±44,64
LDL (mg/dL)	118,15±30,26	121,41±31,30	119,96±30,67
HDL (mg/dL)	36,97±9,14	40,95±7,95	39,18±8,67
Trigliserida (mg/dL)	137,97±168,04	171,66±85,543	156,64±129,12
Apo B (mg/dL)	76,45±22,33	85,27±18,17	81,34±20,47
Apo A-I (mg/dL)	85,39±20,77	98,98±15,65	92,92±19,22
Angka banding Apo B/Apo A-I	0,92±0,26	0,88±0,23	0,90±0,24

Tabel 2. Perbandingan rerata profil lipid, Apo B, Apo A-I dan angka banding Apo B/Apo A-I di pasien dislipidemia dengan SKA dan non SKA

Tolok ukur	Dislipidemia dengan SKA n=33	Dislipidemia dengan non SKA n=41	P (*)
Kolesterol total (mg/dL)	175,30±42,88	196,07±44,37	0,001
LDL (mg/dL)	118,15±30,26	121,41±31,3	0,001
HDL (mg/dL)	36,97±9,14	40,95±7,95	0,001
Trigliserida (mg/dL)	137,97±168,04	171,66±85,543	0,001
Apo B (mg/dL)	76,45±22,33	85,27±18,17	0,001
Apo A-I (mg/dL)	85,39±20,77	98,98±15,65	0,001
Angka banding Apo B/Apo A-I	0,92±0,26	0,88±0,23	0,001

*Uji T

Tabel 3. Rerata kadar Apo B, Apo A-I dan angka banding Apo B/Apo A-I berdasarkan jenis kelamin di setiap kelompok subjek penelitian

Tolok ukur	Dislipidemia dengan SKA		Dislipidemia dengan non SKA		P(*)	P(**)
	Perempuan	Laki-laki	Perempuan	Laki-laki		
Apo B	78,42±23,34	75,33±22,25	87,69±17,56	79,42±19,04	0,001	0,001
Apo A-I	94,67±27,17	80,10±14,25	103,41±15,05	88,25±11,69	0,001	0,001
Angka banding Apo B/Apo A-I	0,87±0,25	0,95±0,27	0,86±0,19	0,92±0,31	0,001	0,001

* perbandingan antara subjek perempuan dislipidemia SKA dan dislipidemia non SKA

** perbandingan antara subjek laki-laki dislipidemia SKA dan dislipidemia non SKA

Kemampuan peramalan angka banding Apo B/Apo A-I lebih baik dibandingkan dengan Apo B, Apo A-I dan profil lipid yang biasa dilakukan secara rutin (LDL, HDL, trigliserida).²⁹

Ciri subjek penelitian (lihat Tabel 1), bahwa rerata kadar LDL, trigliserida, Apo B di dislipidemia dengan SKA masih dalam rentang normal, sedangkan kadar HDL dan Apo A-I lebih rendah daripadanya. Di kelompok dislipidemia dengan non SKA, didapatkan rerata kadar LDL dan Apo B masih dalam rentang normal, rerata kadar trigliserida lebih tinggi daripada *cut off*, sedangkan rerata kadar HDL dan Apo A-I lebih rendah daripada rentang normal. Rerata angka banding Apo B/Apo A-I subjek perempuan dan laki-laki di kedua kelompok, berdasarkan peningkatannya untuk kebahayaan infark miokard, termasuk kelompok kebahayaan tinggi terjadinya dan lebih tinggi daripada nilai *cut off* angka banding Apo B/Apo A-I (laki-laki 0,9 dan perempuan 0,8).

Keterbatasan penelitian ini adalah karena: menggunakan rancangan potong lintang, jumlah sampel pada penelitian ini masih sedikit, dan di kelompok dislipidemia non SKA *CKMB mass* dan Troponin I tidak diperiksa untuk menyingkirkan keberadaan SKA.

SIMPULAN

Didasari hasil telitian disimpulkan bahwa angka banding Apo B/Apo A-I berbeda secara bermakna

di pasien dislipidemia dengan SKA dan yang non SKA. Rerata angka banding Apo B/Apo A-I subjek perempuan dan laki-laki di kedua kelompok termasuk berkebahayaan tinggi, dan angka bandingnya lebih tinggi daripada nilai *cut off* (laki-laki 0,9 dan perempuan 0,8).

Berdasarkan telitian ini, angka banding Apo B/Apo A-I meningkat dan sudah masuk dalam kebahayaan tinggi meskipun abnormalitas kadar lipid masih belum menunjukkan kebahayaan tertentu. Dengan demikian angka banding Apo B/Apo A-I perlu diperiksa secara rutin di pasien dislipidemia SKA dan yang non. Di samping itu perlu diteliti lebih lanjut angka banding Apo B/Apo A-I di populasi dan sampel yang lebih besar, menggunakan rancangan penelitian *cohort* dan diperiksa *mass Troponin I* dan *CKMB* di kelompok dislipidemia non SKA.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kamso S, Purwanyastuti, Juwita R. Dislipidemia pada lanjut usia di kota Padang. Makara, Kesehatan, 2002; 6(2): 55–58.
2. Achar SA, Kundu S, Norcross WA. Diagnosis of acute coronary Syndrome. Am Fam Physician, 2005; 72:119–126.
3. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Survey Kesehatan Rumah Tangga, Jakarta. http://www.perpustakaan.depkes.go.id/cgi-bin/koha/opac-detail.pl?biblionumber=1768&shelfbrowse_itemnumber=3208#shelfbrowser 1995. (diunduh 2 Februari 2011).
4. Teramoto T, Sasaki J, Ueshima H, Egusa G, Kinoshita M, Shimamoto K, Daida H, et al. Diagnostic Criteria for Dyslipidemia. Executive Summary of Japan Atherosclerosis Cardiovascular Disease for Japanese. J. Atheroscler Thromb, 2007; 14: 155–158.

5. Perkeni. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia. Jakarta, Perkeni, 2006; 38–39.
6. Walldius G, Jungner I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. *J Intern Med*, 2004; 255(2): 188–205.
7. NCEP ATP III. Executive Summary of The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001; 285: 2486–97.
8. Elovson J, Chatterton JE, Bell GT, Schumaker VN, Reuben MA, Puppione DL, Reeve JR, et al. Plasma very low density lipoproteins contain a single molecule of apolipoprotein B. *J Lipid Res*, 1988; 29: 1461–73.
9. Marcovina S, Packard CJ. Measurement and meaning of apolipoprotein AI and apolipoprotein B plasma levels. *J Intern Med*, 2006; 259: 437–46.
10. Ballantyne CM, Andrews TC, Hsia JA, Kramer JH, Shear C. Correlation of non-high-density lipoprotein cholesterol with apolipoprotein B: effect of 5 hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on non-high-density lipoprotein cholesterol levels. *Am J Cardiol*, 2001; 88: 265–69.
11. Sniderman AD, Furberg CD, Keech A. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment. *Lancet*, 2003; 361: 777–80.
12. Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia Cabang Jakarta. Tabel Konversi dan Nilai Rujukan kimia in SI units tabel konversi sistem satuan SI-konvensional dan nilai rujukan dewasa-anak parameter laboratorium klinik. Jakarta, 2004; 45.
13. Walldius G, Jungner I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy—a review of the evidence. *J Intern Med*, 2006; 259: 493–519.
14. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS Study): a prospective study. *Lancet*, 2001; 358: 2026–33.
15. Yusuf S, Hawken S, Öunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M., et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 2004; 364: 937–52.
16. Sniderman AD, Scantlebury T, Cianflone K. Hypertriglyceridemic hyperapoB: unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 2001; 135: 47–459.
17. Walldius G, Jungner I, Kolar W, Holme I, Steiner E. High cholesterol and triglyceride values in Swedish males and females: increased risk of fatal myocardial infarction. First report from the AMORIS (Apolipoprotein-related Mortality RISK) Study. *Blood Press Suppl*, 1992; 4: 35–42.
18. Steeg WA, Boekholdt SM, Stein EA, El-Harchaoui K, Stroes ESG. Annals of internal medicine. Role of the Apolipoprotein B-Apolipoprotein A-I ratio in cardiovascular risk assessment: A case-control analysis in EPIC-Norfolk. *Ann Intern Med*, 2007; 146: 640–48.
19. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Acute coronary syndromes a national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2007; 4–12.
20. Melanson SF, Lewandrowski EL, Januzzi JL, Lewandrowski KB. Reevaluation of myoglobin for acute chest pain evaluation would false-positive results on “first-draw” specimens lead to increased hospital admissions? *Am J Clin Pathol*, 2004; 121: 804–08.
21. Johnson AM. Amino acids and proteins in Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, 6th Ed., USA, Saunders Elsevier, 2008; 286–316.
22. Anonim. Cholestest N HDL. Daiichi Pure Chemicals Co., Ltd., Japan, 2008a; 1.
23. Anonim. Triglycerida. Daiichi Pure Chemicals Co., Ltd., Japan, 2008b; 1.
24. Anonim. Cholestest LDL. Daiichi Pure Chemicals Co., Ltd., Japan, 2008c; 1.
25. Anonim. Apo B Auto N “Daichi” Apolipoprotein B Assay. Daiichi Pure Chemicals Co., Ltd., Japan, 2011a; 1.
26. Anonim. Apo A-I Auto N “Daichi” Apolipoprotein A-I Assay. Daiichi Pure Chemicals Co., Ltd., Japan, 2011b; 1.
27. Anonim. Vidas CKMB mass. BioMérieux, Inc., USA, 2008e; 3.
28. Anonim. Vidas Troponin I Ultra (TNIU). BioMérieux, Inc., USA, 2008d; 3.
29. Philip S, Abraham P, Sheriff DS. Apo B/Apo A-I ratio a better predictor of coronary artery disease in patients with or without type II diabetes mellitus. *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*, 2011; 2: 153–158.

PNEUMOCYSTIS PNEUMONIA (PCP) DI PENDERITA HIV DAN AIDS DENGAN KELAINAN PARU

(*Pneumocystis Pneumonia (PCP) in HIV and AIDS Patients with Pulmonary Symptom*)

R. Heru Prasetyo

ABSTRACT

PCP is one of the most common opportunistic infection in HIV and AIDS patients. A definitive diagnosis of PCP in HIV and AIDS patients in Dr. Soetomo General Hospital Surabaya has not been previously done. A definitive diagnosis have the role in the therapy and to prevent the illness as well. PCP is diagnosed by using a microscope to indentify *Pneumocystis jirovecii* in the lung fluid or tissue. The objective of this study was to know how to detect *Pneumocystis jirovecii* in the sputum samples and to know the determination of the prevalence of PCP in HIV and AIDS patients suffered with pulmonary symptom who were hospitalized in Dr. Soetomo General Hospital Surabaya. This research was carried out by a cross sectional study utilizing waste sputum samples from HIV and AIDS patients. The detection of *Pneumocystis jirovecii* used Giemsa stain. Six sputum samples among 18 sputum samples (33.33%) HIV and AIDS patients were *Pneumocystis jirovecii* positive. Based on this findings HIV and AIDS patients with pulmonary symptoms should be suspect having the possibility of PCP as opportunity infection in HIV and AIDS existed, and there for the detection of the *Pneumocystis jirovecii* in sputum sample must becoming routinelycarried out in the laboratory examination for HIV and AIDS patients which also suffering pulmonary symptom.

Key words: HIV and AIDS, *pneumocystis pneumonia (PCP)*

ABSTRAK

PCP adalah salah satu infeksi oportunistik yang paling sering terjadi di penderita HIV dan AIDS. Sejauh ini diagnosis pasti PCP belum pernah dilakukan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Diagnosis pasti PCP berperan dalam pengobatan dan upaya pencegahannya. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui dan menemukan keberadaan *Pneumocystis jirovecii* di sampel dahak dan menentukan berapa besar jumlah pengidap PCP di penderita HIV dan AIDS dengan keluhan paru yang sedang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Penelitian dilakukan secara kajian potong silang dengan memanfaatkan sampel dahak siswa periksaan penderita HIV dan AIDS. Temuan *Pneumocystis jirovecii* dalam sampel dahak dilakukan dengan pengecutan Giemsa. Enam dari 18 sampel dahak (33,33%) menunjukkan *Pneumocystis jirovecii* positif. Berdasar temuan ini, penderita AIDS dengan keluhan paru harus diduga kemungkinan mengidap PCP. Dengan demikian pemeriksaan laboratorik *Pneumocystis jirovecii* harus menjadi pemeriksaan yang rutin bagi penderita HIV dan AIDS yang juga mengidap keluhan paru.

Kata kunci: HIV dan AIDS, *pneumocystis pneumonia (PCP)*

PENDAHULUAN

Pneumocystis pneumonia (PCP) atau pneumocystosis adalah satu jenis pneumonia yang disebabkan oleh *Pneumocystis jirovecii*, jenis tersebut merupakan penyakit yang hanya terjadi di manusia. *Pneumocystis* umumnya ditemukan di paru orang sehat, tetapi dapat menjadi sumber infeksi oportunistik sebagai penyebab infeksi paru di individu yang mengalami penurunan kekebalan (immunocompromised), terutama di penderita HIV dan AIDS.¹⁻⁴ Pada awal wabah penyakit AIDS, PCP merupakan penyakit ikutan yang terjadi di 67% penderita HIV dan AIDS di Amerika, bahkan sebelum dikembangkan pengobatan yang tepat guna, PCP

menjadi penyebab utama kematian penderita HIV dan AIDS.⁵ Meskipun terjadi penurunan kejadian PCP sesudah pemberian pengobatan anti virus HAART, tetapi PCP masih tetap menjadi penyebab paling parah di penderita HIV dan AIDS.¹ Lebih dari 90% kasus PCP terjadi di penderita HIV dan AIDS dengan jumlah CD4 kurang dari 200 sel/ μL .⁵

Saat ini kasus HIV dan AIDS di Indonesia merupakan masalah utama di bidang kesehatan. Angka kejadian penderita AIDS terus meningkat seiring dengan peningkatan angka kematiannya. Kematian penderita AIDS pada umumnya disebabkan oleh komplikasi infeksi yang terjadi oportunistik.⁶ Sejak pertama terjadi wabah penyakit HIV di dunia, infeksi oportunistik sudah dikenal sebagai komplikasi

klinik yang menyebabkan peningkatan angka kematian penderita yang terinfeksi HIV.^{7,8} PCP dan tuberculosis sering terjadi di penderita HIV dan AIDS.^{9,10} tetapi sampai saat ini kelainan paru yang terjadi di penderita HIV dan AIDS umumnya diduga karena tuberculosis, sehingga pemeriksaan mikroskopis hanya ditujukan pada pemeriksaan tuberculosis. Sementara itu pemeriksaan mikroskopis untuk menetapkan diagnosis PCP belum pernah dilakukan. Sampai saat ini diagnosis PCP yang dilakukan baru bersifat dugaan berdasarkan gejala dan keluhan.

Indonesia sebagai negara yang berada di kawasan tropis dengan kelembapan tinggi merupakan tempat yang subur bagi pertumbuhan jamur termasuk *Pneumocystis*, sehingga kewaspadaan terhadap kemungkinan PCP di penderita HIV dan AIDS dengan kelainan paru perlu dikedepankan.

Salah satu faktor penyebab tingkat kematian penderita HIV dan AIDS yang tinggi adalah penatalaksanaan penderita yang masih kurang tepat, karena tidak tepat dalam mendiagnosis infeksi oportunistik tersebut.⁶ Diagnosis kejadian infeksi oportunistik di penderita HIV dan AIDS akan menjadi pedoman pemberian obat yang tepat dan teliti. Diagnosis PCP sulit dilakukan karena gejala dan tanda yang tidak khas, karena penggunaan obat pencegah seperti yang terjadi di penderita HIV dan AIDS, atau karena terjadi infeksi berbagai organisme secara bersamaan di individu yang mengalami penurunan kekebalan tubuh.¹¹ Cara menyelesaikan agar tidak terjadi kesalahan penatalaksanaan penderita HIV dan AIDS yang berkelainan paru, perlu diperiksa secara mikroskopis *Pneumocystis* menggunakan sampel cairan sekresi saluran napas atau jaringan paru, mengingat *Pneumocystis* tidak dapat dibiakkan (*cultur*).¹¹ Pemeriksaan dapat dilakukan dengan berbagai teknik pengecatan, baik dengan pengecatan perak GMS (Gomori Methenamine Silver) yang merupakan baukan, maupun dengan pengecatan: immunofluorescence, Toluidin Blue, Periodic Acid Schiff (PAS), atau Giemsa.^{11,12}

Hasil telitian ini diharapkan dapat menjadi bukti keberadaan *Pneumocystis* dan bersamaan dengan itu dapat diketahui seberapa besar jumlah kasus PCP di penderita HIV dan AIDS, serta dapat menjadi penentu langkah dalam penatalaksanaan PCP di penderita sejenis berikutnya, berikut upaya pencegahan penyebaran PCP dari dan ke penderita tersebut lainnya.

METODE

Sampel dahak

Sampel dahak yang digunakan merupakan sisa periksaan penderita HIV dan AIDS dengan keluhan

paru yang sedang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Awalnya sisa sampel dahak ini akan dimanfaatkan sebagai bahan praktikum mahasiswa Program Studi D3 Analis Medis Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Sisa sampel dahak yang akan diperiksa masih berada dalam tempat semula, tetapi tanda pengenalnya dilepas sehingga tidak lagi diketahui jati diri penderita dan tanda tersebut diganti dengan memberi nomor sampel, serta diberi larutan pengawet formalin 10%.

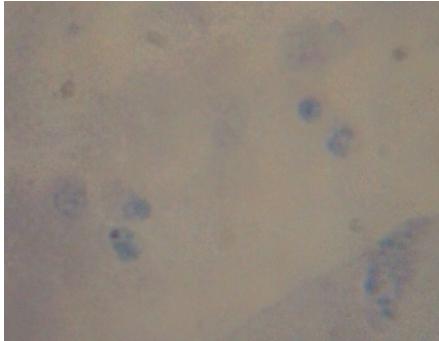
Pengecatan Giemsa

Sampel dahak dibuat sediaan di gelas benda, dan dibiarkan kering pada suhu kamar. Setelah kering, dilekatkan dengan *methanol*, kemudian dicat dengan pengecatan *Giemsa*. Pemeriksaan dilakukan secara mikroskopis dengan pembesaran $640\times$. Hasil periksaan dinyatakan *Pneumocystis* positif bila secara mikroskopis ditemukan bentukan bulat sampai lonjong, baik dalam tahap trofis yang mempunyai berbagai bentuk (*pleomorphic*) berukuran antara 1–5 mm dengan inti seperti titik (*dot*) dan sitoplasma berwarna biru pucat, maupun tahap spora berbentuk bulat, berukuran antara 5–8 mm, sitoplasma berwarna pucat, di dalamnya tampak paling banyak delapan (8) butir bentukan yang awalnya disebut sporozoit. Dapat juga ditemukan bentuk *praspora*, berbentuk lonjong, berdiameter antara 4–7 mm tanpa bentukan di dalamnya tetapi mungkin terdapat inti berjumlah satu atau lebih.^{12,13} Pembacaan hasil dimintakan saran dari sejawat yang mengampu mata kuliah Mikologi di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari bulan Agustus sampai bulan Oktober 2012 berhasil dikumpulkan 18 sampel dahak sisa periksaan penderita HIV dan AIDS yang sedang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Dengan cara mengecat *Giemsa*, enam sampel dahak diketahui positif *Pneumocystis* (33,33%).

Pneumocystis jerovcii sebagai penyebab PCP, awalnya dinamai *Pneumocystis carinii* dan digolongkan ke dalam jenis protozoa, ternyata setelah dianalisis, DNA lebih cenderung dimasukkan ke arah kelompok jamur.^{5,11} *Pneumocystis jerovcii* memiliki bentuk trofis (awalnya disebut trofosit) berdinding tipis, berukuran 1–5 μm , dengan satu inti yang menyerupai titik, dan bentuk spora (awalnya disebut kista) berdinding tebal, berukuran 5–8 μm , dan di dalam sitoplasmanya terdapat paling banyak delapan (8) butir bentukan (awalnya disebut sporozoit). Cara menyebar *Pneumocystis* belum jelas, tetapi diperkirakan secara dihirup (*per inhalasi*) dan menyerang epitel mukosa



Gambar 1. Gambaran mikroskopis hasil periksaan sampel dahak mukoid (kental) penderita HIV dan AIDS dengan pengecatan Giemsa, serta pembesaran $640\times$. Tampak tahap trofis dari *Pneumocystis* (tanda panah), sitoplasma pucat dengan satu inti.



Gambar 2. Gambaran mikroskopis hasil periksaan sampel dahak encer penderita HIV dan AIDS dengan pengecatan Giemsa, dalam pembesaran $640\times$. Tampak tahap spora dari *Pneumocystis* (tanda panah), sitoplasma berwarna pucat dengan bentukan kecil tercat lebih gelap berjumlah maksimal delapan (8).

saluran pernapasan, tetapi hanya menempel di permukaannya dan tidak menembus epitel inang. Demikian pula perbanyakannya diri terjadi di permukaan epitel mukosa saluran pernapasan.¹²

Diagnosis PCP dapat ditetapkan berdasarkan diagnosis pradugaan seperti yang dikemukakan oleh CDC. Diduga PCP bila terdapat gejala dan tanda yang meliputi sesak napas saat aktifitas atau batuk non produktif dalam kurun waktu tiga (3) bulan terakhir, foto dada menunjukkan gambaran infiltrat difus bilateral, hasil periksaan analisis gas darah $pO_2 <70$ mmHg atau kemampuan pertukaran gas rendah, dan tidak ada bukti pneumonia bakterialis.¹³ Namun, sering kali gejala dan tanda PCP tidak jelas sehingga perlu penetapan diagnosis (*diagnosis definitif*) melalui pemeriksaan mikroskopis *Pneumocystis* dengan menggunakan sampel cairan sekresi saluran napas yang terinfeksi baik berupa dahak, bahan hisapan terkait bronchial (aspirat bronchial), *Bronchial Alveolar Lavage (BAL)* atau sampel jaringan paru.

Dibandingkan dengan sampel yang lain, sampel dahak didapat tanpa tindakan yang menyakitkan,¹¹ dan dipilihnya pengecatan *Giemsa* di penelitian ini didasarkan pada pertimbangan bahwa bahan tersebut mudah didapat serta karena keseharian banyak digunakan untuk berbagai pemeriksaan. Di samping itu harganya relatif paling murah, dan tahapan kerja paling ringkas dan sederhana.

Pneumocystis jerovcii merupakan organisme satu sel yang di awalnya digolongkan ke dalam protozoa, tetapi setelah hasil telitian analisis DNA lebih cenderung bersifat sebagai jamur. *Pneumocystis* berbentuk bulat sampai lonjong, mempunyai dua tahapan, yaitu trofis dan spora. Tahapan trofis yang mempunyai berbagai bentuk, berukuran antara 1–5 mm, berdinding tipis, dan di dalam sitoplasmanya terdapat satu inti yang menyerupai titik.¹³ Dengan pengecatan *Giemsa* di sampel dahak yang menjadi encer akibat penambahan bahan pengawet formalin dinding sel masih tampak jelas dan sitoplasma tercat biru muda (Gambar 2). Sedangkan yang di sampel dahak yang kental dinding tidak tercat, demikian pula sitoplasmanya dan tampak pucat, yang terlihat hanya inti (Gambar 1). Tahap spora berbentuk bulat, berukuran antara 5–8 μm , berdinding tebal dan di dalam sitoplasmanya terdapat paling banyak delapan (8) butir bentukan yang awalnya disebut sporozoit.¹³ Dengan pengecatan *Giemsa* di sampel dahak yang encer dinding spora tampak sebagai garis tipis, sedang yang berasal dari dahak yang kental dinding spora tidak tercat, sitoplasma pucat dan di dalamnya tampak tercat dengan bentukan yang awalnya disebut sporozoit (Gambar 3). Didasari gambaran mikroskopis dalam temuan ini menunjukkan bahwa kekentalan sampel dahak menjadi penghambat bagi penyebaran bahan cat menuju sel *Pneumocystis*.

Didasari hasil temuan ini terbukti bahwa di penderita HIV dan AIDS di Indonesia dapat terjadi infeksi yang oportunistik PCP disebabkan oleh jamur *Pneumocystis*, dan jumlah pengidap PCP di penderita HIV dan AIDS yang sedang rawat inap di RSUD Dr. Soetomo Surabaya ditemukan sebesar 33,33%. Diduga bahwa hasil yang didapatkan akan lebih besar bila digunakan sampel BAL. Di Amerika Serikat angka kejadian PCP diperkirakan 9% di antara penderita HIV dan AIDS, dan 1% di antara penerima tindakan pemindahan organ (*transplant*) tertentu. Di antara penderita penurunan kekebalan yang mendapat pengobatan, PCP menyebabkan kematian penderita sekitar antara 5–40%, dan di penderita tanpa pengobatan angka kematian akibat PCP dapat mencapai 100%.³ Bukti keberadaan *Pneumocystis* memberikan peringatan bahwa pemeriksaan mikroskopis *Pneumocystis* sangat mendesak agar segera diterapkan di penderita HIV dan AIDS.

dengan kelainan paru sebagai pemeriksaan yang rutin dan harus dilakukan di samping pemeriksaan mikroskopis *Mycobacterium tuberculosis*, sehingga dapat dilakukan pengobatan yang tepat dan teliti yang dapat menurunkan angka kematian penderita HIV dan AIDS akibat PCP. Jumlah pengidap PCP yang tinggi mendorong untuk segera dilakukan upaya pencegahan penyebaran infeksi *Pneumocystis*, karena sampai saat ini PCP belum dapat dicegah dengan jalan vaksinasi.³ Upaya pencegahan dapat dilakukan dengan pemberian obat *trimoxazole-sulfamethoxazole* (TMX-SMX) atau penggunaan *pentamidine hirup* bagi kelompok individu yang berkebahayaan tinggi untuk berkembangnya PCP.^{3,12} Upaya pencegahan ini disarankan untuk semua penderita terinfeksi HIV dengan jumlah CD4 kurang dari 350 sel/mL, termasuk: bayi yang dilahirkan dari ibu yang mengidap penyakit tersebut, anak yang beriwayat pengidap PCP, dan individu yang mendapat tindakan pencangkokan sel punca (*stem cell*).³

SIMPULAN DAN SARAN

Pemeriksaan mikroskopis dengan pengecatan *Giemsa* di sampel dahak penderita HIV dan AIDS dengan kelainan paru yang sedang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Soetomo Surabaya, terbukti ditemukan *Pneumocystis jerovecii* dan jumlah pengidap PCP di penderita tersebut adalah sebesar 33,33%.

Pemeriksaan mikroskopis *Pneumocystis* harus segera diterapkan menjadi kegiatan rutin bagi penderita HIV dan AIDS dengan kelainan paru.

Bawa upaya pencegahan penyebaran PCP dari dan ke penderita HIV dan AIDS harus direncanakan untuk segera dilaksanakan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Morris A, Lungdren JD, Masur H, Walzer PD et al. Current Epidemiology of Pneumocystis Pneumonia. Emerging Infectious Diseases, 2004; 10(10 Oktober): 1713–20.
2. Stringer JR, Beand CB, Miller RF, Wakefield AE. A new name (*Pneumocystis jirovecii*) for *Pneumocystis* from humans, Emerging Infectious Dis, 2002; 8 (9): 891–96.
3. CDC and Prevention. Pneumocystis Pneumonia. <http://www.cdc.gov/fungal/pneumocystis-pneumonia/html>, Diakses tanggal 19 Agustus 2013.
4. AIDS Education and Training Centers. Guide for HIV/AIDS Clinical care, 2012 <http://www.aidsetc.org/aidsetc?>. Diakses tanggal 19 Agustus 2012
5. Manoloff ES, Francioli P, Taffe P, Melle van G, et al. Risk for Pneumocystic carinii Transmission among Patients with Pneumonia: a Molecular Epidemiology Study, Centers for Disease Control and Prevention, 2003; 9(1, January): 1–6.
6. Nasronudin. HIV&AIDS, Pendekatan Biologi Molekuler, Klinis, dan Sosial, Surabaya, Airlangga University Press, 2007; 115–117.
7. Satheesh KS, Lakshmi AS. Intestinal Parasitic Infection in HIV Infected Patients with Diarrhoea in Chennai, Indian Journal of Medical Microbiology, 2005; 20(2): 88–91.
8. Lew EA, Poles MA, Dieterich DT. Diarrheal Diseases Associated with HIV Infection, Gastroenterology Clinica of North America, 1997; 26(2): 259–90.
9. WHO. Distinguishing Other HIV-related Pulmonary Diseases from Pulmonary TB. In: TB/HIV, WHO, Geneva, 2004; 56–60.
10. Oosterhout JJG, Laufer MK, Perez MA, Graham SM, et al. Pneumocystis Pneumonia in HIV-positive Adults, Malawi, Emerging Infectious Diseases, 2007; 13(2, February): 325–28.
11. Thomas CF Jr, Limper AH. Medical Progress Pneumocystis pneumonia, The New England Journal of Medicine, 2004; 350 (24, June): 2487–94.
12. Hughes WT, Pneumocystis carinii. <http://www.pathobio.sdu.edu.cn/sdjsc/engparabook/ch085.html>, Diakses tanggal 19 Agustus 2012
13. CDC. Pneumocystic jerovecii infections-Microscopy Findings. http://dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/Frames/M-R/Pneumocystis/body_Pn. Diakses tanggal 19 Agustus 2012.

AKTIVITAS CKMB DAN MASA CKMB TERKAIT KARDIAK TROPONIN-I DALAM GEJALA KORONER AKUT

(CKMB Activity and its CKMB Mass as Well as Cardiactroponim-I in Acute Coronary Syndrome)

Tonang Dwi Ardyanto, Tahono

ABSTRACT

Coronary Heart Disease (CHD) is the leading cause of death recently, including in Indonesia which is raised to 25%. Acute Coronary Syndrome (ACS) is its common clinical manifestation. Therefore, the necessity for a sensitive as well as specific diagnostic biomarker for ACS should be addressed in discriminating the ACS patient and its related risks. The diagnostic sensitivity of characteristic electrocardiography pattern in ACS cases were reported to be variatively between 55–75%. In laboratory diagnostic, ACS markers among others are CKMB activity, CKMB mass as well as Cardiac Troponin-T and Troponin-I (cTnT and cTnI). Currently, cTnI is the gold standard. The present study is to know the analysing of the CKMB activity as well as the mass diagnostic performance in the detection of ACS in the patient presenting with chest-pain at RSDM, by using cTnI as the standard of reference. As many 30 samples, 18–65 years old, were selected through incidental sampling method from the subjects presenting with chest-pain no longer than 6 hrs before admission. The blood samples were drawn at admission and 6 hrs afterward. The CKMB activity (immunoinhibition assay), CKMB mass (ELFA) and cTnI (ELFA) measurement were performed on each sample. The analysis showed that cTnI cut-off on 0.1 µg/L (ESC/ACC 2000) was most optimal in the laboratory diagnostic of ACS compared to that of 0.01 µg/L (ESC/ACC 2007 update) and 1.0 µg/L (WHO). Using the cTnI cut-off on 0.1 µg/L, on admission (0 hr) the diagnostic efficiency of CKMB mass was 56.7% while that of CKMB activity was 60.0%. While on the serial measurement (6 hrs), the diagnostic efficiency of CKMB mass was 76.6% while that of CKMB activity was 56.7%. The results showed that by serial measurements, CKMB mass is superior than CKMB activity in the diagnosis of ACS in patient presenting with chest-pain. Further researches are necessary to elaborate the comparison elucidatively. The results of the study considered that in designing the protocol for laboratory examination should carried out in patient presenting with chest pain.

Key words: Troponin-I, CKMB mass, CKMB activity, ACS

ABSTRAK

Penyakit Jantung Koroner (PJK) merupakan penyebab kematian yang semakin meningkat persentasenya, termasuk di Indonesia yang mencapai sebesar 25%. Gejala/sindrom koroner akut (SKA) merupakan manifestasi klinis utama PJK. Untuk itu diperlukan petanda diagnostik yang peka dan khas untuk memilih pasien/penderita dan kebahayannya. Kepakaan diagnostik elektrokardiografi bagi kasus SKA dilaporkan beragam, antara 55–75%. Di bidang laboratorium, awalnya dikembangkan tolok ukur aktivitas CKMB dan masa CKMB, kemudian dikembangkan Troponin-T dan Troponin-I (cTnI) yang digunakan sebagai acuan saat ini. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui uji penampilan diagnostik aktivitas CKMB dan masa CKMB, dengan cTnI sebagai bakuan acuan, di penderita dengan keluhan nyeri dada akut di IGD RSDM. Sebanyak 30 sampel dari penderita berusia antara 18–65 tahun, dipilih secara kebetulan sampling konsekutif dari subjek yang datang dengan nyeri dada akut kurang dari enam (6) jam di IGD. Terhadap sampel dilakukan pengambilan darah untuk pemeriksaan aktivitas CKMB (*immunoinhibition assay*), masa CKMB (ELFA) dan cTnI (ELFA) saat datang (0 jam) dan enam (6) jam setelah datang di RS. Hasil perhitungan menunjukkan bahwa penggunaan cut-off cTnI 0,1 µg/L (ESC/ACC 2000), memberikan perbandingan deteksi SKA yang terbaik dibandingkan dengan *cut-off* cTnI 0,01 (ESC/ACC 2007 mutakhir) dan 1,0 µg/L (WHO). Dengan *cut-off* cTnI 0,1 µg/L tersebut, keberhasilgunaan diagnostik pada 0 jam menunjukkan masa CKMB sebesar 56,7% dan yang aktivitas CKMB sebesar 60,0%. Pada pengukuran serial enam (6) jam, keberhasilgunaan diagnostik masa CKMB sebesar 76,7% dan yang aktivitas CKMB sebesar 56,7%. Dari hasil olahan data, disimpulkan bahwa dengan pengukuran secara serial, masa CKMB lebih unggul daripada yang aktivitas CKMB untuk diagnosis SKA bagi penderita dengan keluhan nyeri dada. Analisis lebih jauh memerlukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar dan mencakup subjek bukan SKA. Hasil ini dapat dipertimbangkan pada penyusunan alur pemeriksaan penderita nyeri dada akut di RSDM.

Kata kunci: Troponin-I, CKMB mass, aktivitas CKMB, SKA

PENDAHULUAN

Nyeri dada akut merupakan salah satu tantangan diagnostik yang paling sering dihadapi di Instalasi Gawat Darurat (IGD). Diagnosismnya terutama berpusat

terhadap mengidentifikasi penderita dengan sindrom koroner akut (SKA). Pemeriksaan Elektrokardiografi (EKG) merupakan cara yang murah, cepat dan sederhana untuk mengidentifikasi kasus SKA. Namun, sebagian penderita (6,3%) dengan nyeri dada dan

hasil EKG yang normal atau tidak bermakna, juga berkebahayaan mengalami perburukan sebagai infark miokard akut (IMA) setelah dipulangkan.^{1, 2}

Kemajuan pengobatan untuk kasus SKA memerlukan diagnosis dini, cepat dan khas. Fibrinolisis yang dilakukan dalam enam (6) jam pertama setelah nyeri permulaan, dapat mengurangi angka kematian sebesar 90%. Sebaliknya, pengobatan fibrinolitik untuk angina tidak stabil (ATS), meningkatkan terjadinya kematian jaringan dan meninggalnya penderita. Karena itu, diagnosis cermat untuk kecurigaan adanya SKA sangat penting.³

Beberapa tolok ukur laboratorik dikembangkan untuk membantu mendiagnosis SKA seperti Aspartate Aminotransferase (AST), Lactate Dehydrogenase (LDH), Mioglobin, Carbonic Anhydrase III (CA III), Myosin Light Chain (MLC), CKMB dan Troponin⁴ Sejak tahun 1970, tolok ukur aktivitas CKMB selalu yang menjadi acuan, kemudian berkembang yang terkait masa CKMB. Cara kedua ini dilaporkan lebih khas dibandingkan dengan yang sebelumnya. Memasuki tahun 1990, cTnT digunakan sebagai acuan karena meningkat lebih dini dan bertahan lebih lama untuk SKA dibandingkan dengan CKMB. Pada perkembangannya, cTnI yang digunakan sebagai dasar diagnosis laboratorik karena lebih khas dalam menggambarkan proses kerusakan sel otot jantung dari cTnT.^{2, 5}

Perkembangan teknologi pengukuran cTnI dan diperlukannya diagnosis lebih dini, maka titik potong diagnostik cTnI untuk SKA terus diturunkan dari patokan WHO 1,0 µg/L (tahun 1900)⁶, menjadi 0,1 µg/L menurut *Joint Committee European Society of Cardiology and American College of Cardiology (ESC/ACC)* pada tahun 2000⁷, dan diperbarui lagi menjadi 0,01 µg/L pada tahun 2007.⁸ Dilaporkan juga penggunaan *delta cTnI* (perubahan kadar antara saat datang di rumah sakit dan pengambilan kedua berjarak antara 4–10 jam) ≥30% sebagai dasar diagnostik, dengan kadar cTnI belum melampaui titik potong.⁹ Namun, perlu dipertimbangkan peningkatan kadar troponin yang terjadi dengan penyebab di luar kardiovaskuler.¹⁰

Di Indonesia, telitian di Makassar menunjukkan ada hubungan yang bermakna antara kadar cTnT dan keadaan gambaran EKG khas IMA, CKMB dan LDH,¹¹ sedangkan yang di Yogyakarta didapatkan titik potong cTnI untuk kasus SKA bagi kadar cTnI 3,25 µg/L.¹² Di sisi lain, tolok ukur CKMB masih relatif lebih banyak digunakan dengan biaya pemeriksaan lebih bersaing. Hal ini memunculkan pertanyaan keberhasilgunaannya sebagai pilihan dibandingkan dengan cTnI penderita dengan keluhan nyeri dada di IGD. Sejauh dapat ditelusuri, perbandingan tersebut belum pernah dilaporkan di Indonesia.

METODE

Penelitian ini merupakan uji diagnostik dengan pendekatan potong lintang. Data diperoleh dari pasien yang datang dengan keluhan utama nyeri dada akut dengan awalan maksimal enam (6) jam sebelumnya di IGD RS Moewardi Surakarta pada bulan Agustus–September 2010. Patokan kesertaan: (1) laki-laki atau perempuan berusia antara 18–65 tahun, (2) dirawat di ruang perawatan Jantung dan Pembuluh Darah, dan (3) bersedia mengikuti penelitian. Patokan tidak disertakan: (1) didapatkan penyebab lain yang jelas untuk terjadinya nyeri dada di luar bidang kardiovaskular, dan (2) pernah menjalani tindakan pengobatan invasif penyakit jantung sebelumnya.

Sebanyak 30 sampel dipilih secara acak berurutan. Spesimen darah diambil pada nol (0) jam (saat masuk rumah sakit) dan enam (6) jam kemudian. Sesudah itu diukur kadar cTnI, aktivitas CKMB dan masa CKMB. Dari rekam medis, dicatat pula data demografi pasien, yaitu hasil rekaman EKG dan ukuran profil lipid saat pasien datang. Diagnosis SKA ditetapkan secara laboratorik menurut kadar cTnI, menggunakan tiga (3) kadar cTnI (0,01; 0,1 dan 1,0 µg/L) sebagai titik potong sesuai patokan WHO, ESC/ACC dan perbaruannya pada tahun 2007⁸ dan *delta cTnI* ≥30%.⁹ Hasil diagnosis tersebut, dianalisis tampilan diagnostik patokan aktivitas CKMB dan masa CKMB.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari 30 sampel yang terpilih, perbandingan laki-laki dan perempuan adalah 60% dan 40%, setara dengan laporan sebelumnya. Telitian di Makassar melaporkan perbandingan antara 63,3% dan 36,7% (usia 18–80 tahun).¹¹ Telitian di Yogyakarta melaporkan perbandingan antara 73,3% dan 26,7% (usia lebih dari 21 tahun).¹²

Sebagian besar subjek melaporkan permulaan nyeri dada dirasakan empat (4) dan lima (5) jam sebelum datang (30,0% dan 36,7%), hal tersebut setara dengan laporan sebelumnya. Telitian di Yogyakarta, melaporkan 27,8% subjek datang empat (4) jam pertama, 46,3% dalam 4–24 jam dan 14,8% setelah 24 jam.¹²

Secara umum, data pengukuran aktivitas CKMB, masa CKMB dan cTnI menunjukkan peningkatan antara pengukuran nol (0) jam dan enam (6) jam. Hasil uji derajat Wilcoxon menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$). Peningkatan ini menunjukkan kecenderungan umum terjadi perburukan kondisi tertentu, meskipun belum memastikan terjadi IMA tertentu. Peningkatan cTnI secara serial menunjukkan kemungkinan terjadi perluasan nekrosis jantung.¹³

Tabel 1. Jumlah sampel yang terdiagnosa IMA berdasarkan setiap titik potong cTnI

Kadar acuan cTnI ($\mu\text{g/L}$)	Jumlah (n)		
	>0,01	>0,1	>1,0
0 jam	21 (70,0%)	15 (50%)	3 (10%)
6 jam	25 (83,3%)	21 (70%)	7 (23,3%)
Delta 0 ke 6 jam ¹	-2	4 (13,3%)	15 (50%)

- 1 Peningkatan kadar cTnI antara pengukuran di nol (0) jam dan enam (6) jam, di subjek dengan hasil ukuran cTnI di bawah titik potong.
- 2 Tidak ada data, karena batas terendah pengukuran adalah 0,01 $\mu\text{g/L}$.

Laporan telitian di Jogjakarta tahun 2006, 72,0% subjek terdiagnosa IMA.¹² Data sejenis tidak didapatkan dalam laporan di Makassar.¹¹ Pada penelitian ini, sebanyak 25 (83,3%) subjek terdiagnosa IMA di titik potong *cTnI* 0,01 $\mu\text{g/L}$ (lihat Tabel 1) yang setara dengan laporan sebelumnya.

Penggunaan titik potong *cTnI* 0,01 $\mu\text{g/L}$ (ESC/ACC 2007⁸), memiliki hambatan, karena kepekaan perangkat analitik yang ada saat ini adalah 0,01 $\mu\text{g/L}$. Bila digabungkan dengan patokan delta di titik potong *cTnI* 0,1 $\mu\text{g/L}$ (ESC/ACC tahun 2000), didapatkan jumlah subjek terdiagnosa IMA sama dengan bila menggunakan titik potong *cTnI* 0,01 $\mu\text{g/L}$. Penggunaan delta juga menunjukkan sebanyak empat (4) subjek yang semula terdiagnosa sebagai ATS (kadar *cTnI* antara 0,01–0,1 $\mu\text{g/L}$) di nol (0) jam, menjadi terdiagnosa IMA enam (6) jam kemudian. Penapisan terhadap subjek terdiagnosa ATS ini penting, untuk mengidentifikasi kebahayaan. Di titik potong *cTnI* 1,0 $\mu\text{g/L}$, patokan delta *cTnI* menambah 15 (50%) subjek lain yang terdiagnosa IMA, sehingga jumlah keseluruhan sebanyak 22 (73,3%). Bila dibandingkan dengan titik potong *cTnI* 0,01 dan 0,1 $\mu\text{g/L}$, terdapat tiga (3) subjek yang lolos dari diagnosis IMA.

Sebanyak dua (2) subjek, nilai delta menunjukkan penurunan *cTnI* hasil di nol (0) jam ke enam (6) jam, sampai di bawah titik potong. Hal ini diduga terjadi bukan karena ATS tertentu atau sampai ke tingkat IMA, tetapi akibat kebocoran sesaat *cTnI* karena regangan di otot jantung misalnya pada waktu getaran arteri cepat (*rapid atrial fibrillation*) atau saat berolahraga berlebihan. Kemungkinan lain, tahap puncak peningkatan *cTnI* telah terlampaui, sehingga kadar *cTnI* saat datang lebih tinggi daripada enam (6) jam kemudian, meskipun kedua laporan permulaan nyeri dada kurang dari enam (6) jam. Hal ini mendukung dilakukan pengukuran *cTnI* secara serial.

Didasari patokan Perkeni tahun 2006¹⁴, sebanyak 21 dari 25 subjek (84,0%) di titik potong *cTnI* 0,01 dan 0,1 $\mu\text{g/L}$, serta 18 dari 22 subjek (81,8%) di titik potong *cTnI* 1,0 $\mu\text{g/L}$ yang terdiagnosa IMA,

juga menderita dislipidemia. Analisis lebih lanjut tidak mendapatkan hubungan yang bermakna antara dislipidemia dan diagnosis IMA, karena tidak ada perbedaan perbandingan persentase kejadian dislipidemia dibandingkan dengan kelompok yang tidak terdiagnosa IMA ($p>0,05$). Pada penelitian ini, profil lipid hanya merupakan pengukuran tunggal saat pasien datang, dan tidak ditelusuri faktor kebahayaan lain untuk IMA, sehingga berkebahan bias.

Sebanyak delapan (8) dari 25 subjek (32,0%) di titik potong *cTnI* 0,01 dan 0,1 $\mu\text{g/L}$, dan delapan (8) dari 22 subjek (36,4%) di titik potong *cTnI* 1,0 $\mu\text{g/L}$ yang terdiagnosa IMA, juga menunjukkan kelainan EKG yang khas. Laporan sebelumnya di Jogjakarta mendapatkan angka 52%.¹² Kepustakaan yang mengungkapkan bahwa kekerapan ditemukannya kelainan EKG yang khas di pasien IMA beragam antara 55–75%.¹ Persentase subjek yang terdiagnosa IMA relatif tinggi dengan gambaran EKG yang tidak menunjukkan, memberi nilai yang bermakna pada pemeriksaan petanda jantung laboratorik saat pasien pertama kali datang di IGD atau RS.

Secara umum, penampilan diagnostik aktivitas CKMB dan masa CKMB pada jam ke enam (6) lebih baik daripada jam ke nol (0), tetapi dengan perbedaan keberhasilgunaan diagnostik di antara keduanya. Pada pengukuran nol (0) jam, aktivitas CKMB cenderung menunjukkan penampilan diagnostik lebih baik daripada masa CKMB. Namun, pada pengukuran enam (6) jam kemudian terjadi sebaliknya. Hal ini diduga didasari bahwa aktivitas CKMB lebih responsif pada nol (0) jam, tetapi dengan kebahayaan fraksi CKMB ikut terukur selain jantung.

Pada enam (6) jam, peningkatan masa CKMB lebih menonjol sesuai dengan kemajuan nyeri dada dan kemungkinan perluasan area nekrosis. Secara keseluruhan, di ketiga titik potong *cTnI*, keberhasilgunaan diagnostik, kepekaan dan kekhasan masa CKMB lebih unggul daripada yang aktivitas CKMB (lihat Tabel 2).

Untuk masa CKMB, keberhasilgunaan diagnostik tertinggi 80,0% dicapai di titik potong *cTnI* 1,0 $\mu\text{g/L}$. Angka keberhasilgunaan diagnostik ini juga menunjukkan nilai *pre-test probability* (kemaknaan manfaat dilakukannya uji tertentu dalam menetapkan diagnosis penyakit) yang baik.¹⁵ Hasil ini diikuti juga dengan nilai kepekaan tertinggi (81,8%). Namun pada titik potong ini, terdapat tiga (3) subjek yang lolos diagnosis IMA berdasarkan patokan ESC/ACC maupun perbaruannya.⁸ Di titik potong *cTnI* 0,1 $\mu\text{g/L}$ (ESC/ACC tahun 2000),⁷ dicapai keberhasilgunaan diagnostik masa CKMB 76,6%. Penampilan diagnostik ini sama dengan hasil di titik potong *cTnI* 0,01 $\mu\text{g/L}$ (patokan ESC/ACC perbaruan tahun 2007⁸ dan mendeteksi jumlah kasus IMA yang sama). Dengan perbandingan

Tabel 2. Perbandingan penampilan diagnostik aktivitas CKMB dan masa CKMB (pada pengukuran nol/0 jam dan enam/6 jam di setiap titik potong *cTnI* digabungkan dengan delta *cTnI* dalam angka persen)

Titik potong <i>cTnI</i>	Nol (0) jam						Enam (6) jam					
	0,01		0,1		1,0		0,01		0,1		1,0	
	A	M	A	M	A	M	A	M	A	M	A	M
CKMB												
Kepekaan	42,9	71,4	46,7	73,3	66,7	66,7	60,0	76,0	60,0	76,0	60,0	81,8
Kekhasaan	77,8	44,4	73,3	40,0	66,7	66,7	40,0	80,0	40,0	80,0	40,0	75,0
Nilai ramal positif	81,8	75,0	63,6	55,0	18,2	18,2	83,3	95,0	83,3	95,0	83,3	90,0
Nilai ramal negatif	36,8	40,0	57,9	60,0	94,7	94,7	16,7	40,0	16,7	40,0	16,7	60,0
Angka banding kemungkinan positif	192,9	128,6	175,0	122,2	200,0	200,0	100,0	380,0	100,0	380,0	100,0	327,3
Angka banding kemungkinan negatif	73,5	64,3	72,7	66,7	50,0	50,0	100,0	30,0	100,0	30,0	100,0	24,2
Keberhasilgunaan diagnostik	53,3	63,3	60,0	56,7	66,7	56,7	76,6	56,7	76,7	56,7	80,0	

A=Aktivitas CKMB; M=CKMB mass

ini, titik potong *cTnI* 0,1 µg/L secara keseluruhan lebih baik daripada yang 1,0 µg/L.

Penampilan diagnostik ini dihitung berdasarkan pengukuran masa CKMB serial nol (0) jam dan enam (6) jam kemudian. Hasil ukuran tunggal pada jam nol (0), belum dapat menyingkirkan diagnosis SKA. Pada pengukuran jam ke nol (0), lima (5) dari 20 (25%) subjek yang terdiagnosis SKA menurut masa CKMB juga menunjukkan hasil periksaan EKG yang positif. Persentase ini meningkat menjadi tujuh (7) dari 20 (35%) pada pengukuran jam ke enam (6). Hasil pada jam ke enam (6) ini mendekati persentase kesesuaian dengan hasil EKG, yang ditunjukkan oleh ukuran *cTnI* secara serial (36,4%). Hal ini memperkuat data bahwa pengukuran serial menjelaskan lebih baik terhadap kebahayaan kejadian SKA, yang juga ditunjukkan dengan peningkatan kadar masa CKMB. Namun sejauh dapat ditelusuri, belum didapatkan patokan delta masa CKMB untuk penetapan diagnosis SKA.

Meskipun ciri sampel pada penelitian ini berkesesuaian dengan laporan sebelumnya di Indonesia, tetapi diperlukan lanjutan penelitiannya. Pada penelitian lanjutan tersebut, sebaiknya dilakukan dengan tingkatan lebih besar dan mencakup populasi subjek tanpa nyeri dada yang kemudian terbukti menderita SKA. Diagnosis klinis sebaiknya juga disertakan sebagai pertimbangan, sehingga diharapkan mendapatkan hasil yang lebih jelas dan dapat diterapkan untuk kepentingan klinis.

SIMPULAN

Pada pengukuran saat masuk ke RS dengan *cut-off* *cTnI* 0,1 µg/L untuk diagnosis SKA, aktivitas CKMB menunjukkan keberhasilgunaan diagnostik sebesar 60,0% dibandingkan dengan masa CKMB sebesar 56,7%. Perbedaan tersebut tidak bermakna. Pada pengukuran jam ke enam (6) menggunakan *cut-off* *cTnI* 0,1 µg/L digabungkan dengan delta *cTnI* ≥30% untuk diagnosis SKA, keberhasilgunaan diagnostik

masa CKMB sebesar 76,7% lebih unggul daripada yang aktivitas CKMB sebesar 56,7%. Dengan demikian, pengukuran masa CKMB secara serial dapat menjadi pilihan untuk pengukuran *cTnI* untuk kasus yang diduga SKA.

DAFTAR PUSTAKA

- Collinson PO, Premachandram S, Hashemi K. Prospective Audit of Incidence of Prognostically Important Myocardial Damage in Patients Discharged from Emergency Department. BMJ 2000; 320: 1702–05.
- Goodacre A, Pett P, Arnold J, Chawla A, Hollingsworth J, Roe D, et al. Clinical Diagnosis of Acute Coronary Syndrome in Patients with Chest Pain and a Normal or Non diagnostic Electrocardiogram. Emerg. Med. J. 2009; 26: 866–870.
- Achar SA, Kundu S, Norcross WA. Diagnosis of Acute Coronary Syndrome. Am. Fam. Physician 2005; 72 (1): 119–126.
- Loria V, Leo M, Biasillo G, Dato I, Biasucci LM. Biomarkers in Acute Coronary Syndrome. Biomarker Insights 2008; 3: 453–468.
- Lee HM, Kerr D, Ici DH, Kelly AM. Clinical Significance of Initial Troponin I in the Grey Zone in Emergency Department Chest Pain Patients: A Retrospective Pilot Study. Emerg. Med. J. 2010; 27: 302–305.
- Lippi G, Montagnana M, Salvagno GL, Guidi GC. 2006. Potential Value for New Diagnostic Markers in The Early Recognition of Acute Coronary Syndromes. Can. J. Emerg. Med. 8(1): 27–31.
- ESC/ACC. 2000. Myocardial infarction redefined — A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. Eur Heart J (2000) 21, 1502–13.
- SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). 2007. Acute Coronary Syndromes: A National Clinical Guideline (last update February 2013). <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign93.pdf> (diunduh: 19 September 2013).
- Apple FS, Pearce LA, Smith SW, Kaczmarek JM, Murakami I. Role of Monitoring Changes in Sensitive Cardiac Troponin I Assay Results for Early Diagnosis of Myocardial Infarction and Prediction of Risk of Adverse Events. Clin. Chem. 2009; 55: 930–937.
- Jeremias A, and Gibson C. Narrative Review: Alternative Causes for Elevated Cardiac Troponin Levels when Acute Coronary Syndromes are Excluded. Ann. Intern. Med. 2005; 142: 786–791.
- Nawawi RA, Fitriani B, Rusli, Hardjoeno. Nilai Troponin T (cTnT) Penderita Sindrom Koroner Akut (SKA). Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory 2006; 12(3): 123–126.

12. Ariningrum D, Setyawati, Sianipar O. Penetapan Nilai Cut-off Cardiac Troponin I (cTnI) pada Infark Miokard Akut. Berkala Ilmu Kedokteran 2006; 38 (3): 143–151.
13. Steen H, Giannitsis E, Futterer S, Merten C, Juenger C, Katus HA. Cardiac Troponin T at 96 Hours after Acute Myocardial Infarction Correlates with Infarct Size and Cardiac Function. J. Am. Coll. Cardiol. 2006; 48: 2192–94.
14. Perkeni. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia. Jakarta, Perhimpunan Endokrinologi Indonesia, 2006; 38–39.
15. Iles S, Hodges AM, Darley JR, Frampton C, Epton M, Beckert M, et al. Clinical Experience and Pre-Test Probability Scores in the Diagnosis of Pulmonary Embolism. Q. J. Med. 2003; 96: 211–215.

JUMLAH PLATELET PADA PENDERITA PRE-EKLAMPSIA

(Platelet Count in Pre-Eclampsia Patients)

M. Arif Muchlis, Suci Aprianti, Hj. Darmawati ER

ABSTRACT

In pregnant women who previously did not have hypertension pre-eclampsia is a pregnancy complication, which characterized by the increased of blood pressure, proteinuria and/or oedema. One of theory about aetiology of pre-eclampsia suggests that this is caused by endothelial damage that can lead to adhesion and platelet aggregation. The aim of this study was to know the platelet count and indices by analyzing, such as mean platelet volume (MPV), its distribution width (PDW) and the large cell ratio (P-LCR) for diagnostic confirmation in pre-eclampsia patients. This research was a retrospective study using secondary data of routine blood test from medical records of pre eclampnia patients who were treated at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital during the period of January to December 2011 and the normal pregnant women data that were taken as control. The data obtained were platelet count, MPV, PDW, P-LCR and analyzed using independent T test. The results showed that the mean platelet count in pre-eclampsia patients was lower than the control but had no statistically significant difference ($p=0.325$) whereas the mean of MPV, PDW and P-LCR in pre-eclampsia patients increased compared to the control group and was statistically significant with p value of MPV ($p=0.003$), PDW ($p=0.002$) and P-LCR ($p=0.010$). In conclusion, platelet indices can be used as diagnostic confirmation markers in pre-eclampsia patients.

Key words: Pre-eclampsia, platelet count

ABSTRAK

Pre-eklampsia merupakan komplikasi kehamilan yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah disertai proteinuria dan atau edema di perempuan hamil yang sebelumnya tidak mengalami tekanan darah tinggi. Salah satu teori dinyatakan, bahwa pre-eklampsia terjadi oleh karena ada kerusakan endotel yang dapat menyebabkan adhesi dan agregasi platelet terjadi. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui jumlah platelet dan indeksnya, yaitu mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW) dan platelet large cell ratio (PLCR) secara menganalisis, untuk memastikan diagnostik di penderita pre-eklampsia. Penelitian ini merupakan kajian tinjauan ke belakang dengan mengambil data sekunder dari rekam medik hasil periksaan darah rutin bagi penderita pre-eklampsia yang dirawat di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo selama masa waktu bulan Januari sampai Desember 2011. Sebagai pembanding diambil data ibu hamil yang normal. Data yang didapat berupa hitungan jumlah trombosit, MPV, PDW, P-LCR yang dianalisis menggunakan uji T tidak berpasangan. Hasil telitian didapatkan rerata jumlah platelet di penderita pre-eklampsia lebih rendah dibandingkan dengan kelompok pembanding, tetapi secara statistik tidak mempunyai perbedaan yang bermakna ($p=0,325$). Namun, nilai rerata MPV, PDW dan P-LCR di penderita pre-eklampsia meningkat dibandingkan dengan kelompok pembanding, dan bermakna secara statistik dengan nilai p masing-masing MPV ($p=0,003$), PDW ($p=0,002$) dan P-LCR ($p=0,010$). Didasari hal tersebut dapat disimpulkan bahwa indeks platelet dapat dijadikan sebagai petanda untuk memastikan diagnostik terkait penderita pre-eklampsia.

Kata kunci: Pre-eklampsia, jumlah platelet

PENDAHULUAN

Pre-eklampsia merupakan komplikasi kehamilan yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah ($>140/90$ mmHg) disertai proteinuria (>300 mg per 24 jam) dan atau edema pada perempuan hamil yang sebelumnya tidak mengalami tekanan darah tinggi.^{1,2} Gejalanya biasa muncul pada trimester ketiga, walaupun sebenarnya kelainan sudah terjadi jauh lebih dini yakni pada usia kehamilan antara 8–18 minggu.³ Gejala tersebut akan berkurang atau menghilang setelah melahirkan.^{4–6}

Pre-eklampsia dan eklampsia merupakan penyebab terbesar angka kesakitan dan angka kematian terkait ibu dan masa kelahiran di antara komplikasi kehamilan.^{4,7–9} Angka kejadian pre-eklampsia berkisar antara 5–15% dari seluruh kehamilan di seluruh dunia.¹ Di Afrika dan Asia hampir sepersepuluh dari seluruh kematian ibu berhubungan dengan tekanan darah tinggi selama kehamilan, sedangkan di Indonesia merupakan penyebab kematian ibu nomor dua dengan kejadian antara 7–10% dari seluruh kehamilan¹⁰

Penyebab pre-eklampsia sampai saat ini belum diketahui dengan pasti. Banyak teori yang dikemukakan, salah satunya menyatakan bahwa pre-eklampsia terjadi karena kerusakan endotel. Kerusakan sel endotel mengakibatkan adhesi dan agregasi platelet terjadi, gangguan permeabilitas lapisan endotel terhadap plasma, enzim lisosom, tromboksan dan serotonin terlepas. Hal tersebut adalah sebagai akibat kerusakan platelet, sehingga hasilan prostasiklin terhenti menyebabkan keseimbangan prostasiklin dan tromboksan terganggu. Di samping itu hipoksia plasenta juga terjadi akibat pemakaian oksigen oleh peroksidase lemak.^{1,8,11,12}

Aktivasi sistem koagulasi di pembuluh darah kecil dan meningkatnya agregasi platelet menyebabkan peningkatan pemakaian di perifer dan akhirnya terjadi kerusakan yang berlebihan. Hal tersebut menyebabkan penurunan jumlah platelet terjadi. Keadaan ini diikuti oleh peningkatan indeks platelet yaitu *mean platelet volume* (MPV), *platelet distribution width* (PDW) serta *platelet large cell ratio* (P-LCR).^{9,13} Indeks platelet merupakan data dari hasil periksaan darah yang rutin dilakukan dan selama ini belum dipergunakan secara baik benar. MPV adalah volume rerata platelet yang beredar dalam darah perifer (8–12 fL), PDW adalah ragaman ukurannya (9–14 fL) serta P-LCR adalah persentasenya yang berukuran lebih 12 fL (12–35%).^{7,14}

Telitian yang dilakukan oleh Howarth dkk.¹⁵ menunjukkan bahwa penurunan jumlah platelet dan MPV tinggi mempunyai nilai kepekaan 90% dan kekhasan 83,3% dalam meramalkan pre-eklampsia.¹⁵ Dundar dkk¹⁶ menemukan peningkatan nilai MPV yang terjadi di pre-eklampsia dibandingkan dengan perempuan hamil normal.¹⁶

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui jumlah platelet dan indeksnya (MPV, PDW dan P-LCR) secara analisis dapat dijadikan sebagai kepastian diagnostik di penderita pre-eklampsia.

METODE

Penelitian ini merupakan kajian tinjauan ke belakang dengan mengambil data sekunder dari rekam medik hasil periksaan darah rutin bagi penderita pre-eklampsia yang dirawat di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo selama masa waktu Januari sampai Desember 2011. Data diambil yang memenuhi patokan kesertaan, yaitu semua penderita pre-eklampsia yang telah didiagnosis pasti oleh preklinik dan mempunyai data lengkap rekam medis. Penelitian ini menggunakan pembanding ibu hamil normal di usia kehamilan trimester ketiga yang tidak berpenyakit atau berkomplikasi kehamilan. Data yang didapat berupa

jumlah platelet, MPV, PDW serta P-LCR menggunakan *hematological analyzer* yang sama. Data dianalisis dengan menggunakan uji T tidak berpasangan untuk mengetahui apakah jumlah platelet, MPV, PDW dan P-LCR dapat dijadikan sebagai petanda untuk pemastian diagnostik untuk penderita pre-eklampsia dibandingkan dengan ibu hamil normal.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Data penderita pre-eklampsia diperoleh selama masa waktu Januari sampai Desember 2011 yang memenuhi patokan kesertaan, yaitu sebanyak 40 sampel. Kelompok sejenis yang dipilih secara acak sebanyak 40 sampel dari ibu hamil normal yang juga mempunyai hasil periksaan darah rutin. Rerata umur penderita pre-eklampsia 29,9 tahun, sedangkan dari segi pernah melahirkan (paritas) terdapat 18 mengandung primipara dan 22 hamil berulang kali (multipara). Data selengkapnya dapat dilihat di Tabel 1.

Rerata jumlah platelet penderita pre-eklampsia lebih rendah daripada kelompok pembanding, tetapi secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p=0,325$).

Nilai MPV, PDW dan PLCR meningkat dibandingkan dengan kelompok pembanding dan terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik dengan nilai p masing-masing MPV ($p=0,003$), PDW ($p=0,002$) dan PLCR ($p=0,010$). Selengkapnya dapat dilihat di Tabel 2.

Gambar 1(a) dapat dilihat grafik jumlah platelet di penderita pre-eklampsia lebih rendah daripada kelompok pembanding, sedangkan pada Gambar 1(b,c,d) MPV, PDW dan P-LCR grafiknya cenderung

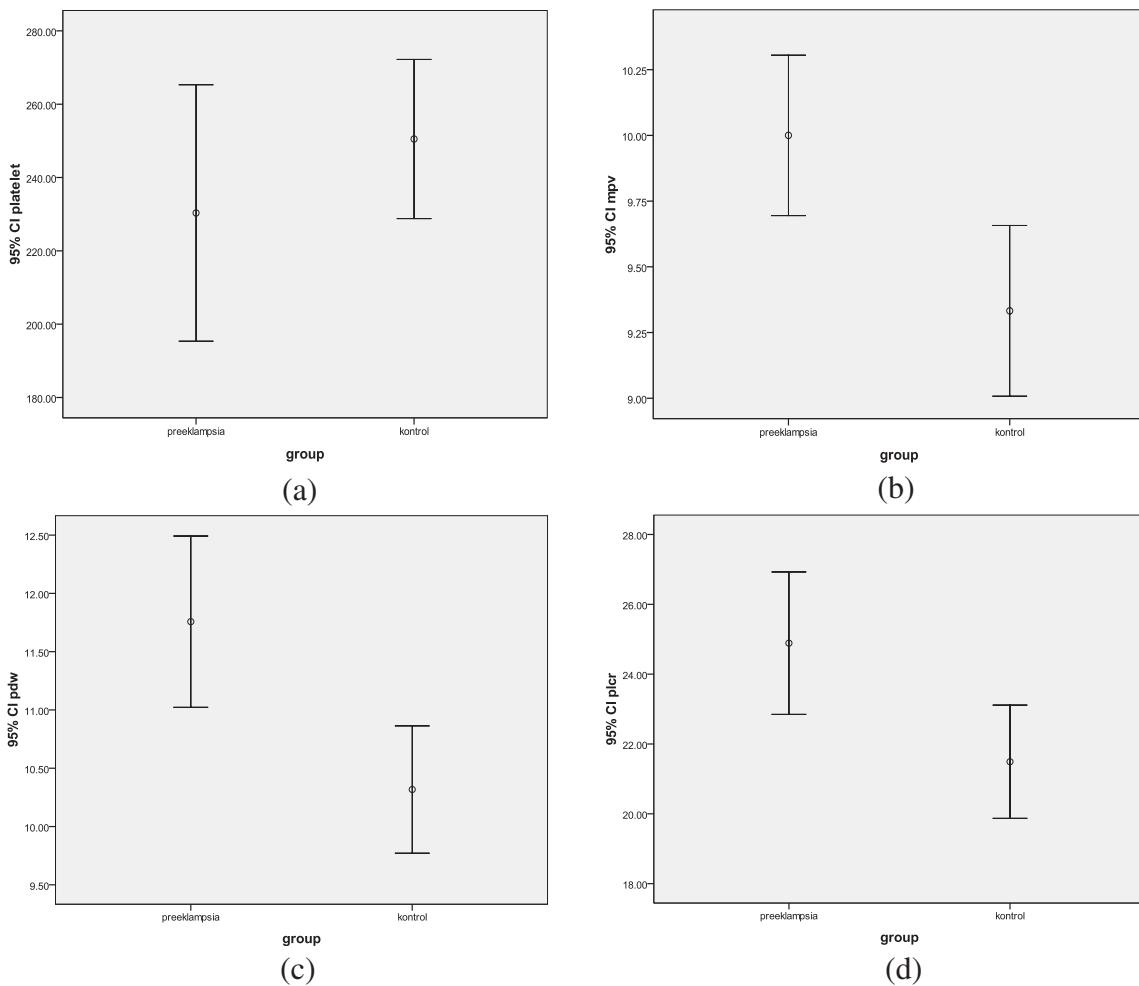
Tabel 1. Ciri penderita pre-eklampsia

Ciri	Pre-eklampsia	Pembanding
	N=40	N=40
Umur (tahun)	29,9±7,2	28,8±6,3
Paritas (N)		
Primipara	18	19
Multipara	22	21

Tabel 2. Perbandingan jumlah platelet dan indeks platelet penderita pre-eklampsia dengan kelompok pembanding

Jumlah platelet	Pembanding N=40	Preeklampsia	p^*
		N=40	
($10^3/\mu\text{L}$)	230±109	250±68	0,325
MPV(fL)	10±0,95	9±1,02	0,003
PDW(fL)	11,76±2,29	10,32±1,71	0,002
PLCR(%)	24,89±6,38	21,49±5,07	0,010

*Uji T tidak berpasangan



Gambar 1. Perbandingan jumlah platelet dan indeksnya di penderita pre-eklampsia dan kelompok pembandingnya.

meningkat di penderita tersebut dibandingkan dengan kelompok pembandingnya.

Hasil yang diperoleh dalam telitian ini yaitu rerata jumlah platelet di kelompok pre-eklampsia lebih rendah daripada kelompok pembanding, tetapi secara statistik tidak bermakna perbedaannya. Jumlah pembanding yang menurun di pre-eklampsia disebabkan karena adanya adhesi dan agregasi platelet yang memicu peningkatan kerusakan platelet terjadi. Kemudian nilai rerata MPV, PDW dan P-LCR di penderita pre-eklampsia lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok pembanding, dan bermakna secara statistik dengan nilai $p < 0,005$. Hal ini sesuai dengan telitian yang dilakukan oleh Howart dkk¹⁵ dan Dundar dkk.¹⁶ menyatakan ada peningkatan indeks platelet khususnya MPV di penderita pre-eklampsia dibandingkan dengan perempuan hamil normal.^{9,14,15}

Nilai MPV, PDW dan P-LCR merupakan petunjuk ukuran platelet yang beredar dalam darah perifer. Platelet muda berukuran lebih besar, sehingga MPV juga akan meningkat. Demikian juga ragaman ukuran

platelet akan meningkat sebab terdapat platelet bifasik yaitu yang beredar dalam darah perifer: platelet muda berukuran lebih besar dan yang sudah tua dengan ukuran lebih kecil. Perbandingan platelet muda meningkat, maka terjadi kenaikan persentasenya yang berukuran lebih dari 12 fl. Hal tersebut menjadikan P-LCR juga meningkat. MPV, PDW dan P-LCR yang meningkat menunjukkan terjadinya kenaikan hasilan platelet, mungkin sebagai pengimbang terhadap percepatan kerusakan platelet.¹⁷

SIMPULAN DAN SARAN

Perbedaan jumlah platelet di telitian ini secara statistik tidak bermakna. Nilai MPV, PDW dan P-LCR terdapat perbedaan hasil yang bermakna antara penderita pre-eklampsia dibandingkan dengan kelompok pembanding. Dengan demikian indeks platelet dapat dijadikan sebagai petanda pemastian diagnostik terhadap penderita pre-eklampsia.

Didasari hal tersebut di atas, maka diharapkan perlu dilakukan penelitian lanjut untuk membedakan

pre-eklampsia berdasarkan derajat ringan, sedang dan berat. Sehingga keparahan penyakit dapat dinilai berdasarkan jumlah dan indeks platelet.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dharma R, Wibowo N, Raranta HP. Disfungsi Endotel pada Pre-eklampsia. Dalam: Makara Kesehatan. 2005; 9(2): 63–69.
2. Mohapatra S, et al. Platelet Estimation: Its Prognostic Value In Pregnancy Induced Hypertension. In Indian Journal Physiology and Pharmacology. 2007; 51(2): 160–164.
3. Rambulangi J. Beberapa Cara Prediksi Hipertensi dalam Kehamilan. Dalam: Cermyn Dunia Kedokteran. 2003; 39: 5–8.
4. WHO. Recommendations For Prevention And Treatment of Pre-Eclampsia And Eclampsia. World Health Organization. 2011; 1–40.
5. Hadunewich M, Karumanchi SA, Lafayette R. Pathophysiology of the Clinical Manifestations of Pre-eclampsia. In Clin J Am Soc Nephrol 2. 2007; 543–549.
6. Vagdatli E, et al. Platelet Distribution Width: a Simple, Practical and Specific Marker of Activation of Coagulation. In Hippokratia Medical Journal. 2010; 14 (1): 28–32.
7. Kaito K, et al. Platelet Size Deviation Width, Platelet Large Cell Ratio, and Mean Platelet Volume Have Sufficient Sensitivity and Specificity in the Diagnosis of Immune Thrombocytopenia. In British Journal of Haematology 2005; 128: 698–702.
8. Sudhaberata K. Penanganan Pre-eklampsia Berat dan Eklampsia. Dalam: Cermyn Dunia Kedokteran 2001; 133: 26–30.
9. Annam V, et al. Evaluation of Platelet Indices and Platelet Counts and Their Significance in Pre-eclampsia and Eclampsia. In: Int J Biol Med Res. 2011; 2(1): 425–428.
10. Ariani R. Hubungan Pre-eklampsia dengan Berat Bayi Lahir Rendah di RSUP H. Adam Malik Medan Tahun 2009. Karya tulis ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Sumatra Utara. 2010; 1–5.
11. Sezer SD, et al. Platelet Parameters in Pre-eclamptic Pregnancies. In: Pamukkale Medical Journal. 2011; 4(2): 66–71.
12. Maconi M, Cardaropoli S, Cenci AM. Platelet Parameters in Healthy and Pathological Pregnancy. In: Journal of Clinical Laboratory Analysis. 2012; 26: 41–44.
13. Cordingley F. Mean Platelet Volume (MPV) Interpretation and Clinical Application. In: Lab Update. 2009; 1.
14. Anonimous. Platelet distribution curves: Interpretation, Potentials and Limitations. In: Sysmex Xtra online. 2011; 1–6.
15. Howarth S, et al. Platelet Indices During Normal Pregnancy and Pre-eclampsia. In: Br J Biomed Sci. 1999; 56: 20–22.
16. Dundar O, et al. Longitudinal Study of Platelet Size Changes in Gestation and Predictive Power of Elevated MPV in Development of Pre-eclampsia. In Prenatal Diagnosis. 2008; 28(11): 1052–56.
17. Buttarello M, Plebani M. Automated blood cell counts: State of the art. In Am Journal Clinical Pathology. 2008; 130: 104–16.

FUSI GEN BREAKPOINT CLUSTER REGION ABELSON KINASE (BCR-ABL) DAN UJI HEMATOLOGIS RUTIN

(*Fusion of Gen Breakpoint Cluster Region Abelson Kinase (Bcr-Abl) and Routine Haematological Test*)

Delita Prihatni¹, Ida Parwati¹, Rahmat Sumantri², Rully MA. Roesli², Nurizzatun Nafsi¹

ABSTRACT

Chronic myeloid leukemia (CML) is a type of Chronic myeloproliferative disorders in pluripotential stem cell hematopoiesis cell disease caused by somatic mutation chromosomal translocation of the Abelson (ABL) and Breakpoint Cluster Region (BCR) genes on chromosomes 9 and 22. The Breakpoint Cluster Region Abelson Kinase (BCR-ABL) gene encodes different fusion transcripts of messenger Ribo Nucleic acid (m RNA)/type of fusion gene that vary in size depending on the breakpoint in the BCR gene. The majority of CML cases have been shown to have either b3a2 or b2a2 fusion gene. This research is a preliminary study designed to know how to identify a quantification BCR-ABL gene and expression fusion of gene and its relation to routine haematological parameters. The researchers analyzed 12 adults who were positive using a quantification ratio BCR-ABL and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PDH) as a house keeping gene by real-time quantitative polymerase chain reaction (RQ PCR) of chronic phase of CML patients, qualitative of translocation of BCR-ABL gene by gel agarose and routine haematological tests by a haematologic analyzer. The average quantification ratio of BCR-ABL gene and G6PDH was 0.0881, 50% patients had b3a2 fusion gene, 41.6% had b2a2 dan 0.4% had e1a1. Fusion gene b3a2 showed a quantification ratio, haemoglobin level and leukocyte count higher compared to b2a2 fusion gene.

Key word: BCR-ABL, fusion gene, routine haematological test

ABSTRAK

Chronic myeloid leukaemia (CML) merupakan kelainan mieloproliferatif tertentu di pluripotensial sel punca hematopoiesis yang disebabkan oleh mutasi somatik translokasi kromosom gen Abelson Kinase (ABL) dan gen Breakpoint Cluster Region (BCR) di kromosom 9 dan 22. Gen Breakpoint Cluster Region Abelson Kinase (BCR-ABL) yang menyandi berbagai transkripsi messenger Ribo Nucleic acid (mRNA)/jenis fusi gen yang mempunyai berat molekul berbeda, bergantung lokasi titik putus (breakpoint) di gen BCR. Sebagian besar penderita CML mempunyai fusi gen b3a2 dan b2a2. Penelitian ini merupakan kajian pendahuluan untuk mengetahui hubungan kuantifikasi gen BCR-ABL dan ekspresi berbagai fusi gen dengan tolok ukur hematologis yang rutin. Penelitian ini melibatkan 12 orang penderita CML dewasa tingkat kronik yang dinyatakan positif pada pemeriksaan angka banding kuantifikasi gen BCR-ABL dan Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PDH) sebagai house keeping gene dengan real-time quantitative polymerase chain (RQ PCR), pemeriksaan qualitative translocation gen BCR-ABL dengan gel agarosa dan pemeriksaan hematologik rutin menggunakan haematological analyzer. Rerata angka banding kuantifikasi gen BCR-ABL dengan G6PDH didapatkan 0,0881, 50% penderita CML mempunyai fusi gen b3a2, sebanyak 41,6% berfusi gen b2a2 dan 0,4% berfusi gen e1a1. Fusi gen b3a2 berangka banding kuantifikasi gen BCR-ABL/G6PDH, kadar hemoglobin dan jumlah leukosit yang lebih tinggi bila dibandingkan dengan fusi gen b2a2.

Kata kunci: BCR-ABL, fusi gen, pemeriksaan hematologi rutin

PENDAHULUAN

Chronic myelogenous leukemia atau Chronic myeloid leukemia (CML) merupakan kelainan mieloproliferatif tertentu di pluripotensial sel punca (stem cell) hematopoiesis yang ditandai dengan proliferasi dan diferensiasi galur mieloid di semua tahapan maturasi. Kejadian CML di dunia antara 1–2 kasus per 100.000 orang setiap tahun, dengan angka banding antara laki-laki dan perempuan 2:1. Menurut statistik kasus CML terjadi pada pertengahan umur antara 30–50 tahun dan akan meningkat seiring dengan bertambahnya

usia. Kasus ini merupakan 15–20% dari seluruh kejadian leukemia di orang dewasa, dan bila terjadi di anak-anak disebut *Juvenile CML*.^{1–3}

Di Indonesia kejadian CML merupakan kasus yang paling sering ditemukan bila dibandingkan dengan kasus leukemia jenis lainnya. Penyakit ini sebagian besar tidak diketahui penyebabnya, tetapi diduga disebabkan oleh pajanan radiasi, obat sitotoksik, dan bahan kimia seperti benzene. Kasus CML meningkat setelah peristiwa bom atom Nagasaki dan Hiroshima di Jepang dan setelah reaktor atom Chernobil meledak di Rusia.^{1,4}

¹ Departemen/SMF Patologi Klinik FKUP/RSHS Bandung. E-mail: delitapri@yahoo.com

² Departemen/SMF Ilmu Penyakit Dalam FKUP/RSHS Bandung

Chronic myelogenous leukemia merupakan kelainan tertentu pertama yang dihubungkan dengan jejas genetik yang khas. Pada tahun 1960 mulai diketahui terdapat kelainan kromosom dalam keganasan dengan ditemukannya kelainan kromosom di penderita CML.¹ Pada tahun 1973 Rowley⁵ menemukan kromosom Ph yang terbentuk akibat ada translokasi antara bagian 3' gen *ABL* (*Abelson Kinase*) yang merupakan tempat pembuatan RNA dan bersifat sebagai proto onkogen di lengan panjang kromosom 9, yang terpecah di *band q34* (9q34) dengan bagian 5' gen *BCR* (*Breakpoint Cluster Region*) di kromosom 22 yang terpecah di *band q11:22* (22q11), sehingga menghasilkan gen *BCR-ABL*.^{3,5-7}

Gabungan gen *BCR* dan *ABL* disebut sebagai gen *BCR-ABL* yang diduga sebagai penyebab CML. Antara 90–95% penderita CML mempunyai kromosom Ph atau Ph (+). Gen *BCR-ABL* mempunyai aktivitas tirozin kinase (TK) di regio *ABL* yang dapat mempengaruhi transduksi sinyal enzim TK, sehingga menyebabkan peningkatan pembuatannya. Sebagai akibat hal tersebut, terjadi proliferasi sel mieloid dan penurunan jumlah sel apoptosis darah yang berlebihan.^{7,8}

Terdapat berbagai ragaman lokasi *breakpoint* di kromosom 22 (*BCR*), tetapi lokasi tersebut di kromosom 9 (*ABL*) tetap keberadaannya, sehingga gen *BCR-ABL* mempunyai berat molekul (BM) yang berbeda-beda, antara 185–230 kilo Dalton (kD). Sedangkan protein yang normal dari *ABL* mempunyai BM 160 kD. Sebagian besar penderita CML mempunyai BM 210 kD yang disebut p210.^{3,7}

Lokasi *breakpoint* gen *BCR* terjadi kira-kira di regio intron 5,8 kb yang disebut sebagai *major breakpoint cluster region* (M-bcr). Di samping M-bcr, daerah *breakpoint* yang lain adalah m-bcr dan μ -bcr. Translokasi terjadi antara ekson ke 1 dari 3 area di gen *BCR* dan ekson ke-2 dari gen *ABL*, sehingga fusi gen tersebut dinamakan sebagai b3a2, e112, e19a2 dan seterusnya. Saat ini telah diketahui delapan (8) fusi gen transkripsi, dan terbanyak ditemukan adalah fusi gen b2a2 dan b3a2.⁹

Manifestasi klinis CML terdiri atas tingkatan kronik yang biasanya dialami penderita selama 3–5 tahun, tingkatan percepatan yang dapat berlangsung selama beberapa bulan dan terjadi tingkatan kekurangan sel muda (blas). Ketiga tingkatan tersebut dapat dilihat dari manifestasi laboratoris. Penderita CML biasanya datang di tingkat kronik. Perbedaan mendasar antara tingkat kronik dan percepatan terletak pada perbedaan peningkatan jumlah sel basofil atau sel blas, jumlah trombosit yang abnormal, dan adanya evolusi klon. Pada tingkat kronik terjadi pengembangan besar bagian sel mieloid, dan tetap mempertahankan fungsi diferensiasi secara normal. Gejala yang ditemukan

pada umumnya ringan, sebagian besar pasien asimtomatis (30%), kadang-kadang baru terdiagnosis ketika memeriksa penyakit lain.¹

Penderita CML tingkat kronik yang menjalani pengobatan mengalami kekurangan sel blas. Hal tersebut akibat resistensi terhadap obat-obatan.⁸ Tingkatan kekurangan sel blas bergejala klinis dan laboratoris menyerupai leukemia akut. Tujuan penelitian ini sebagai penelitian pendahuluan untuk mengetahui dengan melihat berbagai ekspresi fusi gen dan hubungannya dengan gambaran hematologis yang rutin di penderita CML tingkat kronik.

METODE

Subjek

Penelitian ini merupakan kajian deskriptif untuk mengetahui berbagai ekspresi jenis gen *BCR-ABL* di penderita CML dengan melihat berbagai tampilannya. subjek penelitian adalah 12 orang penderita CML dewasa yang telah dinyatakan positif periksaan kuantifikasi gen *BCR-ABL*-nya di laboratorium Patologi Klinik RS. Dr. Hasan Sadikin Bandung. Sampel diambil berupa tiga (3) mL darah EDTA setelah dilakukan persetujuan pelaksanaan tindakan.

Persiapan sampel

Darah EDTA diambil sebanyak 500 μ L, kemudian sel dilisiskan menggunakan 1 mL *Red Blood Lysis Buffer*, selanjutnya dipusingkan selama lima (5) menit pada 2500 RPM, buang supernatan dan tambahkan lagi satu (1) mL *Red Blood Lysis Buffer*. Pusingkan kembali selama tiga (3) menit, supernatan dibuang lalu di pelet ditambahkan 200 μ L *Phosphate Buffer Saline* (PBS) sehingga diperoleh sel leukosit.

Penyarian RNA.

Leukosit yang telah dilarutkan PBS diambil, lalu tambahkan trizol dengan perbandingan 1:1, lalu ditambah kloroform. Setelah diinkubasi selama tiga (3) menit, lalu dipusingkan dengan kecepatan 12.000 RPM selama 15 menit pada 4° C, sehingga akan terbentuk tiga (3) lapisan. Kemudian lapisan paling atas diambil sebanyak 450 μ L, selanjutnya dipindahkan ke dalam tabung baru dan diinkubasi dengan 188 μ L isopropanol selama 10 menit. Sesudah itu dipusingkan dengan kecepatan 12.000 RPM selama 10 menit pada 4° C, kemudian supernatan dibuang, selanjutnya ditambah 200 μ L etanol 70%. Pemusingan dilakukan kembali dengan kecepatan 7500 RPM pada suhu 4° C selama lima (5) menit. Supernatan kemudian dibuang dan pellet dikeringkan serta ditambahkan 75 μ L *RNAse* bebas air.

Complementary Deoxyribo Nucleic Acid (c DNA)

RNA yang telah berhasil disarikan, didenaturasi setinggi 65° C, selama 10 menit, kemudian ditambah *Master mix reverse transcriptase*. Sesudah itu masukkan ke dalam mesin PCR lalu diinkubasi pada suhu 37° C, selama satu (1) jam dan suhu 56° C, selama 10 menit. Hasil cDNA yang diperoleh dijadikan sebagai pengacu untuk pemeriksaan angka banding menurut kuantitatif gen *BCR-ABL/G6PDH* dan pemeriksaan fusi gen.

RQ PCR

Pemeriksaan kuantifikasi gen *BCR-ABL* dilakukan dengan menggunakan *LC t(9,22) quantification Kit* di *Light Cycler 1,5* untuk menilai angka banding gen *BCR-ABL/Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase* (G6PDH) sebagai *house keeping gene* yang stabil di manusia. Hasil dinyatakan positif apabila didapatkan nilai *Cycle threshold* (*Ct*) <40 dan angka banding gen target (*BCR-ABL*) dibandingkan dengan G6PDH >0,0001.

Multiplex PCR

Setelah sampel dinyatakan positif, di pengacu cDNA, PCR diperiksa mutu translokasi gen *BCR-ABL*-nya menggunakan *Multiplex PCR* dengan *Seeplex® Leukemia BCR-ABL detection kit* untuk menentukan bentuk fusi gen. Hasil PCR di elektroforesis menggunakan gel agarosa, sehingga didapatkan pola fusi gen.

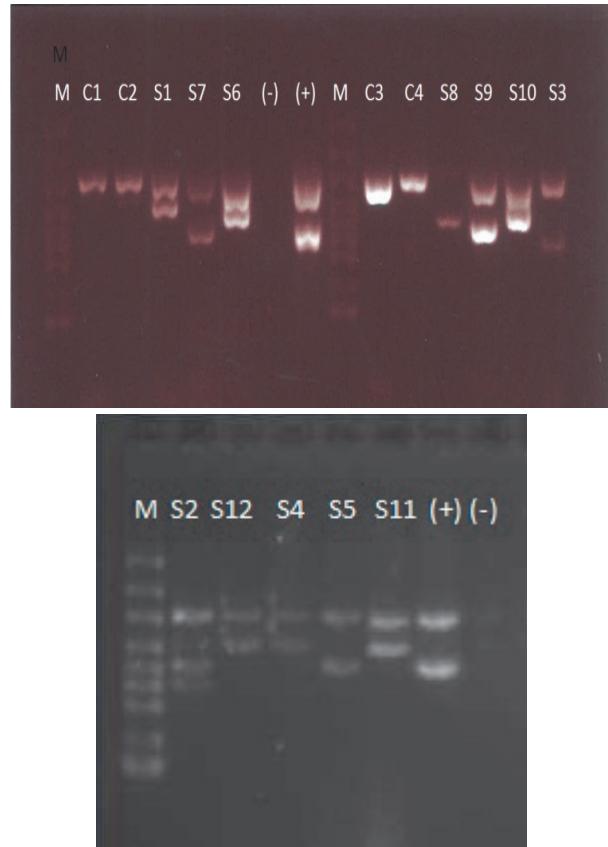
Hematologi

Sebagian subjek diperiksa hematologi rutin dengan *haematological analyzer Sysmex XE 5000* terdiri atas pemeriksaan Hemoglobin (Hb), jumlah leukosit dan trombosit.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ciri subjek penelitian ini terdiri atas orang laki-laki (50%) dan enam (6) orang perempuan (50%) dengan rentang usia antara 24–82 tahun dan rerata 40 tahun. Rerata angka banding kuantifikasi gen *BCR-ABL/G6PDH* secara keseluruhan 0,0881, laki-laki 0,04725 dan perempuan 0,1289. Fusi gen yang ditemukan di subjek terdiri atas b3a2 sebanyak enam (6) orang (50%), b2a2 sebanyak lima (5) orang (41,6%) dan e1a1 sebanyak satu (1) orang (0,4%).

Rerata angka banding kuantifikasi fusi gen b3a2 adalah 0,12621 dan yang gen b2a2 adalah 0,05881. 12 subjek penelitian sebanyak enam (6) orang yang masing-masing terdiri atas tiga (3) orang (50%) yang mempunyai fusi gen b3a2 dan 3 b2a2 yang



Gambar 1. Hasil periksaan elektroforesis gel agarosa

Keterangan: C1,C2, C3, C4: hasil kendalian negatif pasien
(-) : kendalian negatif *PCR Template*
(+) : kendalian positif *PCR Template*
M : Marker band
S : subjek/pasien

hematologisnya secara rutin diperiksa. Subjek dengan fusi gen b3a2 mempunyai kadar Hb 11,9 g/dL, leukosit 216.303/ μ L dan trombosit 349.333/ μ L. Sedangkan penderita dengan fusi gen b2a2 mempunyai rerata Hb 7,9 g/dL, leukosit 338.853 μ L dan trombosit 297.333/ μ L (lihat Tabel 1).

Didasari telitian ini dibuktikan bahwa gen *BCR-ABL* berperan dalam hilangnya kendalian proliferasi sel atau penghalang penurunan jumlah apoptosis sel, karena aktivitas kinase yang tidak terkendali, sebagai akibat gangguan dari interaksi protein ABL dengan berbagai efektor protein. Dalam hal ini yang memengaruhi adalah BCR, dan menjadi ciri CML Protein ABL. Bahan tersebut terdapat dalam inti dan berperan sebagai protein pemicu penurunan jumlah sel (proapoptotik), sebaliknya dengan BCR-ABL yang bersifat sebagai pencegah penurunan jumlah sel (anti apoptotik). Protein BCR-ABL yang terdapat dalam sitoplasma dapat mengaktifasi TK.^{7,10,11}

Pada penelitian ini didapatkan rerata angka banding kuantifikasi gen *BCR-ABL* dengan G6PDH perempuan lebih tinggi dari laki-laki. Tipe fusi gen

yang ditemukan paling banyak adalah b3a2 dan b2a2, dan rerata angka banding kuantifikasi gen *BCR-ABL/G6PDH* pada fusi gen b3a2 lebih tinggi bila dibandingkan dengan tipe fusi gen b2a2. Hal tersebut menimbulkan pemikiran apakah antara kuantifikasi dan jenis fusi gen ada kaitannya serta diperlukan penelitian lebih lanjut. Didasari telitian sebelumnya yang membuktikan bahwa terjadi *additional breakpoints* *BCR-ABL*, sehingga terjadi fusi protein baru dengan ukuran yang berbeda, salah satu penyebab adalah mutasi gen. Kaitan klinis dan perbedaan *breakpoint* tidak dapat diketahui dengan jelas, yang telah ditemukan adalah fusi gen b3a2 mempunyai jumlah trombosit yang lebih tinggi bila dibandingkan dengan yang terjadi di fusi gen b2a2.¹ Menurut telitian Ikbal dkk.,¹² bahwa perbedaan fusi gen dapat dipengaruhi oleh letak yang berhubungan dengannya (geografis), faktor lingkungan dan ragaman pembelahan (*splicing*).¹² Fusi gen e6a2 ditemukan dengan tanda basofil.¹³ Sifat biologis ini berimplikasi terhadap peramalan dan penatalaksanaan yang akan tercapai, tetapi hal ini masih diperdebatkan.^{7,12-14} Namun, Goldman⁷ menyatakan bahwa perbedaan fusi gen tidak terkait dengan prognostik yang bermakna.⁷ Dua pertiga (2/3) pasien dewasa mempunyai fusi gen b3a2 dan mempunyai jumlah trombosit yang lebih tinggi, sedangkan di anak-anak memiliki yang terkait b2a2.^{1,12,14} Telitian yang dilakukan Balatzenko dkk.¹⁴ menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara kadar hemoglobin, jumlah sel leukosit dan trombosit di penderita CML.^{6,14} Komplikasi dapat terjadi di penderita CML akibat jumlah leukosit yang sangat tinggi yaitu papiledema, kebutaan dan stroke, selain itu jumlah trombosit yang sangat tinggi mengakibatkan trombosis. Bila terjadi gangguan fungsi trombosit dapat mengakibatkan perdarahan. Pada penelitian ini ternyata, kadar Hb dan trombosit di fusi gen b3a2 lebih tinggi daripada yang di gen b2a2. Hal ini sesuai dengan telitian terdahulu bahwa fusi gen b3a2 mempunyai jumlah trombosit yang lebih tinggi. Berbeda dengan Hb dan trombosit, ternyata leukosit di fusi gen b2a2 mempunyai jumlah leukosit yang lebih tinggi bila dibandingkan dengan yang di fusi gen b3a2.¹

SIMPULAN

Fusi gen b3a2 mempunyai angka banding kuantifikasi gen *BCR-ABL/G6PDH*, dan kadar

hemoglobin serta leukosit lebih tinggi bila dibandingkan dengan yang di fusi gen b2a2.

DAFTAR PUSTAKA

1. Larson R, Wolf SN. Chronic Myeloid Leukemia. Dalam: Lee R, editor. *Wintrobe Clinical Hematology*. Ed ke-10. Philadelphia, Lipincot Williams & Wilkins, 2003; 2342-79.
2. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S. The Biology of Chronic Myeloid Leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 1999; 341(3):164-72.
3. Bhatia R, Radich JP. Chronic Myeloid Leukemia. Dalam: Hoffman R, Benz EJ, Shattil S, Furie B, Silberstein LE, McGlave P, et al., editor. *Hematology Basic Principles and Practice*, Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2008; 1247-54.
4. Lemmon MA, Schlessinger J. Cell Signaling by Receptor Tyrosine Kinases. *Cell*. Review. 2010; 141: 1117-34.
5. Kurzrock R MHMK, MD, Druker BJ, MD, and Talpaz M, MD. Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias: From Basic Mechanisms to Molecular Therapeutics. *Annals of Internal Medicine*. Review. 2003;138(10): 819-31.
6. Deininger MWN, Druker BJ. Specific Targeted Therapy of Chronic Myelogenous Leukemia with Imatinib. *Pharmacological Reviews*. 2003; 55: 401-23.
7. Goldman JM, Melo JV. Chronic Myeloid Leukemia-Advances in Biology and New Approaches to Treatment. *The New England Journal of Medicine*. Review Article 2003; 349: 1451-64.
8. Cortes J AQs-CaJ. Molecular biology of bcr-abl1-positive chronic myeloid leukemia. *Blood* 2009; 113(8): 1619-30.
9. Goh H-G, Hwang J-Y, Kim S-H, Lee Y-H, Kim Y-L, Kim D-W. Comprehensive analysis of BCR-ABL transcript types in Korean CML patients using a newly developed multiplex RT-PCR. *Translational Research*. 2006; 148(5): 249-56.
10. Wagner AJ and Benz EJ Jr. Anatomy and Physiology of the Gene. Dalam: Hoffman R, Benz EJ, Shattil S, Furie B, Silberstein LE, McGlave P, et al., editors. *Hematology Basic Principles and Practice* Ed ke-5. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2008; 3-15.
11. Kaufman RJ, Popolo L. Protein synthesis, Processing, and Trafficking. Dalam: Hoffman R, Benz EJ, Shattil S, Furie B, Silberstein LE, McGlave P, et al., editor. *Hematology Basic Principles and Practice*, Ed ke-5, Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2008; 25-33.
12. Iqbal Z, Manzoor F, Iqbal M, Ali S, Sheikh N, Khan M, et al. Frequency of Bcr-Abl Fusion Oncogene Splice Variants Associated with Chronic Myeloid Leukemia (CML). *Journal of Cancer Therapy* 2011; 2: 176-80.
13. Rohon P, Divokova M, Calbukova L, Mojzikova R. Identification of e6a2 BCR-ABL fusion in Philadelphia Positive CML with Marked Basophilia: Implication for Treatment Strategy 2011. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2011 Jun; 155(2): 187-190.
14. Balatzenko G, Vundinti BR, Margarita G. Correlation between the type of bcr-abl transcripts and blood cell counts in chronic myeloid leukemia-a possible influence of mdr1 gene expression. *Hematology Reports* 2011; 3(e3): 5-9.

KELEBIHAN ZAT BESI SEKUNDER BERKAITAN DENGAN SATURASI TRANSFERIN DAN FERITIN

(*Secondary Iron Overload Related with Transferrin Saturation and Ferritin*)

Isabella Valentina, Ninik Sukartini

ABSTRACT

Iron overload disorder is a condition due to an excessive rate of iron acquisition compared to the rate of body iron loss that happens constantly. The clinical manifestations vary depending on the location of the damaged organs. Consequently, the symptoms of iron overload may mimic many diseases such as cirrhosis, diabetes mellitus, arthropathy, and skin pigmentation. The laboratory results which may point to iron overload are as follows: transferrin saturation >45%, serum ferritin level >300 ng/ml in men and >200 ng/ml in women. It is thus imperative that the molecular mechanism of iron metabolism and pathogenesis of iron overload are well understood in order to correct the interpretation of the laboratory results for iron overload. The standard management is blood removal by phlebotomy to maintain the level of the serum ferritin at 50 ng/mL in order to prevent irreversible hepatic cirrhosis.

Key words: Secondary iron overload, transferrin saturation, ferritin

ABSTRAK

Penyakit kelebihan zat besi merupakan keadaan tertentu yang terjadi akibat kecepatan pemasukan zat besi melebihi pembuangan zat besi tubuh yang terjadi secara terus menerus. Manifestasi klinis beragam, bergantung lokasi kerusakan organnya, sehingga gejalanya dapat menyerupai berbagai penyakit seperti sirosis hati, diabetes melitus, penyakit sendi (arthropati), dan pigmentasi kulit. Tolok ukur yang menunjukkan kecurigaan adanya kelebihan zat besi adalah saturasi transferrin >45%, kadar serum feritin >300 ng/mL untuk laki-laki dan >200 ng/mL bagi perempuan. Mekanisme molekul metabolisme besi dan perjalanan penyakit kelebihan zat besi penting untuk dipahami dalam menafsirkan hasil laboratorik terkait. Penatalaksanaan baku adalah flebotomi untuk mempertahankan kadar serum feritin 50 ng/mL mencegah sirosis hati yang menetap.

Kata kunci: Kelebihan zat besi sekunder, saturasi transferin, feritin, flebotomi

PENDAHULUAN

Zat besi merupakan molekul penting bagi makhluk hidup, karena berperan dalam berbagai pengolahan terkait metabolismik antara lain pengangkutan oksigen dan pembuatan DNA.^{1,2} Homeostasis terkait zat besi merupakan mekanisme yang unik, karena tidak mempunyai pengaturan untuk pengeluaran zat besi fisiologis yang tepat guna. Dengan demikian pengaturan homeostasis zat besi tubuh hanya terjadi di tingkat penyerapannya. Hal ini penting diketahui dalam memahami penyakit kelebihan zat besi (*iron overload*).^{1,2}

Penyakit kelebihan zat besi dapat merupakan penyakit keturunan/herediter atau didapat. Penyakit kelebihan zat besi herediter dapat dijumpai di sejumlah penduduk Eropa dengan jumlah penderita 1:400,^{1,3} sedangkan penyakit kelebihan zat besi didapat sering

dijumpai di pasien dengan pengobatan transfusi berulang misalnya di pasien talasemia mayor.^{1,2}

Sembilan puluh persen kelebihan zat besi disimpan di dalam hati, sehingga manifestasi klinis berakibat jangka panjang yang umumnya berupa fibrosis hati ataupun sirosis hati.⁴ Penyakit kelebihan zat besi merupakan penyakit yang memerlukan waktu panjang untuk timbulnya manifestasi. Sehingga cara diagnosis dan pemantauan penyakit kelebihan zat besi penting untuk dipahami guna memperkecil komplikasi, sehingga peramalan perjalanannya menjadi lebih baik.^{1,2}

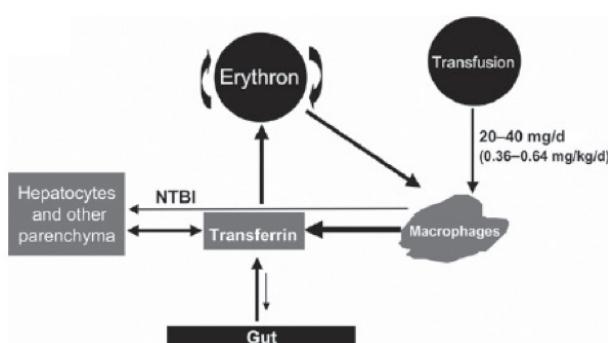
Perjalanan penyakit kelebihan zat besi¹⁻⁵

Dalam keadaan normal, zat besi berperan di berbagai fungsi metabolismik antara lain pengangkutan oksigen, penghasilan tenaga oksidatif, pernapasan mitokondria, dan pembentukan DNA. Zat besi

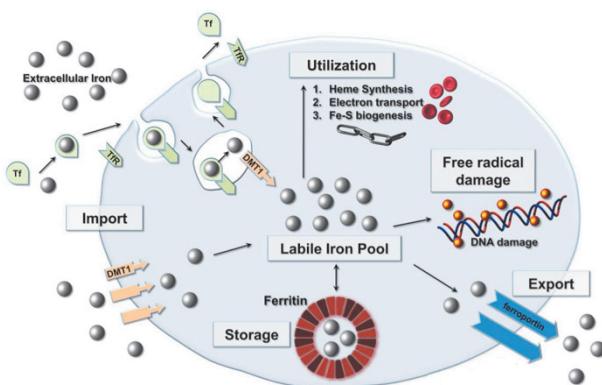
diperoleh dari makanan sekitar 1–2 mg/hari dan dalam keadaan normal seimbang dengan pembuangannya melalui pengelupasan sel epitel dan perdaran.

Penyakit kelebihan zat besi terjadi bila kecepatan pemasukan zat besi melebihi pembuangannya dari tubuh, yaitu melebihi 1 mg/hari. Apabila terjadi kelebihan zat besi yang terus menerus, maka terjadi peningkatan saturasi transferin, serum feritin, dan plasma NTBI (*non-transferrin-bound iron*) serta peningkatan LPI (*labile pool iron*). NTBI dapat memasuki organ tanpa dikendalikan, dan mengimbangi kelebihan zat besi jaringan. Ketika kemampuan penyimpanan zat besi dalam bentuk hemosiderin terlampaui, maka zat tersebut bebas berkumpul di intrasel, sehingga terjadi akumulasi LPI. (Gambar 1). LPI bersifat redoks yang aktif dan dapat terbagi dalam golongan.

LPI atau disebut juga zat besi bebas (*free iron*) dapat mengkatalisis perubahan superokksida dan hidrogen peroksida menjadi ·OH yaitu radikal bebas (ROS/*reactive oxygen species*) tertentu melalui reaksi Fenton (Fe^{2+} -dependent Haber-Weiss reaction).



Gambar 1. Skema sebaran dan turnover zat besi dalam kelebihan zatnya.⁴



Gambar 2. Hubungan *labile pool iron* dan toksitas zat besi. Modifikasi dari Knovich.⁶

Tabel 1. Penggolongan penyakit kelebihan zat besi^{1,2,4,7-10}

Kelebihan zat besi primer

Hemokromatosis herediter=hemochromatotic

Hemokromatosis jenis I: akibat mutasi gen yang menyandi HFE.

Nama lain: hemokromatosis yang berhubungan dengan HFE; HFE hemochromatosis; classical hereditary hemochromatosis.

Hemokromatosis Jenis II: juvenile hemochromatosis.

Jenis IIA: akibat mutasi gen yang menyandi hemojuvelin.

Jenis IIB: akibat mutasi gen yang menyandi hepcidin.

Hemokromatosis jenis III: akibat mutasi gen yang menyandi transferrin receptor 2.

Hemokromatosis jenis IV: mutasi pada gen yang menyandi ferroportin/penyakit ferroportin

Jenis B: dengan resistensi hepcidin (*true iron overload*)^{18,19}

Kelainan kelebihan zat besi genetik lainnya=nonhemochromatotic

Hemokromatosis jenis IV: mutasi pada gen yang menyandi ferroportin/penyakit ferroportin

Jenis A: tanpa resistensi hepcidin (penyakit ferroportin)^{18,19}

A (hypo) ceruloplasminemia

A (hypo) transferrinemia

Kekurangan DMT1

Kelebihan zat besi sekunder

Iron-loading anemia (anemia dengan eritropoiesis tidak tepatguna, anemia hemolitik kronik), kelebihan zat besi akibat transfusi (*transfusion-related hemosiderosis*), kelebihan zat besi di orang Afrika (*African iron overload/ Bantu siderosis*), kelebihan zat besi di penyakit hati kronis (alkoholik, dismetabolik, viral).

Lain-lain

Kelebihan zat besi bayi baru lahir (*neonatal iron overload*)

LPI dapat menyebabkan kerusakan deoxyribonucleic acid (DNA). ROS tersebut dapat menyebabkan peroksidasi lipid, kerusakan organel sel, dan pada akhirnya terjadi kematian sel. (Gambar 2).

Penggolongan penyakit kelebihan zat besi

Penggolongan penyakit kelebihan zat besi dapat dilihat di Tabel 1.

Hemokromatosis herediter (*hemochromatotic*)

Sejak lebih dari satu (1) abad yang lalu, telah dikenal adanya penyakit tertentu dengan manifestasi sirosis hati, diabetes, dan *skin bronzing* yang disertai enapan (deposit) zat besi di dalam hati yang berat. Keadaan ini diberi istilah “*hemochromatosis*” untuk pertama kalinya oleh von Recklinghausen (1889).¹¹⁻¹⁴

Hemokromatosis adalah manifestasi klinis yang dihubungkan dengan kelebihan zat besi tubuh secara keseluruhan dan kegagalan organ akibat toksitas zat besi.¹¹ Manifestasi klinisnya dapat berupa sirosis hati, diabetes melitus, hipogonadisme, kardiomiopati, artropati, dan pigmentasi kulit.^{2,16}

Tabel 2. Perbandingan jenis penyakit hemokromatosis herediter.^{1,15,17}

Hemokromatosis herediter	Gen, kromosom	Transmisi	Permulaan*	Manifestasi klinis	Sebaran penumpukan zat besi	Peluang kuat kerusakan organ
HFE (jenis I)	HFE 6p21.3	Resesif	Late IV/V	Artikular dan hepatik	Parenkim	Sedang
Hemojuvelin (jenis IIA)	HJV 1p21	Resesif	Early I/III	Kardiak dan endokrin	Parenkim	Tinggi
Hepcidin (jenis IIB)	HAMP 19q13.1	Resesif	Early II/III	Kardiak dan endokrin	Parenkim	Tinggi
Transferrin receptor 2 (jenis III)	Tfr2 7q22	Resesif	Late IV/V	Hepatik	Parenkim	Sedang
Penyakit ferroportin (jenis IVB)	SLC40A1 2q32	Dominan	Late IV/V	Artikular dan hepatik	Parenkim	Sedang

* Permulaan bergejala (usia dalam dasawarsa). HAMP (*hepcidin antimicrobial product*). HJV: hemojuvelin. SLC40 (*solute carrier family 40*).

Pada tahun 1975 diketahui bahwa hemokromatosis adalah penyakit genetik jenis resesif secara autosomal tertentu, sehingga istilah hemokromatosis digolongkan tersendiri sebagai hemokromatosis herediter.^{2,14,15}

Perkembangan di bidang molekul memberikan pembaharuan batasan penyakit hemokromatosis herediter.¹⁵ Hemokromatosis herediter adalah penyakit kelebihan zat besi herediter dengan fenotip yang jelas yaitu eritropoiesis yang normal, peningkatan saturasi transferin, sebaran enapan zat besi parenkim, dan berkaitan dengan ketidak-cermatan hasilan dan atau pengaturan dan atau aktivitas *hepcidin*.¹⁵

Empat jenis hemokromatosis herediter dan perbandingan keempat (4)-nya tersebut diperlihatkan di Tabel 2.

Epidemiologi

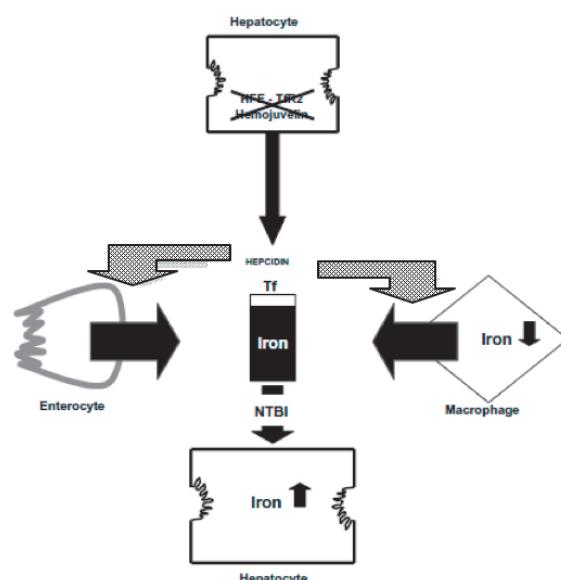
Sembilan puluh persen kasus penyakit kelebihan zat besi akibat kejadian genetik termasuk jenis I dengan homozigot C282Y.^{1,15} Di sejumlah penduduk Northern European, dijumpai kasus C282Y homozigot di satu (1) dari 300 hingga 400 penduduk,^{1,16} dan satu (1) dari lima (5) hingga 10 adalah heterozigot.¹ Penapisan multiras di lebih dari 99000 individu memperlihatkan mutasi C292Y paling sering terdapat di bangsa Kaukasia dan sangat jarang di bangsa lain.^{10,16}

Patofisiologi

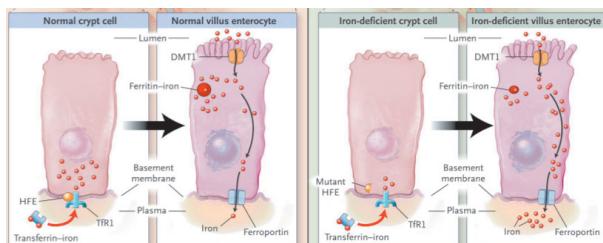
Hemokromatosis herediter merupakan penyakit kejadian genetik akibat kelebihan zat besi yang menyebabkan serapan berlebihan zat besi lewat usus.¹³ Peningkatan penyerapan zat besi terkait usus dua belas jari dan percepatan daur ulang zat besi makrofag disebabkan oleh gangguan pembentukan *hepcidin*. Peran terkait terjadinya kelebihan zat besi dalam sel hemokromatosis jenis I, II, III, dan IVB.¹⁰ Jenis I, IIA, III adalah akibat ketidakteraturan hasilan *hepcidin*, sedangkan jenis IIB dan IVB adalah akibat mutasi yang berdampak di *hepcidin*.¹¹

Gambar 3 memperlihatkan skema patofisiologis kejadian kelebihan zat besi parenkim di penyakit hemokromatosis herediter jenis I, II, dan III. Adanya mutasi gen yang menyandi HFE, hemojuvelin, *transferrin receptor 2*, ataupun *hepcidin* dapat menyebabkan cacat: hasilan, pengaturan, atau fungsinya. Hal tersebut akan membuka jalur enapan zat besi dari enterosit dan sel makrofag ke plasma. Peningkatan pemasukan zat besi ke plasma menyebabkan peningkatan saturasi transferin (Tf) dan *non-transferrin-bound iron* (NTBI). NTBI akan memasuki parenkim organ terutama hepatosit.¹⁵

Di jenis I terdapat mutasi gen HFE di lengan pendek kromosom 6 yang menghasilkan mutasi C282Y (substitusi sistein menjadi tirosin di residu 282). Mutasi C282Y protein HFE menyebabkan daya gabung terhadap $\beta 2$ -mikroglobulin dan TfR1 menurun, sehingga protein mutan tersebut dipertahankan di dalam kompleks Golgi, dan tidak dapat diekspresikan di membran sel untuk berikatan dengan TfR1.



Gambar 3. Skema patofisiologis kelebihan zat besi parenkim di hematokromatosis.¹⁵



Gambar 4. Hipotesis sel kriptus “pengindera”¹⁸

Adanya mutasi di protein HFE mencegah pengindera “mengindera” kadar zat besi edaran oleh enterosit kriptus, sehingga ekspresi Dcytb, DMT1, feritin dan apiks FP1 enterosit tidak tepat.^{10,15} Di pasien dengan mutasi HFE, terjadi ketidakmampuan mengatur ekspresi keempat protein ini yang menyebabkan penyerapan zat besi makanan secara berlebihan dan kronik.^{3,10,15} Hal ini didukung oleh temuan bahwa DMT1 dan Fpn1 diekspresikan secara berlebihan di pasien hemokromatosis herediter¹³ (Gambar 4).

Gejala klinis^{10,15}

Manifestasi klinis jenis I terdapat keragaman. French Haute Autorite de Sante (HAS)^{10,15} menyarankan penggolongan lima (5) derajat ragaman manifestasi klinis yang diperlihatkan di gambar 5. Bentuk derajat 4 hanya terjadi dalam kurang dari 10% kasus homozigot C282Y. Untuk menimbulkan manifestasi klinis kelebihan zat besi pada derajat 4, diperlukan peran faktor modifikasi, selain keadaan homozigot C282Y.

Faktor modifikasi, tersebut antara lain adalah asupan: kaya heme, disfungsi hepatis, riwayat donor darah, gejala metabolismik, inflamasi, obat-obatan, dan adanya kejadian genetik. Disfungsi hepatis dapat memperburuk penumpukan zat besi akibat kegagalan pembentukan hepcidin. Alkohol dapat secara langsung menurunkan transkripsi hepcidin, dan dalam jangka panjang menyebabkan disfungsi hepatis. Faktor kejadian genetik antara lain jenis kelamin yaitu mempunyai peran misalnya dalam: penumpukan zat

besi di perempuan lebih rendah daripada laki-laki. Di samping itu faktor yang berkaitan dengan gen zat besi misalnya mutasi di *hepcidin*.

Derajat 1: peningkatan saturasi transferin ≥45%; derajat 2 peningkatan saturasi transferin ≥45% dan feritin ≥300 µg/L (laki²), ≥200 µg/L (perempuan); derajat 3 disertai gejala astenia, *arthropathy*; derajat 4 disertai kerusakan organ dengan kelainan yang mengancam jiwa terutama sirosis hati, diabetes, kardiomiopati dan karsinoma hepatosel. Persentase pasien pada setiap tahap memperlihatkan *penetrance* inkomplit yang terdapat di homozigot C282Y.

Kelainan kelebihan zat besi non hemokromatosis

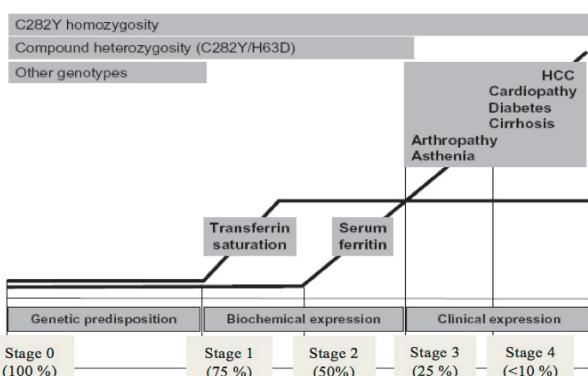
Hemokromatosis jenis IVA

Di jenis IVA terjadi mutasi *ferroportin* yang menyebabkan fungsi eksport zat besi *ferroportin* makrofag hilang, sehingga menimbulkan: retensi zat besi, kerusakan daur ulangnya di sel retikuloendotelial, dan penurunan ketersediaan zat besi transferin yang beredar.^{1,10} Berbeda dengan hemokromatosis jenis I, II, III, dan IVB yang didahului dengan peningkatan saturasi transferin, maka di jenis IVA didahului dengan peningkatan serum feritin pada dasawarsa I kehidupan kemudian diikuti dengan peningkatan untuk transferin pada dasawarsa III hingga IV.¹⁷ Pada awal perkembangan penyakit jenis IVA, dijumpai manifestasi klinis berupa anemia dengan peningkatan kadar serum feritin dan sebaran timbunan zat besi di retikuloendotelial dengan peluang kuat kerusakan organ yang rendah.^{1,15} Saturasi transferin yang rendah menyebabkan peningkatan penyerapan zat besi enterosit di duodenum, sehingga pada akhirnya terjadi penyakit kelebihan zat besi.¹ Apabila dibandingkan dengan jenis IVB, *ferroportin* di jenis IVB tidak dapat berinteraksi dengan *hepcidin*, sehingga pelepasan zat besi tidak dihambat.

Di hemokromatosis jenis I, II, III, dan IVB, kelebihan zat besi selular terjadi akibat peningkatan masuknya zat besi plasma yang berlebih ke parenkim sel. Namun, di hemokromatosis jenis IVA dan *aceruloplasminemia* adalah akibat penurunan keluaran zat besi dari sel dengan kadar rendah zat besi yang beredar. Kedua mekanisme yang berbeda tersebut memberi manifestasi klinis dan penanganan pengobatan yang berbeda.¹⁰

Kelebihan zat besi sekunder

Transfusi berulang menyebabkan kelebihan zat besi sekunder. Setiap satu (1) mL transfusi eritrosit akan menambahkan sekitar satu (1) mg zat besi kepada resipiennya. Satu unit darah sekitar 200–250 mL mengandung 200–250 mg zat besi. Pengobatan transfusi yang rutin diperlukan antara lain bagi



Gambar 5. Ragaman fenotipik jenis I.¹⁵

penderita pengidap: *thalassemia* beta, kegagalan sumsum tulang, dan yang menjalani pengobatan komplikasi anemia terkait *sickle cell*. Seiring dengan hipertransfusi, pada awalnya zat besi bertumpuk di retikuloendotelial makrofag, tetapi kemudian dienkapsikan di sel parenkim jantung, pankreas dan jaringan endokrin.¹

Eritropoiesis yang tidak tepat guna antara lain terjadi di *thalassemia* dan anemia sideroblastik, hal tersebut menyebabkan kelebihan zat besi yang tidak berhubungan dengan transfusi berulang. Eritropoiesis yang tidak tepat guna menyebabkan anemia kronik, sehingga hipoksia terjadi di jaringan. Keadaan hipoksia di jaringan menyebabkan antara lain penekanan pembentukan *hepcidin* di hepatosit dan peningkatan eritropoietin (EPO) yang menaikkan penyerapan zat besi melalui pengatur eritropoiesis.¹⁹ Di samping itu terjadi peningkatan kadar faktor serum eritroid yaitu serum *growth differentiation factor 15* (GDF15) yang dapat menekan ekspresi *hepcidin in vitro*.¹⁹

Tidak semua keadaan hipoksia di penyakit hematologis menyebabkan kelebihan zat besi seperti diperlihatkan di tabel 3.

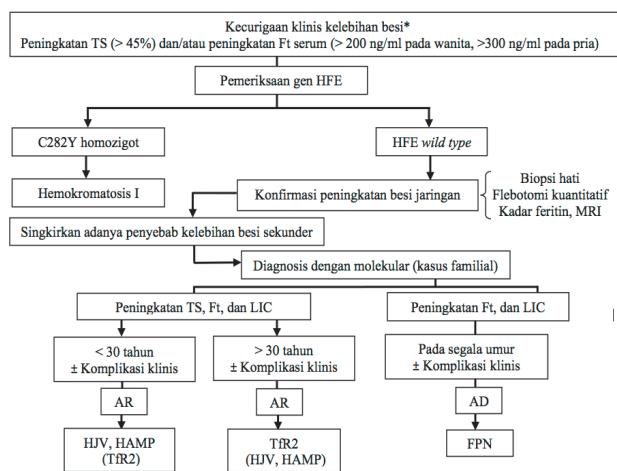
Pada sirosis hati yang tidak disebabkan atau terkait hemokromatosis, dijumpai peningkatan enapan zat besi di hati.^{1,20} Keadaan ini lebih sering terjadi pada sirosis hati nonbilier antara lain penyakit hati terkait pemimum alkohol, radang hati akibat virus kronik, dan steatohepatitis bukan pemimum alkohol. Mekanisme timbunan zat besi di hati dalam keadaan ini belum dimengerti sepenuhnya.^{1,15} Pada sirosis tahap akhir dapat terjadi kelebihan zat besi parenkim masif akibat penurunan pembentukan transferin dan *hepcidin* akibat ketidakcukupan hepatosit, sehingga terjadi peningkatan saturasi transferin serta peningkatan kadar NTBI. Alkohol memiliki pengaruh menghambat pembentukan *hepcidin*, sehingga berperan dalam kelebihan zat besi hati akibat alkohol. Penelitian di binatang memperlihatkan nekrosis hati yang diimbangi karbon tetraklorida meningkatkan ambilan zat besi dalam hati, sehingga menunjukkan bahwa di cedera hati dan regenerasi hati akan meningkatkan ambilan zat besi hati. Di samping itu terdapat bukti ada peningkatan ekspresi TfR1 di hepatosit yang

beregenerasi, sehingga berperan-serta dalam ambilan zat besi berlebih tersebut.^{1,15}

Diagnosis laboratorik kelebihan zat besi

Tolok ukur yang menunjukkan kecurigaan ada kelebihan zat besi adalah saturasi transferin >45%, kadar serum feritin >300 ng/mL pada laki-laki dan >200 ng/mL pada perempuan. Di gambar 6 tampak perhitungan angka diagnosis hemokromatosis.^{12,16,17}

Setelah diagnosis ditetapkan, maka penting untuk menilai riwayat keluarga. Peningkatan saturasi transferin merupakan petanda fenotip dini hemokromatosis jenis 1 dan hal sejenis dalam puasa >45% dapat menemukan 98% pasien dengan kelebihan zat besi. Di individu yang berumur ≥40 tahun dengan C282Y homozigot, kadar penyimpanan zat besinya relatif normal pada dasawarsa 3 dan 4, tetapi kemajuannya tetap terjadi, sehingga dapat menimbulkan kelebihan zat besi bermakna dan kerusakan organ pada dasawarsa ke-5 ke atas. Untuk itu diperlukan pengukuran saturasi transferrin secara



Gambar 6. Perhitungan angka diagnosis hemokromatosis.¹¹

AD: autosomal dominan, AR: autosomal resesif, Ft: feritin, LIC: liver iron concentration, FPN: ferroportin, HAMP: hepcidin gene; HJV: hemojuvelin, TS: transferin saturation.

*Antara lain: letih, pigmentasi kulit, nyeri sendi (artralgia), hepatomegalii, kardiomiopati, penyakit endokrin.

Tabel 3. Hipoksia pada penyakit hematologi¹⁹

Keadaan eritroid	Kelebihan zat besi jaringan	Hipoksia jaringan	Peningkatan EPO	Peningkatan eritropoiesis
Eritropoiesis tidak tepatguna	Ya	Ya	Ya	Ya
Hemolisis	Tidak	Ya	Ya	Ya
Kehilangan darah	Tidak	Ya	Ya	Ya
Anemia defisiensi zat besi	Tidak	Ya	Ya	Tidak
Anemia aplastik	Tidak	Ya	Ya	Tidak
Polisitemia sekunder	Tidak	Ya	Ya	Ya
Polisitemia primer	Tidak	Tidak	Tidak	Ya

berkala.^{12,16,17} Kadar serum feritin secara berkala dapat juga diperiksa dengan selang waktu 2 atau 3 tahun.^{12,16}

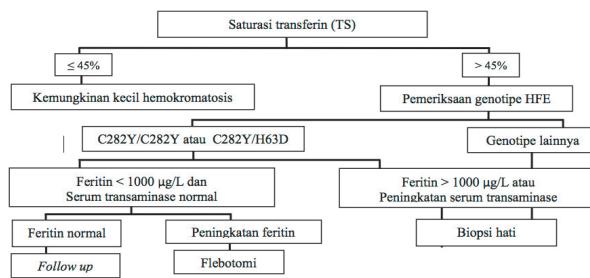
Kadar serum feritin berasab dengan jumlah keseluruhan penyimpanan zat besi tubuh, tetapi kurang peka dibandingkan dengan saturasi transferin dalam menemukan penyakit. Kadar serum feritin >2500 ng/mL memiliki peningkatan kebahayaan komplikasi klinis antara lain karena penyakit jantung yang dapat menyebabkan kematian. Apabila kadar serum feritin dipertahankan minimal 2/3 di bawah nilai 2500 ng/mL, maka terdapat 91% kemungkinan keadaan bebas komplikasi penyakit jantung setelah 15 tahun.⁴ Saturasi transferin dan feritin dapat meningkat akibat faktor perancu, tetapi bila hasilnya normal dapat menyingkirkan keberadaan penyakit kelebihan zat besi.²²

Penapisan disarankan di kelompok berkebahayaan tinggi dan individu dengan klinis terduga kelebihan zat besi.²² Pemeriksaan DNA dengan *polymerase chain reaction* (PCR) gen HFE dilakukan untuk mencari penyebab penyakitnya.^{11,12}

Penanganan kelebihan zat besi

Gambar 7 dapat dilihat perhitungan angka penanganan hemokromatosis.

Biopsi hati bertujuan untuk penentuan beratnya fibrosis hati,²³ ada atau tidaknya sirosisnya yang merupakan faktor peramalan perjalanan penyakitnya yang buruk,^{17,23} penemuan jejas pre neoplastik,²³ dan menilai adanya penyakit hati *co-existent* antara lain terkait pemimum alkohol dan perlakuan hati. Dalam *co-existent*, maka biopsi dapat membantu menentukan penyebab utama kerusakan hati.^{17,23} Di penderita yang tidak terbukti genotipe HFE, maka biopsi hati dapat digunakan untuk pemastian keberadaan hemokromatosis (kecuali untuk jenis IVA). Yaitu antara lain ditemukannya pewarnaan zat besi hepatosit tingkat 4 dengan sebaran zat besi periportal, *hepatic iron concentration* (HIC) >80 μmol (4500 mg)/g berat kering, dan *hepatic iron index* (HII) >1,9 (HII: [HIC dalam $\mu\text{mol/g}$]/umur dalam tahun).¹⁷



Gambar 7. Perhitungan angka penanganan hemokromatosis.¹⁷

Pengobatan baku flebotomi di penderita kelebihan zat besi adalah pembuangan darah setiap minggu hingga kadar serum feritin 20–50 ng/mL, dilanjutkan dengan perawatan flebotomi seumur hidup untuk mempertahankan kadar serum feritin sekitar 50 ng/mL, sehingga mencegah terjadinya sirosis hati yang ireversibel.¹¹

Pengobatan pengolongan di penderita dengan kelebihan zat besi yang diperoleh dapat menurunkan toksitas zat besi dan memperpanjang masa hidup.¹¹ Penderita dengan kadar serum feritin serial >1000 ng/mL, disarankan untuk mendapatkan pengobatan pengolongan.^{4,11} Kadar serum feritin dipantau setiap tiga (3) bulan selama pengobatan pengolongan untuk memastikan hal tersebut dilakukan secara memadai.^{4,11}

DAFTAR PUSTAKA

- Siah CW, Trinder D, Olynyk JK. Iron overload. Clinica Chimica Acta, 2005; 358: 24–36.
- Lieu PT, Heiskala M, Peterson PA, Yang Y. The roles of iron in health and disease. Molecular Aspects of Medicine, 2001; 22: 1–87.
- Munoz M, Villar I, Garcia-Erce JA. An update on iron physiology. World J Gastroenterol, 2009; 15 (37): 4617–26.
- Taher A, Nathan D, Porter J. Evaluation of iron levels to avoid the clinical sequelae of iron overload. Semin Hematol, 2007; 44: S2–S6.
- Emerit J, Beaumont C, Trivin F. Iron metabolism, free radical, and oxidative injury. Biomed Pharmacother, 2001; 55: 333–9.
- Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV, Torti FM. Ferritin for the clinician. Blood Reviews, 2009; 23: 95–104.
- Papanikolaou G, Pantopoulos K. Iron metabolism and toxicity. Toxicology and Applied Pharmacology, 2005; 202: 199–211.
- Coleman M. Iron metabolism. In: Rodak B, Fritsma GA, Keohane EM, editors. Hematology clinical principles and applications. 4th Ed., China, Elsevier Saunders, 2012; 127–33.
- McKenzie SB. Anemias of disordered iron metabolism and heme synthesis. In: McKenzie SB, Williams JL, editors. Clinical laboratory hematology. 2nd Ed., New Jersey, Pearson Education Inc, 2010; 175–210.
- Brissot P, Troadec MB, Jacquet BE, Lan CL, Jouanolle, Deugnier Y, et al. Current approach to hemochromatosis. Blood Reviews, 2008; 22: 195–210.
- Munoz M, Garcia-Erce JA, Remacha AF. Disorder of iron metabolism Part II: iron deficiency and iron overload. J Clin Pathol, 2010; 64: 287–96.
- Edward CQ. Hemochromatosis. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, et al editors. Wintrobe's Clinical Hematology. 12th Ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2009; 857–81.
- Brissot P. Hemochromatosis at intersection of classical medicine and molecular biology. Life science, 2001; 324: 795–804.
- Cogswell ME, Burke W, McDonnell SM, Franks AL. Screening for hemochromatosis a public perspective. Am J Prev, 1999; 16(2): 134–40.
- Deugnier Y, Brissot P, Loreal O. Iron and the liver: Update 2008. Journal of Hepatology, 2008; 48: S113–23.
- Camaschella C. Understanding iron homeostasis through genetic analysis of hemochromatosis and related disorders. Blood, 2005; 12(106): 3710–17.

17. Alexander J, Kowdley KV. Hemochromatosis. In: Yamada T, editors. *Textbook of gastroenterology*. 5th Ed., Singapore, Blackwell Publishing, 2009; 2211–19.
18. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis-a new look at an old disease. *NEJM*, 2004; 350: 2383–97.
19. Tanno T, Miller JL. Iron loading and overloading due to ineffective erythropoiesis. *Advances in Hematology*, 2010; 2010: 1–8.
20. Andrews NC. Disorder of iron metabolism. *NEJM*, 1999; 341 (26): 1986–95.
21. Roy CN, Andrews NC. Recent advances in disorders of iron metabolism: mutations, mechanisms and modifiers. *Human Molecular Genetics*, 2001; 20 (10): 2181–86.
22. McCullen MA, Crawford DHG, Hickman PE. Screening for hemochromatosis. *Clinica Chimica Acta*, 2002; 315: 169–86.
23. Hubscher SG. Role of liver biopsy in disorders of iron metabolism. *Diagnostic Histopathology*, 2008; 14 (12): 577–85.

LAPORAN KASUS

ACQUIRED β -THALASSEMIA IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (ALL)

(Talasemia- β di Penderita Pengidap Leukemia Limfoblastik Akut (LLA))

**Maria Christina Shanty Larasati, Mangihut Rumiris, Mia Ratwita Andarsini,
I Dewa Gede Ugrasena, Bambang Permono**

ABSTRACT

Thalassemias are heterogeneous group of genetic disorders. β -thalassemia is existed due to impaired production of beta globins chains, which leads to a relative excess of alpha globin chains. The abnormalities of haemoglobin synthesis are usually inherited but may also arise as a secondary manifestation of another disease, most commonly haematological neoplasia. This article presenting two cases of acquired β -thalassemia in children with ALL focusing on the diagnosis and the possible relationship between the two haematological diseases. The first case is a four (4) year old boy with ALL-L1 type at maintenance phase of chemotherapy, he suffered from anaemia with Hb 8.0 g/dL, WBC 22,600/mm³ and platelets count of 200,000/mm³, peripheral blood smear revealed anisocytosis, polychromes, hypochromia, basophilic stippling, and normoblastocytes. The result of Hb electrophoresis of Hb A of 54.9%, Hb F of 29.4%, Hb E of 13.4% and Hb A2 of 2.3%. The patient was diagnosed as ALL-L1 type and β -thalassemia. The second case, is a 13 year old girl with remission ALL-L1 type after chemotherapy, she suffered from anaemia with Hb 6.7 g/dL, WBC 12,400/mm³, platelet count was 200,000/mm³, and peripheral blood smear obtained anisocytosis, hypochromia, normoblastocytes, myelocytes and basophilic stippling. The result of Hb electrophoresis are: Hb F 0.41%, Hb A1c 0.78%, Hb A2 2.95% with the conclusion of a β -thalassemia trait, this patient was diagnosed with ALL-L1 type remission + β -thalassemia trait. The case reviewers assume that acquired β -thalassemia which happened in those patients were the altered expression of globin chain which mechanism for this syndrome might be the acquisition of a mutation that affects RNA or proteins involved in β -globin gene regulation and resulting the reduction of the (α/β)-globin biosynthetic ratios, or/and associated with chemotherapy-inducement.

Key words: β -thalassemia, children, acute lymphoblastic leukemia

ABSTRAK

Talasemia adalah kelompok kelainan genetik pembentukan hemoglobin. Di talasemia- β hasilan rantai β terhambat, sehingga menyebabkan rantai β meningkat. Kelainan pembentukan hemoglobin bersifat diturunkan, tetapi dapat muncul sebagai manifestasi sekunder dari beberapa penyakit, pada umumnya berupa keganasan hematologis. Tujuan laporan dua kasus talasemia- β di penderita LLA ini, menitikberatkan hal terkait tata diagnosis dan kemungkinan hubungan kedua kelainan hematologis tersebut. Kasus pertama ialah seorang anak laki-laki berusia 4 tahun dengan LLA-L1 sedang menjalani kemoterapi tingkat rumatan, penderita mengalami anemia dengan Hb 8,0 g/dL, WBC 22.600/mm³, platelet 200.000/mm³, hapusan darah tepi didapatkan anisositosis, polikromasia, hipokromia, basophilic stippling, normoblast. Hasil Hb electrophoresis: Hb A 54,9%, Hb F 29,4%, Hb E 13,4% dan Hb A2 2,3%. Penderita didiagnosis LLA-L1 dan talasemia- β . Kasus kedua, anak perempuan berusia 13 tahun dengan LLA-L1 remisi pasca kemoterapi, penderita mengalami anemia dengan Hb 6,7 g/dL, WBC 12.400/mm³, platelet 200.000/mm³, hapusan darah tepi didapatkan anisositosis, hipokromia, normoblast, mielosit, basophilic stippling. Hasil Hb electrophoresis: Hb F 0,41%, Hb A1c 0,78%, Hb A2 2,95%. Penderita didiagnosis LLA-L1 remisi dan talasemia- β trait. Dalam kasus ini dapat didugakan bahwa talasemia- β di penderita LLA terjadi karena perubahan ekspresi rantai globin dengan mekanisme perpindahan RNA atau pengaturan gen β globin yang menyebabkan berkurangnya angka banding biosintesis (α/β)-globin, atau/dan dihubungkan dengan dipicu kemoterapi yang diberikan.

Kata kunci: Talasemia- β , anak-anak, leukemia limfoblastik akut

INTRODUCTION

Thalassemias are heterogeneous group of genetic disorders, characterized by defect on the synthesis of one or complete globins chains. Specifically,

β -thalassemia which existed due to the impaired production of beta globin chains, which leads to relative excess of alpha globin chains.¹ The abnormalities of haemoglobin synthesis are usually inherited, but may also arise as secondary manifestation of another

Divisi Hematologi Onkologi, Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya
E-mail: mariachristinasl@yahoo.com

disease, most commonly haematological neoplasia.² Previous studies of acquired Hb H disease in leukemias have documented the profound reduction of (α/β) globin biosynthetic ratios in all patients. Analysis of total bone marrow RNA from two patients has shown (α/β)-globin mRNA ratios of 0.01 and 0.05.³

The Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP) have been done retrospectively reviewed the databases of seven studies on acute lymphoblastic leukaemia (ALL) to identify patients with associated genetic disease, other than Down's syndrome. Forty-two patients (0.62%) were reported to have associated genetic conditions that included β -thalassemia (n=10), ataxia-telangiectasia (n=10), G6PDH deficiency (n=4), neurofibromatosis (n=4), Soto's syndrome (n=2) and other individual conditions.^{4,5}

The purpose of this paper is to present two cases of acquired β -thalassemia in children with ALL, focusing on the diagnosis and the possible relationship between the two haematological diseases.

The conclusion was diagnosis of acquired β -thalassemia in ALL has been established based on the peripheral blood smear obtained basophilic stippling and Hb electrophoresis. The reviewers assume that acquired β -thalassemia which happened in their studied cases was an altered expression of globin chain that mechanism for this syndrome might be the acquisition of a mutation that affects RNA or proteins involved in β -globin gene regulation results reduction of the (α/β)-globin biosynthetic ratios, or/and associated with chemotherapy-induced.

THE CASE REPORTS

Case 1

The first case is concerning a 4 year old boy with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)-L1 type and received chemotherapy of standard risk Indonesian ALL protocol 2006. He showed good response to chemotherapy and follow-up to continue the rest of the related protocol.

On August 18th, 2011 the patient came to the paediatric haematology oncology outpatient clinic to proceed with the maintenance phase of chemotherapy. He had no specific complaints, all physical examination was of within normal limit. Complete blood count examination obtained haemoglobin level of 8.0 g/dL, white blood count of 22,600/mm³ with no eosinophiles, no basophiles, no band neutrophiles, 37% segmented neutrophiles, 63% lymphocytes, and no monocytes, and platelets count of 200,000/mm³. The peripheral blood smear revealed anisocytosis, polychromes, hypochromia, basophilic stippling, and normoblastocytes. Hemoglobin electrophoresis was advised to rule out thalassemia.

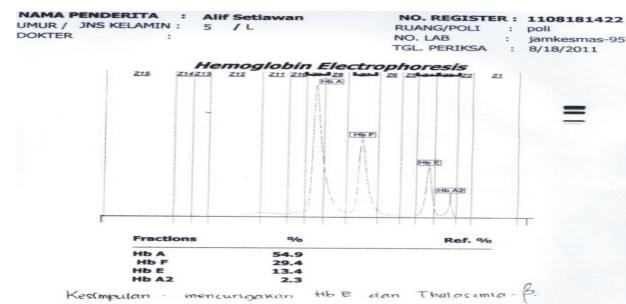


Figure 1. The result of Hb electrophoresis case 1

The haemoglobin electrophoresis performed on August 18th, 2011 with result of Hb A of 54.9%, Hb F of 29.4%, Hb E of 13.4% and Hb A2 of 2%. The results of the current examination the patient was diagnosed as ALL-L1 type and β -thalassemia.

Case 2

The second case a 13 year old girl was an ALL-L1 type patient post chemotherapy on April 15th, 2009. In December 9th, 2007 a complete blood count showed as followed: haemoglobin level 6.0 g/dL, white blood counts 8,200/mm³, with 1% eosinophiles, no basophiles, no band neutrophiles, 79% segmented neutrophiles, 20% lymphocytes, and no monocytes, with a peripheral blood smear obtained anisocytosis, polychromes, hypochromia, normoblastocytes and basophilic stippling with platelet count was 200,000/mm³. From the results of laboratory examinations are recommended for Hb electrophoresis to ensure there any chance of a thalassemia obtained results normal of Haemoglobin A (Hb A 96.5%) and normal Haemoglobin A2 (Hb A2 3.5%) with conclusion normal Hb electrophoresis.

At the end of the treatment (April 15th, 2009) a second bone marrow aspiration revealed normocellular, enough erythropoetic and granulopoetic activity system, enough megakaryocytes, lymphoblast <5%, with the conclusion a remission of ALL.

On July 1st, 2009 she came again for continuing up and complete the blood work examination which showed haemoglobin level of 6.7 g/dL, white blood count of 12,400/mm³, with 1% eosinophiles, no basophiles, no band neutrophiles, 68% segmented neutrophiles, 31% lymphocytes, no monocytes and platelet count was 200,000/mm³, with a peripheral blood smear obtained anisocytosis, hypochromia, normoblastocytes, myelocytes and basophilic stippling. Based on the results above she was suspected a relapse of ALL, therefore another bone marrow aspiration performed, resulting in normocellular, enough erythropoetic and granulopoetic system activity, and megakaryocyte with a conclusion of ALL remission, and advised to have haemoglobin electrophoresis. The

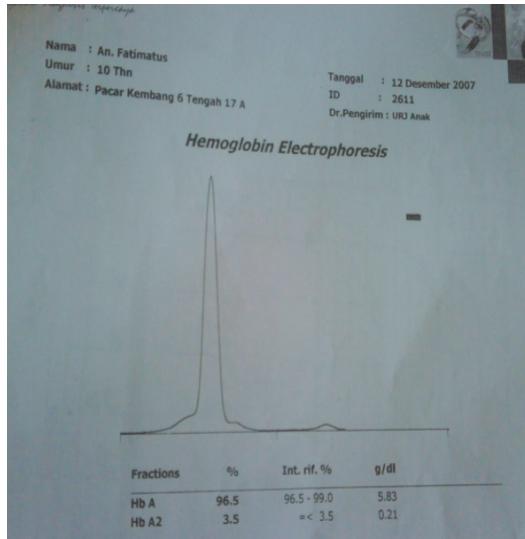


Figure 2. The results of Hb electrophoresis images of the patient of case 2 on December 12th, 2007

result of hemoglobin electrophoresis dated July 3rd, 2009 Hb F 0.41%, Hb A1c 0.78%, Hb A2 2.95% with the conclusion of a β -thalassemia trait. Based on the laboratory results, she was then diagnosed with ALL-L1 type remission+ β -thalassemia trait.

DISCUSSION

In the first case, during the treatment of maintenance phase peripheral blood smear revealed basophilic stippling. This condition was unusual in the leukaemia but often found in the haemolytic anaemia and thalassemia. From the results of laboratoric examinations are recommended for Hb electrophoresis to ensure there any chance of a thalassemia obtained results decreased of Haemoglobin A (Hb A 54.9%), increased of Haemoglobin F (Hb F 29.4%) and normal Haemoglobin A2 (Hb A2 2.3%). From the results of the current examination the patient was diagnosed as β -Thalassemia.

In the second case, at the end of treatment from bone marrow aspiration revealed ALL remission. But at the date follow up the 1st July, 2009 from the results of complete blood count revealed anaemia with haemoglobin level 6.7 g/dL, and with a peripheral blood smear obtained anisocytosis, hypochromia, normoblast, myelosit and basophilic stippling. Suspected presence of a relapse process and may be other chance disease advisable to check bone marrow aspiration and haemoglobin electrophoresis obtained results normal Haemoglobin F (Hb F 0.41%) and Hb A2 2.95% with the conclusion of a β -thalassemia trait and the examination of bone marrow aspiration performed showed conclusion ALL remissions. From

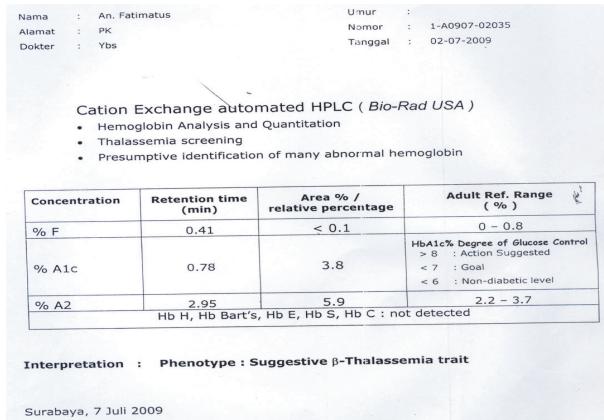


Figure 3. The results of Hb electrophoresis images of the case 2 patient on July 2nd, 2009

the laboratory results on patients was diagnosed as ALL-L1 remission+ β Thalassemia trait.

The diagnosis of thalassemia is made also from the founded microcytic hypochromia anaemia, nucleated red blood cells, anisocytosis, poikilocytosis (spiculated tear-drop and elongated cells), basophilic stippling, and nucleated red blood cells on peripheral blood smear.^{6,7,8}

In the first case the reviewers get the result of Hb electrophoresis was decreased of Haemoglobin A (Hb A 54.9%), increased of Haemoglobin F (Hb F 29.4%) and normal Haemoglobin A2 (Hb A2 2.3%). From the results of the current examination the patient was diagnosed as β -Thalassemia. And the second case the reviewers found the Hb electrophoresis obtained results normal Haemoglobin F (Hb F 0.41%) and Hb A2 2.95% with the conclusion of a β -thalassemia trait.

Hb electrophoresis is one of the important diagnostic test to know the cause of haemolysis, it helps to identifies the amount and type of haemoglobin present. The following haemoglobin (Hb) types most relevant for diagnosing are HbA, HbF, HbA2. Haemoglobin A (HbA) contain ($\alpha_2 \beta_2$), Haemoglobin F (HbF) contain ($\alpha_2 \gamma_2$), and Haemoglobin A₂ (HbA₂) contain ($\alpha_2 \delta_2$), α chain derived from chromosome 16 and β , γ , δ chains from chromosome 11. HbF is the main oxygen transport protein in the fetus during the last seven months of development in the uterus, these levels decline after six months as adult haemoglobin synthesis is activated while fetal haemoglobin synthesis is deactivated. The HbA takes over soon after as the predominant form of haemoglobin in normal children. Certain genetic abnormalities can cause the switch to adult haemoglobin synthesis to fail, in severe forms of thalassemia, may cause haemoglobin A levels to be low and haemoglobin F levels to be high, however in children less than seven months it could be showing normal result due to the transition from Hb F become Hb A (Figure 4). Normal range for Hb

F based on age shown in (Table 2). Haemoglobin A2 may be increased in β thalassemia or to people who are heterozygous to β thalassemia gene, but it could be normal because the level of Hb A2 increases gradually through the first year of life at which time adult levels are reached.^{9,10,11}

A low level of haemoglobin A2 synthesis is physiological in the fetus and neonate. At other stages of life, a low rate of synthesis can be inherited or acquired. Reduced synthesis haemoglobin A2 is relatively common as an acquired disorder as a consequence of iron deficiency or impaired delivery of iron to developing erythroid cells. It should be noted that an acquired condition leading to decreased synthesis of haemoglobin A2 can lower the percentage in a patient with β thalassemia trait and a mild case could obscure the diagnosis. Low haemoglobin A2 percentage, with or without an increase percentage of haemoglobin F may be predictive of leukaemic transformation in aplastic anaemia. Acquired abnormalities leading to an increased or reduced percentage of haemoglobin A2 are summarized in Table 1.^{6,12}

β^0 -thalassemia: a complete absence of globin beta chains and a marked excess of globin alpha chains compared with globin gamma chains. The α/γ ratio is greater than 2.0. β^+ -thalassemia: a variable degree of reduction of globin beta chains resulting in severe (thalassemia major) to mild (thalassemia intermedia) clinical phenotypes. The imbalance of the α/β and γ ratio is similar to that in β^0 -thalassemia major.

Although abnormal patterns of haemoglobin synthesis are nearly always inherited, occasionally persons with previously normal haematological function develop aberrant haemoglobin synthesis as an acquired abnormality, usually within the context of haematological malignancy.²

Both of the studied cases with ALL developed thalassemia. In the first case thalassemia was diagnosed at one year after treatment of ALL and in the second case was diagnosed after she got remission of ALL. The peripheral blood smear obtained basophilic stippling and the reviewers suspected presence of thalassemia.

Acquired disorder of globin chain synthesis may result from: (i) mutation of a globin gene; (ii) altered

Table 2. The normal range for Hb F concentration⁹

Age	Hb F concentration (%)
1–30 days	22.8–92.0
1–2 months	7.6–89.8
3–5 months	1.6–42.2
6–8 months	0.0–16.7
9–12 months	0.0–10.5

methylation status of a globin gene leading to altered expression; or (iii) the influence of other genes on the expression of globin genes. Acquired somatic mutation of globin genes is very rare. Altered expression is much more common.¹²

Alterations in the rates of globin chain synthesis with $\alpha:\beta$ ratios similar to those observed in thalassemia are quite common in myeloid malignancies. This may be regarded as a mild form of acquired thalassemia. The phenotype of α or β thalassemia is much less common among cases of leukaemia, myelodysplastic syndrome and related disorder than is an alteration in the ratio of α and β globin chain synthesis. When acquired thalassemia occurs the phenotype is most often that of haemoglobin H disease, although acquired α thalassemia trait and β or $\delta\beta$ thalassemia have also been reported.¹²

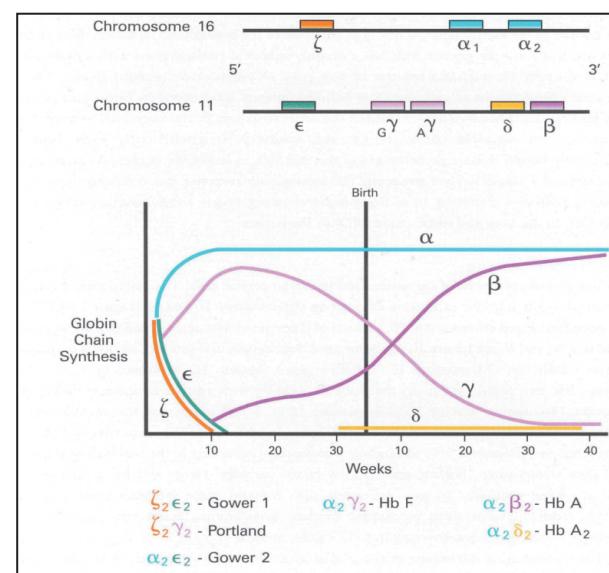


Figure 4. Globin chain synthesis¹⁰

Table 1. Hb electrophoresis concentration in Beta-Thalassemia⁶

Haemoglobin Type	Normal	β -Thal Homozygotes	Affected		Carrier
			β^+ -Thal Homozygotes or β^+/β^0 Compound Heterozygotes	β -Thal Minor	
HbA	96–98%	0	10–30%	92–95%	
HbF	<1%	95–98%	70–90%	0.5–4%	
HbA2	2–3%	2–5%	2–5%	>3.5%	

Such perturbations may be of little clinical or haematological consequence, such as when the only change is a minor alteration in the level of fetal haemoglobin (HbF, $\alpha_2\gamma_2$) or the minor adult haemoglobin A2 ($\alpha_2\delta_2$).^{13,14} Alternatively, haemoglobin synthesis may become abnormal, as in the rare neoplasm juvenile chronic myelocytic leukaemia (also known as juvenile myelomonocytic leukaemia), in which haemoglobin synthesis often reverts from a normal adult pattern to a fetal pattern.^{15,16} In addition to these examples, α - and β -thalassemia have been reported as acquired defects, and the associated abnormal red blood cell production, a consequence of inefficient erythropoiesis or haemolysis, may exacerbate the anaemia of the associated haematological malignancy. In 1960, two (2) groups described a series of previously healthy patients with clonally hematopoietic disorders who acquired an unusual form of thalassemia during the course of their illnesses. This syndrome was characterized by marked hypochromia and microcytic anaemia and the presence of HbH, demonstrable by gel electrophoresis and supravital staining of peripheral red blood cells. Patients with similar conditions were soon found to have reduced α -globin- β -globin chain synthesis ratios, demonstrating unequivocally that α -thalassemia could occur as an acquired abnormality in patients with haematological malignancy.¹⁶⁻¹⁹

Acquired thalassemia is the best characterized of the acquired red blood cell disorders in patients with haematological malignancy, and it is almost always associated with a myelodysplastic syndrome (MDS). At least 2 molecular mechanisms for acquired thalassemia are now recognized: acquired deletion of the globin gene cluster limited to the neoplastic clone and, more commonly, inactivating somatic mutations of the *trans*-acting chromatin-associated factor, which cause dramatic down regulation of globin gene expression.²

Minimal criteria for inclusion in the Acquired thalassemia myelodysplastic (ATMDS) registry include 3 components. First, HbH must be demonstrated by electrophoresis, chromatography, or supravital staining (the latter technique is the most sensitive). Second, some form of haematological neoplasia must be present. Finally, given that inherited thalassemia is so common, it is important to exclude any congenital forms of thalassemia predating the haematological neoplasm. Because not all inherited forms of thalassemia are fully characterized, there should be no family history of thalassemia, unless the specific inherited mutation in that pedigree has been defined and carefully excluded in the patient. Using these criteria, it has been possible to construct a profile of this rare group of patients.²

In both cases the diagnosis of thalassemia was based on Hb electrophoresis. Form of haematological neoplasia also presented and have been diagnosed as ALL. There was no history of thalassemia in other member family.

It has long been recognized that patients with haematological malignancy and abnormal erythropoiesis may also acquire changes in haemoglobin structure or synthesis, but the molecular basis of such abnormalities remained obscure. However, recent studies of patients with myelodysplastic who acquire thalassemia have identified somatic mutations in a known *trans*-acting regulator of globin gene expression, ATRX (α -thalassemia mental retardation X-linked, named after the phenotype associated with germ line mutations in the gene).²

Acquired α -thalassemia (Hb H disease) has been reported in at least 19 patients with a variety of haematological disorders, including erythroleukaemia, sideroblastic anaemia, myelofibrosis, chronic myelogenous leukaemia, acute leukaemia, other less-defined myeloproliferative syndromes, and most recently chronic lymphocytic leukaemia. Since these leukaemia's are clonally disorders, the mutation that results in loss of α -globin gene expression may be related to that which leads to the abnormal growth properties of leukaemia cells. Previous studies of acquired Hb H disease in leukaemia's have documented a profound reduction of the (α/A)-globin biosynthetic ratios in all patients. Analysis of total bone marrow RNA from two patients has shown (α/β)-globin mRNA ratios of 0.01 and 0.05.³

In the reviewers both studied cases, unfortunately they did not performed analysis genetic of total bone marrow aspiration. The ratio of (α/β)-globin mRNA might had to shown reduction of the (α/β)-globin biosynthetic ratios.

Normal erythroid cells contain approximately two times more α_2 - than α_1 -globin mRNA, a ratio also found in the small amount of α -globin mRNA present in this patient's bone marrow cells. This small amount of α -globin mRNA might have been present in the abnormal bone marrow cells or it may have been derived from residual normal hematopoietic cells with complete suppression of each α -globin gene in the preleukaemia cells. What mechanisms might then be invoked to explain decreased expression of all four structurally normal α -globin genes? First, two independent structural mutations on each chromosome 16 might have perturbed expression of the two duplicated α -globin genes on each chromosome. Such mutations could be relatively common in leukaemia bone marrow cells but escape attention if only a single mutation affects the α -globin genes on

one chromosome. The unlikely occurrence of two mutations affecting α -globin gene expression in a given clone of abnormal cells could explain the rarity of the acquired Hb H syndrome.³

The reviewers mapping studies suggest that such structural mutations might be defined only by molecular cloning followed by refined restriction endonuclease mapping and DNA sequence analysis. The second general mechanism for this syndrome might be the acquisition of a mutation that affects RNA or proteins involved in α -globin gene regulation. Loss of function of a normal positive regulatory factor or the production of a new suppressive factor might explain the coincident loss of expression of all four α -globin genes on two separate chromosomes. Plasmid-viral recombinant expression vectors and hybrid cell systems might be used to test for the existence of such diffusible regulatory substances in patients with preleukaemia and acquired Hb H disease.³

The reviewers can assume that acquired thalassemia which happened in their studied case was an altered expression of globin chain that mechanism for this syndrome might be the acquisition of a mutation that affects RNA or proteins involved in α -globin gene regulation results reduction of the (α/β)-globin biosynthetic ratios, or/and associated with chemotherapy-induced.

CONCLUSION

The diagnosis of acquired β -thalassemia in ALL has been established based on the peripheral blood smear obtained basophilic stippling and Hb electrophoresis that result thalassemia. Acquired thalassemia is the characterized of the acquired red blood cell disorders in patients with haematological malignancy, and it is almost always associated with a myelodysplastic syndrome (MDS). The reviewers assume that acquired β -thalassemia which happened in their studied cases was an altered expression of globin chain that mechanism for this syndrome might be the acquisition of a mutation that affects RNA or proteins involved in α -globin gene regulation results reduction of the (α/α)-globin biosynthetic ratios, or/and associated with chemotherapy-induced.

REFERENCES

1. Benz JE. Treatment of Thalassemia. In: Hematology: Basic Principles and Practice, 3rd Ed., Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, et al. (Eds), New York, Churchill Livingstone, 2000; 320.
2. Steensma DP, Gibbons RJ, Higgs DR. Acquired α -thalassemia in association with myelodysplastic syndrome and other hematologic malignancies. *Blood*. 2005; 105: 443–52.
3. Anagnou NP, Ley TJ, Chesbro B, Wright G, Kitchens C et al. Acquired α -thalassemia in preleukemia is due to decreased expression of all four α -globin genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1983; 80: 6051–5.
4. Ziino O, Rondelli R, Micalizzi C, Luciani M, Conter V et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with associated genetic conditions other than Down's syndrome. *Hematologica* 2006; 91: 139–40.
5. Tubergen DG, Bleyer A. The Leukemias. In Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (editors). Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia, Saunders Elsevier PA, 2007; 2116–28.
6. Galanello A. Beta thalassemia. In: Antonio, editor. Gene Reviews. Seattle, University of Washington 2010; 75: 101–7.
7. Kleigman B. Anemia. In: Kleigman B, editor. Pediatric decision making strategies. Philadelphia, WB Saunders, 2002; 231: 236–9.
8. Permono B, Ugrasena. Talassemia. In: Permono B, editor. Buku ajar hematologi anak. Jakarta, IDAI 2010; 3: 64–84.
9. Stephens J, Baysall O. ICSH recommendations for the measurement of Haemoglobin F. *J Int Lab Hemato* 2011; 1: 1–7.
10. Sobh G, Hoshney L. Exploring phenotypic alterations in response to high hemoglobin F level in egyptian teta Thalassemia patients. *J Appl Sci Res* 2009; 5: 1547–51.
11. Mayure C. Thalassemia screening by using a combined rbc indices and hemoglobin electrophoresis. *J Med Kon Khaen* 2008; 32: 165–73.
12. Bain BJ. Haemoglobinopathy diagnosis. Massachusetts, Blackwell Publishing, 2007; 234–51.
13. Aksoy M, Erdem S. Decrease in the concentration of haemoglobin A2 during erythroleukaemia. *Nature*. 1967; 213: 522–3.
14. Bourantas KL, Georgiou I, Seferiadis K. Quantitation of HBF gamma-chain types by HPLC in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 1991; 76: 337–8.
15. Weinberg RS, Leibowitz D, Weinblatt ME, Kochen J, Alter BP. Juvenile chronic myelogenous leukaemia: the only example of truly fetal (not fetal-like) erythropoiesis. *Br J Haematol*. 1990; 76: 307–10.
16. Papayannopoulou T, Nakamoto B, Anagnou NP, Chui D, Dow L, Sanders J. Expression of embryonic globins by erythroid cells in juvenile chronic myelocytic leukemia. *Blood*. 1991; 77: 2569–76.
17. Markham RE, Butler F, Goh K, Rowley PT. Erythroleukemia manifesting delta beta-thalassemia. *Hemoglobin*. 1983; 7: 71–8.
18. Hoyle C, Kaeda J, Leslie J, Luzzatto L. Acquired beta thalassaemia trait in MDS. *Br J Haematol*. 1991; 79: 116–7.
19. Higgs DR, Wood WG, Barton C, Weatherall DJ. Clinical features and molecular analysis of acquired hemoglobin H disease. *Am J Med*. 1983; 75: 181–91.

MANAJEMEN LABORATORIUM

ANALISIS BEBAN KERJA DI INSTALASI LABORATORIUM

(*Workload Analysis in Laboratory Installation*)

Amiroh Kurniati, Tahono

ABSTRACT

Human resources (HR) planning is associated with an institution's strategic plan, so the study of the required number of support personnel is in line with the direction of business development planning of the Laboratory Installation Unit. WISN (work load indicator staff need) method is a calculation based on the analysis of health manpower needs of the workload (work load analysis) and is considered as the most accurate method to calculate labour requirements in short-term. Based on the results of the analysis of manpower needs at the Laboratory Installation of Lung Health of the Community Hall Surakarta, it is known that there is still a lack of a number of five (5) persons of the health laboratory staff. The persons still lacking consist of: one (1) laboratory person related to clinical pathology laboratory, one (1) laboratory person for smear microscopy laboratory, and still three (3) microbiology laboratory persons. These persons are needed to be able to carry out the activities for a good laboratory service, and quality which is in accordance with the related applicable standards.

Key words: Workload analysis, laboratory installation

ABSTRAK

Perencanaan sumber daya manusia dikaitkan dengan rencana strategis sebuah lembaga, sehingga kajian terhadap jumlah karyawan pendukung yang diperlukan sejalan dengan arah perencanaan pengembangan bisnis satuan kerja instalasi laboratorium. Metode WISN (work load indicator staff need) merupakan salah satu tata perhitungan keperluan tenaga kesehatan berdasarkan analisis beban kerja (work load analysis). Metode tersebut dianggap paling cermat dalam menghitung keperluan tenaga kerja jangka pendek. Didasari hasil analisis keperluan tenaga di Instalasi Laboratorium Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Surakarta, ternyata masih didapatkan kekurangan sejumlah lima (5) orang tenaga analis kesehatan, dengan perincian: laboratorium Patologi Klinik kekurangan satu (1) orang tenaga analis, laboratorium mikroskopis basil tahan asam kekurangan satu (1) orang tenaga analis dan laboratorium mikrobiologis masih kekurangan tiga (3) orang tenaga analis kesehatan. Tenaga analis tersebut diperlukan untuk dapat melaksanakan kegiatan pelayanan laboratorik yang baik, bermutu dan sesuai dengan bakuan peralatan yang berlaku.

Kata kunci: Analisis beban kerja, instalasi laboratorium

PENDAHULUAN

Layanan jasa kesehatan, merupakan layanan tertentu bagi masyarakat yang penting dan diperlukan dalam upaya pemenuhan tuntutan kesehatan. Banyak unsur yang berperan dan mendukung lembaga pelayanan kesehatan tertentu agar dapat berfungsi. Salah satu unsur utama pendukung tersebut adalah SDM yang padat karya dan bermutu tinggi, disertai kesadaran akan penghayatan pengabdian untuk kepentingan masyarakat khususnya dalam pemenuhan keperluan layanan kesehatan.

Sumber daya manusia merupakan salah satu unsur paling penting dan sangat menentukan keberhasilan sebuah organisasi dalam mencapai tujuannya. Dengan demikian upaya peningkatan mutu SDM

sangat penting untuk selalu dilaksanakan secara berkesinambungan, karena SDM yang bermutu turut berperan dalam menentukan kinerja instansinya.¹

Perencanaan SDM atau menurut beberapa acuan disebutkan sebagai pimpinan karyawan, dikaitkan dengan rencana strategis sebuah lembaga. Dengan demikian kajian terhadap jumlah pekerja pendukung yang diperlukan sejalan dengan arah perencanaan pengembangan bisnis satuan kerja instalasi laboratorium. Didasari hasil kajian akan didapatkan kuantitas, mutu, dan alokasi penempatan personil yang diperlukan. Perencanaan ketenagaan tersebut juga menganalisis: nama pekerjaan (*job title*), pemerian (*description*), dan kekhasannya (*specification*) yang tetap dan terbaik.²

Analisis beban kerja merupakan upaya untuk mengenali seberapa besar beban yang ditanggung oleh organisasi tertentu dan berapa jumlah pegawai ‘dengan mutu tertentu’ yang diperlukan untuk mengerjakan pekerjaan yang banyak tersebut. Kuantitas dan kemutuan pegawai yang diperlukan dapat dikenali apabila organisasi tersebut memiliki data yang dapat dijadikan sebagai salah satu dasar dalam pengambilan keputusan.³

Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat (BbKPM) merupakan lembaga pelayanan kesehatan dengan pengkhususan layanan di bidang kesehatan paru masyarakat. Tugas pokok dan fungsinya tidak hanya terbatas dalam upaya kesehatan perorangan tetapi juga untuk masyarakat.⁴ Dengan kemudahan pelayanan penunjang berupa pemeriksaan laboratorik yang sangat penting dalam menunjang pelayanan kesehatan paru kepada masyarakat, terutama dalam upaya penetapan diagnosis, penentuan pengobatan maupun penilaianya.

Berdasarkan Surat Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor: 81/MENKES/SK/I/2004, tentang Pedoman penyusunan perencanaan SDM kesehatan di tingkat Propinsi, Kabupaten/Kota serta Rumah Sakit (Jakarta, 13 Januari 2004) dan Surat Keputusan Menteri Pendayagunaan Aparatur Negara Nomor: KEP/75/M.PAN/7/2004, tentang Pedoman perhitungan keperluan jumlah pegawai berdasarkan beban kerja dalam rangka penyusunan (formasi) Pegawai Negeri Sipil (Jakarta, 23 Juli 2004), maka perlu dilakukan analisis beban kerja di setiap lembaga sebagai upaya untuk mengetahui seberapa besar kecukupan tenaga yang memang diperlukan.

Instalasi Laboratorium BbKPM Surakarta

Instalasi Laboratorium BbKPM Surakarta berada di bawah Kepala seksi Penunjang Kesehatan yang juga berada di bawah Kepala Bidang Pelayanan dan Penunjang Kesehatan BbKPM Surakarta. Pelayanan laboratorik yang dilakukan di BbKPM ini adalah pelayanan bidang Patologi Klinik yang meliputi pemeriksaan: darah dan air kemih rutin, kimia klinik (SGOT, SGPT, kolesterol, ureum dan kreatinin), pemeriksaan mikroskopis BTA dan juga perlayanan unggulan uji kepekaan obat/DST (*drug sensitivity test*) atau uji resistensi terhadap obat anti tuberkulosis.⁴ Instalasi ini juga merupakan sarana rujukan *crosscheck smear* BTA dari banyak puskesmas di wilayah Karesidenan Surakarta.

Jumlah tenaga yang ada di Instalasi laboratorium terdiri dari satu (1) Dokter Spesialis Patologi Klinik sebagai penasihat ahli, satu (1) orang Kepala Instalasi yang juga sebagai Dokter penanggung jawab serta delapan (8) orang analis kesehatan. Kegiatan

pelayanan laboratorik dilaksanakan setiap hari kerja sesuai dengan aturan kepegawaian yang berlaku saat ini.

Analisis Beban Kerja di Instalasi Laboratorium BbKPM Surakarta

Menurut SK Menkes RI Nomor: 81/MENKES/SK/I/2004, analisis beban kerja adalah upaya cara menghitung beban kerja di satuan kerja dengan cara menjumlah semua beban kerja dan selanjutnya membagi dengan kemampuan kerja perorangan per satuan waktu.

Untuk menghitung keperluan SDM, terdapat beberapa cara yang dapat digunakan salah satu di antaranya adalah dengan menggunakan analisis beban kerja. Yang dimaksud dengan beban kerja adalah kekerapan rerata setiap jenis pekerjaan dalam jangka waktu tertentu. Beban kerja juga dapat berarti berat atau ringannya pekerjaan tertentu yang dirasakan oleh karyawan, dan yang dipengaruhi oleh: pembagian kerja (*job distribution*), ukuran kemampuan kerja (*standard rate of performance*) dan waktu yang tersedia.⁵

Metode beban kerja merupakan tata pelaksanaan yang dianggap paling cermat dalam peramalan keperluan tenaga kerja jangka pendek (*short-term*). Peramalan jangka pendek ini adalah untuk waktu satu tahun atau paling lama dua tahun. Teknik analisis ini memerlukan penggunaan angka banding atau pedoman penyusunan kelompok karyawan baku dalam upaya mengenali keperluan jumlah pekerja.^{6,7}

Metode beban kerja merupakan salah satu tata pelaksanaan yang dipakai untuk menghitung keperluan tenaga kerja berdasarkan beban penugasan seperti yang dianjurkan oleh WHO. Panduan penghitungan keperluan tenaga kerja ini telah disesuaikan dengan keadaan rumah sakit atau lembaga pelayanan kesehatan lain di Indonesia. Metode beban kerja ini harus mudah dilaksanakan, digunakan dan secara teknis dapat diterima, lengkap, wajar dan dapat diterima oleh pimpinan kedokteran maupun yang bukan kedokteran.⁸ Perhitungan keperluan tenaga kesehatan ini disebut juga sebagai metode WISN yang digunakan untuk menghitung jumlah kepentingan setiap golongan tenaga kesehatan. Yaitu para tenaga kerja yang diperlukan di kantor dinas kesehatan dan rumah sakit tingkat propinsi maupun kabupaten/kota dan telah disahkan melalui Keputusan Menteri Kesehatan RI Nomor: 81/MENKES/SK/I/2004.⁹

Metode WISN merupakan petunjuk yang memberitahukan besarnya keperluan tenaga bagi sarana kesehatan berdasarkan beban kerja, sehingga alokasi/relokasi tenaga akan lebih mudah dan rasional. Kelebihan cara ini adalah mudah: dilaksanakan,

digunakan, dan diterapkan secara teknis, lengkap serta wajar.⁹

Metode WISN merupakan tata pelaksanaan baru yang banyak digunakan dalam perencanaan keperluan tenaga kerja, berguna untuk menghitung kepentingan saat ini dan masa mendatang. Hal tersebut juga digunakan untuk membandingkan SDM kesehatan di daerah atau untuk kemudahan kesehatan yang berbeda. Yaitu untuk melihat apakah tenaga kesehatan sudah bekerja dengan profesinya atau tidak, dan mengenali seberapa besar beban kerja SDM kesehatan.⁸

Langkah penyusunan keperluan tenaga kerja berdasarkan cara tersebut di atas adalah: 1) menetapkan unit kerja beserta golongan tenaganya, 2) menetapkan waktu kerja yang tersedia selama satu tahun, 3) menyusun bakuhan beban kerja, 4) menyusun bakuhan kelonggaran, 5) menghitung keperluan tenaga per unit kerja, sesuai dengan bakuhan pelayanan, tata langkah kerja tetap serta uraiannya (*job description*) bagi setiap tenaga kerja, dan 6) melakukan analisis keperluan tenaga sesuai hasil hitungannya.^{8,9}

Jika diterapkan di Instalasi Laboratorium BbKPM Surakarta, maka banyaknya langkah perhitungan keperluan tenaga kesehatan berdasarkan metode WISN dapat dilaksanakan sebagai berikut.

LANGKAH PERTAMA: Menetapkan unit kerja dan golongan tenaga kerja, yang diambil di sini adalah: unit kerja laboratorium (Patologi Klinik, BTA dan Mikrobiologi) dan golongan tenaga kerja analis kesehatan.

Tujuan penetapan ini agar diperoleh golongan SDM yang sesuai dengan tanggung jawabnya dalam menyelenggarakan kegiatan pelayanan kesehatan, khususnya dalam pelayanan laboratorik.

LANGKAH KEDUA: Menetapkan waktu kerja yang tersedia bagi tenaga analis kesehatan selama satu (1) tahun. Data yang diperlukan untuk menetapkan waktu kerja yang tersedia adalah:

1. Hari kerja (A). Sesuai hari kerja pegawai, yaitu enam (6) hari kerja dalam satu (1) minggu, sehingga dalam satu (1) tahun didapatkan enam (6) hari \times 52 minggu = 312 hari.
2. Cuti tahunan (B). Jumlah cuti tahunan adalah 12 hari dalam satu tahun.
3. Pendidikan dan pelatihan (C). Sesuai dengan ketentuan yang berlaku di Rumah Sakit, Pranata Laboratorium memiliki hak untuk mengikuti pendidikan dan pelatihan selama lima (5) hari kerja per tahun.
4. Hari libur nasional (D). Dalam waktu satu tahun terdapat 15 hari libur nasional.
5. Ketidakhadiran kerja (E). Adalah ketidakhadiran kerja setiap golongan SDM selama satu (1) tahun, karena alasan sakit, tidak masuk kerja dengan

Tabel 1. Jumlah waktu kerja yang tersedia dalam satu tahun

Kode	Faktor	Waktu kerja	Keterangan
A	Hari kerja	312	Hari per tahun
B	Cuti tahunan	12	Hari per tahun
C	Pendidikan dan latihan	5	Hari per tahun
D	Hari libur nasional	15	Hari per tahun
E	Ketidakhadiran kerja	10	Hari per tahun
F	Waktu kerja	6	Jam per hari
	Waktu kerja	270	Hari per tahun
	Jam kerja	1620	Jam per tahun
	Waktu kerja	97200	Menit per tahun

atau tanpa izin. Pada umumnya ketidakhadiran kerja dalam satu (1) tahun adalah 10 hari kerja.

6. Waktu kerja (F). Waktu kerja tersedia selama satu hari sesuai dengan peraturan yang berlaku, pada umumnya waktu kerja selama sehari adalah 6 jam.

Berdasarkan data tersebut selanjutnya dilakukan penghitungan untuk menetapkan waktu yang tersedia dengan menggunakan rumus sebagai berikut.

$$\text{Waktu kerja tersedia} = \{A - (B + C + D + E)\} \times F$$

Tabel 1 terlihat bahwa waktu kerja yang tersedia untuk tenaga analis kesehatan selama satu (1) tahun adalah 270 hari atau 1620 jam atau 97200 menit.

LANGKAH KETIGA: Menyusun bakuhan beban kerja. Bakuhan beban kerja adalah volume atau kuantitas beban kerja selama satu (1) tahun untuk setiap golongan tenaga (dalam hal ini adalah analis kesehatan). Bakuhan beban kerja untuk kegiatan pokok tertentu yang disusun berdasarkan waktu yang diperlukan untuk menyelesaikan pekerjaan (rerata waktu) dan waktu yang tersedia per tahun. Data dan penjelasan yang diperlukan untuk menyusun bakuhan beban kerja untuk golongan tenaga adalah sebagai berikut.

1. Golongan tenaga di unit kerja yang telah ditetapkan dalam langkah pertama di atas.
2. Bakuhan profesi, bakuhan pelayanan dan pelayanan tata langkah tetap yang berlaku.
3. Rerata waktu yang diperlukan oleh analis kesehatan untuk menyelesaikan kegiatan pelayanan.
4. Data dan penjelasan kegiatan pelayanan setiap unit teknisnya (Laboratorium PK, BTA dan Mikrobiologik).

Secara lengkap uraian kegiatan per pokoknya dari pelayanan Laboratorium: PK, BTA dan Mikrobiologis di BbKPM Surakarta, yaitu yang ditampilkan di tabel 2, tabel 3 dan tabel 4. Setelah mengetahui uraian kegiatan dari setiap kegiatan pokok, maka selanjutnya dihitung bakuhan beban kerja dari petugas (analisis kesehatan) untuk satu tahun dengan menggunakan rumus:

Tabel 2. Pelayanan laboratorik Patologi Klinik

No	Uraian kegiatan	Waktu (menit)	No	Kegiatan pokok	Waktu (menit)
1.	Persiapan pasien	2	1.	Pengambilan sampel	15
2.	Persiapan alat dan bahan	2			
3.	Pengambilan sampel	4			
4.	Persiapan spesimen	7			
5.	Persiapan alat (pengendali dan kalibrasi)	15	2.	Pemeriksaan spesimen	25
6.	Pemeriksaan spesimen	10			
7.	Pencatatan dan pelaporan	10	3.	Pencatatan dan pelaporan	10

Tabel 3. Pelayanan laboratorik mikroskopis BTA

No	Uraian kegiatan	Waktu (menit)	No	Kegiatan pokok	Waktu (menit)
1.	Persiapan pasien	5	1.	Pengumpulan sampel	15
2.	Persiapan alat dan bahan	10			
3.	Pengolahan sampel	10	2.	Pembuatan smear BTA	20
4.	Pengecatan smear BTA	10			
5.	Pemeriksaan mikroskopis	10	3.	Pemeriksaan mikroskopis	10
7.	Pencatatan dan pelaporan	10	4.	Pencatatan dan pelaporan	10

Tabel 4. Pelayanan laboratorik Mikrobiologi

No	Uraian kegiatan	Waktu (menit)	No	Kegiatan pokok	Waktu (menit)
1.	Persiapan alat dan bahan	50	1.	Pembuatan media biakan	150
2.	Pembuatan media biakan	100			
3.	Persiapan sampel dan reagen	10	2.	Pengerjaan biakan kuman	80
4.	Pengerjaan biakan kuman	60			
5.	Pembacaan hasil biakan	10	3.	Pengerjaan uji resistensi	120
6.	Persiapan sampel, bahan dan reagen	30			
7.	Pengerjaan uji resistensi	60	4.	Pengerjaan uji resistensi	120
8.	Pembacaan hasil uji resistensi	30			
9.	Pencatatan dan pelaporan	15		Pencatatan & pelaporan	15

$$\text{Bakuan Beban Kerja} = \frac{\text{Waktu kerja tersedia per tahun}}{\text{Rerata waktu per kegiatan pokok}}$$

Setelah dilakukan perhitungan dengan mengacu pada waktu yang tersedia selama satu (1) tahun dan waktu yang digunakan untuk melakukan kegiatan pokok tersebut, maka didapatkan bakuan beban kerja tenaga di Laboratorium PK sebanyak 1944, di laboratorium BTA 1767,2 dan di Laboratorium Mikrobiologi adalah 607,5 (Tabel 5).

Tenaga analis juga diberi tugas untuk memeriksa secara *crosscheck* terhadap hasil periksaan *smear* BTA dari sejumlah puskesmas di wilayah Karesidenan Surakarta yang dikirim oleh Dinas Kesehatan setiap Kabupaten tiap tiga (3) bulan sekali. Hasil periksaan *smear* BTA dari Laboratorium BTA juga dikirim ke Balai Laboratorium Kesehatan (BLK) Semarang tiga (3) bulan sekali untuk dilakukan pemeriksaan *crosscheck* terhadap hasil mikroskopis yang telah dilakukan oleh Instalasi laboratorium BbKPM Surakarta.

LANGKAH KEEMPAT: Menyusun bakuan kelonggaran yang bertujuan untuk mengetahui faktor yang terkait golongan tenaga yang meliputi jenis:

kegiatan dan keperluan waktu untuk menyelesaikan kegiatan tertentu yang tidak terkait langsung atau dipengaruhi oleh tinggi rendahnya kuantitas atau jumlah kegiatan pokok/pelayanan. Penyusunan faktor kelonggaran dapat dilaksanakan melalui pengamatan dan wawancara dengan tenaga analis kesehatan mengenai

1. Kegiatan yang tidak terkait langsung dengan pelayanan, misalnya rapat, istirahat, sholat, dan makan.
2. Kekerapan kegiatan dalam: satu hari, minggu, bulan; dan waktu yang diperlukan untuk menyelesaikan kegiatan.

Rumus untuk menghitung bakuan kelonggaran adalah sebagai berikut.

$$\text{Bakuan Kelonggaran} = \frac{\text{rerata waktu faktor kelonggaran}}{\text{waktu kerja tersedia per tahun}}$$

Dari hasil perhitungan didapatkan standar kelonggaran tenaga analis kesehatan adalah 0,097 (Tabel 6).

LANGKAH KELIMA: Menghitung keperluan tenaga per unit kerja untuk memperoleh jumlah dan golongan tenaga analis kesehatan sesuai beban kerja

Tabel 5. Bakuan beban kerja per kegiatan pokok

No	Kegiatan pokok	Waktu (menit)	Jumlah (menit)	SBK
PK 1.	Pengambilan sampel	15	50	1944
2.	Pemeriksaan spesimen	25		
3.	Pencatatan dan pelaporan	10		
BTA 1.	Pengumpulan sampel	15	55	1767,2
2.	Pembuatan smear BTA	20		
3.	Pemeriksaan mikroskopis	10		
4.	Pencatatan dan pelaporan	10		
Mikro 1.	Pembuatan media biakan	150/6 hr=25	160	607,5
2.	Pengerjaan biakan	80		
3.	Pengerjaan uji resistensi	120/3 hr=40		
4.	Pencatatan dan pelaporan	15		

Keterangan: SBK=Bakuan (standar) Beban Kerja

Tabel 6. Bakuan kelonggaran pranata laboratorium

Faktor kelonggaran	Rerata waktu	Bakuan (Standar) kelonggaran
Rapat	2 jam per bulan	$2 \times 12 / 1620 = 0,014$
Istirahat, sholat, makan	30 menit per hari	$30 \times 270 / 97200 = 0,083$
Jumlah		0,097

selama satu (1) tahun. Sumber data yang diperlukan untuk penghitungan keperluan tenaga ini terdiri dari:

1. Data yang diperoleh dari beberapa langkah sebelumnya, yaitu jumlah waktu kerja tersedia, bakuan beban kerja dan kelonggarannya.
2. Kuantitas kegiatan pokok diambil selama kurun waktu satu tahun.

Data kegiatan pada pelayanan di tiap unit teknis yang telah diperoleh, hasil hitungan bakuan beban kerja dan hasil perhitungan standar kelonggaran merupakan sumber data untuk menghitung kebutuhan tenaga pranata laboratorium menggunakan rumus sebagai berikut.

$$\text{Keperluan Tenaga} = \frac{\text{Jumlah}}{\text{Bakuan beban kerja}} + \text{Bakuan kelonggaran}$$

Dari hasil hitungan keperluan tenaga di atas untuk menjalankan kegiatan pelayanan laboratorik sehari-hari, didapatkan bahwa laboratorium PK memerlukan tiga (3) orang tenaga analis, laboratorium BTA lima (5) orang dan laboratorium mikrobiologi lima (5) orang tenaga analis kesehatan (Tabel 7).

LANGKAH KEENAM: Melakukan analisis keperluan tenaga untuk memperoleh penjelasan mengenai: kecukupan, kekurangan, atau kelebihan tenaga atau SDM serta pilihan pendayagunaan dan pemenuhannya pada tiap unit kerja. Hasil analisis keperluan tenaga tersebut untuk menjalankan kegiatan pelayanan laboratorik sehari-hari, sesuai hasil hitungan analisis beban kerja didapatkan bahwa Instalasi Laboratorium masih kekurangan lima (5) orang tenaga analis kesehatan, dengan rincian: laboratorium PK masih kekurangan satu (1) orang tenaga analis, laboratorium BTA satu (1) orang dan laboratorium Mikrobiologi tiga (3) orang tenaga analis kesehatan untuk dapat melaksanakan kegiatan pelayanan laboratorik yang baik, bermutu dan sesuai dengan bakuan yang berlaku (Tabel 8).

Tabel 7. Keperluan tenaga analis

Lab	No	Kegiatan pokok	SBK	Jumlah sampel	Kuantitas kegiatan (1 tahun)	Keperluan tenaga
PK	1.	Pengambilan sampel	1944	20 per hari	5400	3
	2.	Pemeriksaan spesimen				
	3.	Pencatatan dan pelaporan				
BTA	1.	Pengumpulan sampel	1767,2	35 per hari	9450	5
	2.	Pembuatan smear BTA				
	3.	Pemeriksaan mikroskopis				
	4.	Pencatatan dan pelaporan				
Mikro	1.	Pembuatan media biakan	607,5	10 per hari	2700	5
	2.	Pengerjaan biakan				
	3.	Pengerjaan uji resistensi				
	4.	Pencatatan dan pelaporan				

Keterangan: SBK=Standar Beban Kerja

Tabel 8. Analisis keperluan tenaga Instalasi Laboratorium BbKPM Surakarta

No	Jenis pelayanan lab	Jumlah tenaga yang ada	Jumlah keperluan tenaga	Analisis
1.	Patologi Klinik	2	3	Kekurangan satu (1) orang
2.	BTA	4	5	Kekurangan satu (1) orang
3.	Mikrobiologi	2	5	Kekurangan tiga (3) orang

SIMPULAN DAN SARAN

Analisis beban kerja mengarahkan keberhasilan kerja yang dapat digambarkan dengan efisiensi penggunaan tenaga kerja, dan ini akan terwujud jika jumlahnya seimbang dengan beban kerjanya. Keperluan tenaga yang didapatkan dengan perhitungan dan analisis beban kerja dapat digunakan sejalan dengan arah perencanaan pengembangan bisnis satuan kerja sebagai komponen perencanaan SDM. Dari hasil hitungan dan analisis beban kerja di Instalasi Laboratorium BbKPM Surakarta, didapatkan kekurangan tenaga analis kesehatan sejumlah lima (5) orang, dengan perincian di laboratorium: PK satu (1) orang, BTA satu (1) orang dan Mikrobiologi tiga (3) orang. Hal ini sebaiknya dijadikan bahan pertimbangan pihak pimpinan untuk segera mengambil kebijakan yang sesuai. Kekurangan tenaga yang belum dapat terpenuhi harus disiasati agar pelayanan tetap dapat berjalan dengan baik dan bermutu sampai didapatkan jumlah tenaga yang diperlukan sesuai pembakuannya.

Analisis beban kerja ini sebaiknya dilakukan berulang secara berkala dan perlu diteliti lebih lanjut mengenai kinerja dan keberhasilan petugas dalam rangka mewujudkan wawasan dan misi dari BbKPM Surakarta.

DAFTAR PUSTAKA

1. Nugroho H. Penataan manajemen kepegawaian Indonesia. Dalam: Analisis kebutuhan personil dan penataan manajemen kepegawaian provinsi. PKP2A III, LAN, Samarinda. 2007; 45–64. <http://de.slideshare.net/PKP2AIIILANSamarinda/analisis-kebutuhan-personil-dan-penataan-manajemen-kepegawaian-provinsi>. (diunduh 7 April 2012).
2. Aditama TY. Manajemen Administrasi RS. Edisi 2. Jakarta, Universitas Indonesia, 2002; 371.
3. Yustiono, E., Penataan sistem kepegawaian di Indonesia. Dalam: Analisis kebutuhan Personil dan Penataan Manajemen Kepegawaian Provinsi. PKP2A III, LAN, Samarinda. 2007; 45–64. <http://de.slideshare.net/PKP2AIIILANSamarinda/analisis-kebutuhan-personil-dan-penataan-manajemen-kepegawaian-provinsi>. (diunduh 7 April 2012).
4. Profil Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Surakarta. Kota Surakarta. 2011; 3–8.
5. Moehijat. Perencanaan tenaga kerja, Bandung, Penerbit Alumni, 1979; 29–48.
6. Sunarto, Noor S. Manajemen sumber daya manusia (MSDM), Yogyakarta, Bagian Penerbitan FE-UST, 2001; 41–74.
7. Simamora H. Manajemen sumber daya manusia, Yogyakarta, Bagian Penerbitan STIE YKPN, 1997; 157–196.
8. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Buku perlengkapan kerja WISN. Jakarta, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2009. http://www.epos.de/sites/epos.de/files/users/wisn/wisn_toolkit_indonesia.pdf. (diunduh 10 Agustus 2011).
9. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Pengembangan SDM kesehatan di masa datang: Kebijakan dan perencanaan. Jakarta, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2004; 27–52.

EVALUASI UJI CEPAT DI MANA TERDIAGNOSIS MALARIA BERLEBIHAN

(Rapid Tests Evaluated where Malaria Over-Diagnosed)

By Labmedica International staff writers Posted on 27 May 2013

Pemeriksaan untuk diagnosis malaria lebih banyak menggunakan mikroskop, tetapi keraguan mengenai ketepatannya telah menyebabkan pemakaian uji diagnosis cepat dalam program nasional pengendalian malaria. Uji cepat malaria (RDT) yang hanya membutuhkan pelatihan sedikit mulai digunakan untuk uji rutin malaria di Negara Afrika dan telah terbukti mempunyai kepekaan dan kekhasan tinggi, serta beberapa dapat membedakan spesies malaria. Ilmuwan dari Princeton University (NJ, USA) bekerja sama dengan sejawat di Tanzania Selatan, membandingkan cara mikrosopi dan RDT untuk diagnosis malaria selama 3 bulan. *Plasmodium falciparum* adalah satu-satunya spesies malaria yang dilaporkan di daerah tersebut. Antara bulan Juni sampai Agustus 2011, 400 penderita di masukkan pada penelitian ini, diuji dengan mikroskop dan RDT. *ICT Malaria Combo Cassette RDTs (ICT Diagnostics; Cape Town, South Africa)* dan *slide* darah mikroskop dibandingkan langsung dengan *ICT malaria Combo Cassette test* yang merupakan uji diagnostik *in vitro* yang cepat untuk deteksi *P. falciparum histidine-rich protein 2 antigen (HRP-2)* di dalam sirkulasi. Antigen yang umum terdapat pada ke lima spesies malaria pada manusia adalah antigen aldolase. Diperkirakan kejadian malaria 78% berdasarkan pemeriksaan mikroskopik, sedangkan dengan kejadian sesungguhnya dengan RDT sebagai baku emas, diperkirakan 14% di suatu tempat swasta. Perbedaan ini menunjukkan bahwa dengan penggunaan mikroskop sebagai uji diagnostik tunggal, malaria didiagnosis berlebihan dengan faktor lima.

Pada klinik umum, perkiraan kejadian malaria berdasarkan mikroskopik 74%. Bila angka yang sama untuk diagnosis berlebihan dipakai maka 5285 penderita dari 6769 yang didiagnosis positif malaria dengan secara mikroskopi diperkirakan tidak memerlukan pengobatan antimalaria dan penyebab yang sesungguhnya tidak dicari. Pengenalan RDT

di klinik umum sangat mengurangi biaya dengan perkiraan menghemat biaya lebih dari 96 USD per bulan. Penulis berkesimpulan bahwa membandingkan RDT dengan mikrosopi menyebabkan hampir 4 dari 5 pasien didiagnosis berlebihan sebagai malaria di daerah pedesaan Tanzania. Dengan perkiraan kejadian 14%, RDT direkomendasikan berdasarkan laporan *World Health Organization* (Geneva, Switzerland) (WHO) bahwa RDT diperkirakan tepat guna di daerah dengan kejadian yang kurang dari 20%. Penggunaan RDT untuk diagnosis malaria tidak hanya mengurangi biaya pemerintah tetapi memberi keuntungan berupa perawatan dan pengobatan tepat untuk sakit demam. Penelitian telah diterbitkan di *Malaria Journal* May 10, 2013.

RelatedLinks: [Princeton University, ICT Diagnostics](#)

BIOSENSOR MENEMUKN RESISTENSI ANTIBIOTIKA TERHADAP BAKTERI

(Biosensor Detects Antibiotic Resistant Bacteria)

By Labmedica International staff writers Posted on 21 May 2013

Antibodi yang terikat pada bulir lateks (*bead*) dipakai untuk merancang biosensor dengan tujuan untuk membedakan methicillin resistan (MRSA) dan peka (MSSA) *Staphylococcus aureus* species. Teknik ini menggunakan bakterofag, virus sederhana yang dapat menuju sasaran dan membunuh bakteri, dan bila digabungkan dengan antibodi, dapat dipakai untuk menghasilkan perubahan warna dalam sampel yang terindikasi resistensi terhadap antibiotika. Para ilmuwan di Universitas Auburn (AL, USA) yang bekerja sama dengan ilmuwan di *Clinical Research Laboratory, Keesler Air Force Base (Biloxi, MS, USA)* mengembangkan biosensor yang dapat secara khusus menentukan dan identifikasi MRSA memakai suatu alat dengan cara kerja dua tahap. Bakterofag 12600 dapat digunakan sebagai pengenal guna menyelidiki galur *S. aureus* termasuk yang merupakan *methicillin resistance*. Bakteriofag *S.aureus* dengan inang spektrum luas, termasuk galur MRSA, digabung dengan antibodi monoklonal terhadap *penicillin-binding protein 2a (PBP 2a)*.

Langkah awal memakai bakterofag monolayer *S.aureus* sebagai tujuan penyaring, sedangkan langkah kedua melibatkan PBP2a antibodi spesifik. Langkah pertama akan mengenal bakteri *S.aureus*, sedangkan yang lain adalah peka terhadap antibiotika berikatan dengan protein. Bila sinyal yang diterima dari dua langkah tersebut adalah positif, ini menandakan deteksi kekhasan MRSA. Metode yang di laporkan dalam penelitian ini adalah cepat, tidak memerlukan ekstraksi DNA dan tidak peka terhadap pencampuran bahan lain. Vitaly Vodyanoy, MS, PhD, menyatakan "penelitian kami, dapat menentukan resistensi terhadap antibiotika dalam waktu 10–12 menit sedang metode lain memerlukan beberapa jam. Metode lain yang

digunakan untuk menemukan resistensi antibiotika memakan waktu lama pada langkah pemurnian sebelum protokol sekuensing selama beberapa jam. Kami membayangkan suatu masa depan di mana para peklinik mengerjakan pemeriksaan pada sampel darah atau saliva. Virus ini jinak terhadap manusia, dan kami mengharap menggunakan untuk membuat suatu permukaan antimikroba dan alat gelas yang dapat membunuh bakteri " Penelitian telah diterbitkan di *Journal of Visualized Experiments* 2013.

Related Links: Auburn University, Keesler Air Force Base

KEGIATAN CABANG PDSPATKLIN 2014

Kegiatan	Tempat	Perkiraan Waktu
Pelatihan plebotomi	Surabaya	Februari 2014
Pelatihan penyunting jurnal kesehatan	Surabaya	sesudah April 2014
Pelatihan plebotomi	Malang	Maret & Sepetember 2014
CLIN PATH UPDATE	Malang	Mei 2014
SURAMADE III	Surabaya	Oktober 2014
MaCPLAM.II	Makassar	Nopember 2014

Notes to the Authors

INDONESIAN JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY AND MEDICAL LABORATORY receives only original manuscripts. Articles are considered for publication with the condition that they have not been published or submitted for publication elsewhere. There articles contained all aspects to Clinical Pathology and Laboratory medicine disciplines. Articles can be classified as research reports, case reports and literature reviews, as well as product research that will keep the readers informed of current issues, innovative thinking in Clinical Pathology. They should also support scientific advancement, education and clinical pathologic medical laboratory. Manuscript should be written in English or Indonesian with efective and academic language. Authors should follow these manuscript preparation guidelines.

Notes for the study result manuscript

The authors should follow the general direction of manuscripts preparation:

- The manuscripts should be sent to the editor, typed in CD with MS Word program. Manuscripts should be typed double spaced with one-inch margins, (2.54 cm) on A4 paper, 70 gram, 21×29.7 cm. Three legible photocopies or an original plus two legible copies of manuscript typed doubles space with wide margins on good quality A4, 210×280 mm, white paper HVS 70 gr (6–12 pages) should be enclosed.
- Each component should begin on a new page: title page, abstract, key word for indexing, text, references, each table, and legends for illustrations.
- Photographs could be clear or glossy color or black and white photographs must be submitted for both illustrations and graphs. Photographs should be submitted in a floppy disc or compact disc and be typed using MS Word program. The editor reserves the right to edit manuscript, without changing the contents, adapted it to the format writing decided by INDONESIAN JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY AND MEDICAL LABORATORY. The articles should fit into the available space, and ensure consecutively, clarity, and stylistic consistency. Editors keep the right manuscripts to be published. All accepted manuscripts in whole or part in print or electronically, and their accompanying illustrations become the permanent property of the publisher. It is prohibited to copy without a writing permission by the publisher. All data, opinion or statement appear in the manuscript are the sole responsibility of the contributor. Accordingly, the publisher, the Editorial Board, and their respective employees of the INDONESIAN JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY AND MEDICAL LABORATORY, accept no responsibility or liability whatsoever for the consequences of any such inaccurate or misleading data, opinion, or statement.
- Disposition of manuscripts. Receipt of manuscripts will be acknowledged and decision made as soon as possible toward early acceptance and publication. Accepted manuscripts and illustrations are not returned.

The authors will receive galley proof of the article for checking and should be return as soon as possible to be printed. An order form for reprints accompanies proofs.

- Name and author (s), should include full names authors, address to which proofs are to be sent, name and address of the Departments to which the work should be attributed.
- Illustrations can be described by figures, graphs or diagram with number and written according the reference sequence within the texts. Information's are given concisely and clearly under each illustrations (not in the illustrations). Photo colour must be contrasted, sharp, clear, printed on the glossy papers. The smallest measure 125×195 cm.

I. ***The manuscripts of study result should be typed systematically as follows:***

- **Title page:** This should be brief and meaningful to facilitate indexing. **Abbreviated title:** The essence of the title should be written not more than 40 characters. This is used for identification in the Journal as running head and should be included on the title page. The title of article should be brief, written in Indonesian and English language maximum 12 words.
- The author's names, affiliations, should follow on the title page. With footnote about the profession, department which they worked including explicit address. Authorship should be limited to direct participants. Technical assistance can be acknowledge as footnote. A separate paragraph should specify where the work was done, if supported by grant or otherwise, and the meeting, if any, at which the paper was presented.
- **Abstract,** concise description (not more than 250 words) of the purpose, methods, results and conclusions required. It should be written in English (if the manuscripts is in Indonesian language), and in Indonesian language (if manuscripts is in English language).
- **Key words,** should be submitted on separate page (new paragraphs) in 3–5 words. Those terms which the authors feel should be indexed for the article should be provided below the abstract.
- **Text:**
 - ***The introductions,*** include problem's background, the formulation and the purpose of the study a well as the advantage in the future. Should not be an extensive review of the literature, but only of the that portion which pertinent to the purpose of the study and its relationship to work in the same field.
 - ***Methods,*** include the explanation of the material and tool which were used, the time, location, technical as well as the trial design. It should be written clearly and in such detail that the work can be duplicated by others. The reference was given for unfamiliar methods. ***Results,*** must be described concisely, if necessary tables, illustrations (figures, graphs) or photo were included. Text, tables, and

- figures must be consistent and not repetitious. The results are described by tables or illustration concisely in text. Vertical line should be made as small as possible to enable viewing.
- **Mathematical equations**, should be clearly stated. When mathematical symbols are not available on the typewriter (word processor), hand written symbols with soft lead pencil could be used carefully. If it is necessary give explanation with hand's writing (light pencilled). **Decimal numbers**, should be separated by point (.) for English written manuscript, and be separated by comma (,) for Indonesian written manuscript. **Tables, illustration, and photographs**, should be cited next in a consecutive order. The titles and detailed explanations of the figures belong in legends for illustrations (figures, graphs) not in the illustrations themselves, with text, the titles should be written concisely and clear. Explain in footnotes all non standard abbreviations that are used.
 - **Tables**, should add to easy material presented in the text. They should be well planned and readily understood. Each table should be typewritten on separate sheet of paper.
 - **Graphs**, It should be submitted as glossy prints, preferably not wider than $5\frac{1}{2}$ inches (6 cm). All lettering should be of sufficient size so as to be readily legible in the published form.
 - **Nomenclature**, The nomenclature for bacteria should be written that is given in the Bergey's Manual of Determinative Bacteriology, Dorland's Medical Dictionary and Webster's International Dictionary may used as standard references. A drug is first mentioned it should be given the generic or official name, followed in parentheses by chemical formula, only if the structures are not well known and capitalized proprietary names.
 - **Units**, Quantitative measurements should be in metric units in the conventional manner. This should be followed when indicated by SI units in parentheses. Exception of pH, gas pressure measurements (P_{CO_2} and P_{O_2}) and osmolarity, where the current used units may be retained. All concentrations should be based on volume per one litre and expressed as mole except in those cases where definite molecular weights have not been established e.g. protein and mixtures where the use SI units optional. Conversion may be carried out using factors presently used enzyme units should be retained. In describing reagent preparation, weights and volumes should be given in metric unit as at present. Information of all abbreviation or acronyms of terminology should be declared clearly and presented in the footnote not at the title page.
 - **The discussion**, must be restricted to the significant findings presented. Discussion, explaining the meaning of the examination's result, in what way the reported result can solve the problems, differences and equalities with previous study and development possibilities. Wide digressions cannot be permitted because of limitation of space. This section should include the conclusion of the reported work and suggestion for further studies if necessary.
 - **Conclusion** and **suggestion**, should placed in the end of discussion.
 - **Acknowledgments**, should include to all research contributors, prior to references. It can be directed to all persons who assisted, if any, and should be explained as clear as possible.
 - **References**, should be arranged according to the Vancouver system. References must be identified in the text by the superscript Arabic numerals and numbered in consecutive order as they are mentioned in the text. The reference list should appear at the end of articles in numeric sequence. Every authors should be written in numeric sequence the same as the appear running number in the text and for a) books: the names of authors, editors, title pages, town of publishers, year of published, volumes, editions, and number pages to which reference is cited, b) Periodicals: name of author(s), title pages, title journals (abbreviated according Medicos index), year or published, volumes, editions and number pages to which reference is mad.
- Examples:**
- a. **Books:**
 1. Mimms CA. The Pathogenesis of Infectious Disease. 2nd Ed., London, Academic Press, 1983; 11–24.
 2. Levinson W, Jawetz E. Medical Microbiology & Immunology Examination & Board review. 7th Ed., New York, International Ed., McGraw-Hill, 2003; 23–54.
 3. Baron EJ, Peterson LR, Finegold SM. Diagnostic Microbiology. 9th Ed., St. Louis, Mosby, 1994; 220–6.
 4. Miller JM. A Guide to Specimen Management in Clinical Microbiology. 2nd Ed., Washington DC, ASM Press. 1999; 93–108.
 - b. **Journals:**
 1. Stokes EJ, Whitby JL. Quality Control in Bacteriology: Preliminary Trials, Clin. Pathol 1971; 24: 790–7.
 - c. **Electronic sources:**
 1. Monto AS. The threat of Avian Influenza Pandemic. N Eng J Med Jan 27, 2005; 352–4; www.nejm.org on (accessed January 25, 2005).
 2. <http://www.who.int/eme/disease/flu/whoguidlines.htm> (accessed Oct 15, 2003).
- II. Notes on manuscript of literature study**
The manuscripts of literature study should be arranged systematically as follows: Title of article, authors, abstracts, introductions, literature study, discussion, which was ended by conclusion and suggestions; references.
- III. Notes on Case reports**
Case reports, should be brief and limited to not more than five printed pages in the Journal. The text of case reports should be divided into the following sections: title, name of author(s), abstract, introduction, case(s), and case management that completed with photograph/descriptive illustrations, discussion ended by conclusion, suggestion and reference.

Panduan Penulis Naskah

INDONESIAN JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY AND MEDICAL LABORATORY hanya menerima naskah asli yang belum pernah dipublikasikan di dalam atau di luar negeri. Naskah yang diterbitkan meliputi semua aspek ilmu Patologi Klinik dan Laboratorium Kedokteran, dapat berupa: **Hasil penelitian, Laporan kasus Telaah pustaka** dan saripati **Informasi laboratorik terbaru yang terkait**. Dengan demikian pembaca dapat memperoleh informasi terkini, hal baru di bidang Patologi Klinik yang mendukung kemajuan pengetahuan, pendidikan ilmu di bidang Laboratorium Kedokteran. Naskah dapat ditulis dalam bahasa Indonesia atau bahasa Inggris dengan gaya bahasa efektif dan akademis.

Petunjuk penulisan naskah

Pengarang harus mengikuti petunjuk umum persiapan naskah di bawah ini:

- Naskah yang dikirim ke redaksi hendaknya ditik dalam **disket/CD** menggunakan program MS Word, dan disertai cetakan di kertas HVS A4, 70 gr ukuran 210×280 mm (6–12 halaman). Naskah ditulis spasi rangkap 2, dengan tepi 1 inci (2,54 cm) disertai 3 fotokopi yang jelas atau naskah asli dan 2 fotokopi.
- Tiap komponen harus dimulai di halaman baru: judul, abstrak, kata kunci untuk indeks (penjurus), nas, acuan, setiap tabel, dan penjelasan ilustrasi.
- Foto harus jelas, mengkilap berwarna atau hitam putih, juga untuk ilustrasi dan grafik. Foto dapat dikirim dalam disket flopi atau CD dan ditulis menggunakan program MS word.
- Naskah dapat diedit redaksi tanpa mengubah isi untuk disesuaikan dengan format penulisan yang telah ditetapkan oleh INDONESIAN JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY AND MEDICAL LABORATORY. Redaksi menyimpan naskah yang sudah benar untuk diterbitkan, artikel yang layak diterima padan dengan ruang yang tersedia, dan menjamin berturut-turut kejelasan dan konsistensi gaya tulisnya. Naskah yang diterima beserta semua ilustrasi yang menyertainya menjadi milik sah penerbit, baik secara keseluruhan atau sebagian, dalam bentuk cetakan maupun elektronika tidak boleh dikutip tanpa izin tertulis dari penerbit. Semua data, pendapat, atau pernyataan yang terdapat dalam naskah merupakan tanggung jawab penulis. Penerbit dewan redaksi dan seluruh staf IJCP & ML tidak bertanggung jawab atau tidak bersedia menerima kesulitan maupun masalah apa pun sehubungan dengan akibat ketidak ketepatan, kesesatan data, pendapat, maupun pernyataan terkait.
- Penyusunan naskah: Naskah yang diterima akan diberitahukan kepada pengirim naskah. Dan ditentukan secepat-cepatnya setelah diterima untuk kemungkinan penerbitannya. Naskah yang diterima dan ilustrasi penyerta tidak dikembalikan. Penulis akan menerima borhan/cetak coba (*galley proof*) untuk diperiksa, dan harus dikembalikan secepatnya untuk dicetak. Barang permintaan cetak lepas supaya disertakan.

- Nama dan pengarang (-pengarang), nama, alamat, untuk mengirimkan borhan/cetak coba, nama dan alamat departemen tempat naskah laporan dibuat hendaknya dimuat lengkap.
- Ilustrasi, dapat berupa gambar, grafik atau diagram diberi nomor dan diacu berurutan dalam teks. Keterangan diberikan dengan singkat dan jelas di bawah ilustrasi (tidak di dalam ilustrasinya). Foto berwarna harus kontras, tajam, jelas dan di atas kertas mengkilap. Ukuran terkecil ialah 125×195 mm.

I. Naskah hasil penelitian hendaknya ditulis menurut sistematika sebagai berikut:

- **Judul halaman**, hendaknya menggambarkan isi pokok tulisan secara ringkas dan jelas, untuk memudahkan penjurusan (indeks). Ringkasas judul tidak lebih dari 40 huruf (karakter) hendaknya disertakan. Cara ini untuk mengidentifikasi majalah berupa judul kepala dan harus dimasukkan dalam judul halaman. **Judul artikel**, ditulis dalam bahasa Indonesia dan bahasa Inggris, terdiri atas maksimal **12 kata**. Ditulis dalam bahasa Indonesia dan bahasa Inggris.
- **Nama (-nama) penulis**, disertai catatan kaki terkait profesi, instansi penulis bekerja dan alamat dengan jelas. Dalam paragraf terpisah harus ditunjukkan tempat kegiatan tersebut dilakukan, jika mendapat bantuan (dana) atau dalam hal lainnya, serta tempat pertemuan penyajian makalah (dimakalahkan), bila ada.
- **Abstrak**, ditulis dalam bahasa Inggris (bila naskah dalam bahasa Indonesia), dan bahasa Indonesia (bila naskah dalam bahasa Inggris). Berisi menggambarkan laporan singkat. Pemerian yang menjelaskan tidak lebih dari 250 kata, dan merupakan intisari seluruh tulisan, meliputi: Pendahuluan (latar belakang, tujuan), metode, hasil dan simpulan didapat.
- Di bawah abstrak (paragraf baru) disertakan **3–5 kata kunci**. Yaitu beberapa istilah petunjuk yang oleh pengarang dianggap harus dimasukkan penjurus.
- **Nas:**
 - **Pendahuluan**, meliputi latar belakang masalah, rumusan masalah serta tujuan penelitian dan manfaat pada waktu yang akan datang. Bukan merupakan telaahan pendalamann kepustakaan, tetapi hanya bagian yang tepat dengan maksud kajian dan berkaitan dengan yang dikerjakan di bidang yang sama.
 - **Metode**, berisi penjelasan bahan dan alat yang digunakan, waktu, tempat, teknik dan rancangan percobaan. Metode harus dijelaskan selengkap mungkin agar peneliti lain dapat melakukan uji coba ulang. Acuan (referensi) diberikan untuk metode yang kurang dikenal.
 - **Hasil**, dikemukakan dengan jelas bila perlu dengan tabel, ilustrasi (gambar, grafik diagram) atau foto harus taat asas dan tidak diulang. Hasil

- yang telah dijelaskan dengan tabel atau ilustrasi tidak perlu dipaparkan dalam nas. Garis vertikal dibuat seminimal-minimalnya agar memudahkan penglihatan.
- **Persamaan Matematis**, dikemukakan dengan jelas. Jika simbol matematis tidak ada di *word processor* dapat ditulis menggunakan pensil/pena dengan hati-hati. Kalau perlu beri keterangan dengan tulisan tangan (pensil tipis).
 - **Angka desimal**, ditandai dengan *koma* (,) untuk bahasa Indonesia dan *titik* (.) untuk bahasa Inggris.
 - **Tabel, ilustrasi, dan foto**, harus dicantumkan kemudian secara berurutan, diberi nomor dan diacu berurutan dalam nas, judul ditulis dengan singkat dan jelas. Secara rinci dijelaskan bentukan yang terkait ilustrasi gambar (gambar, grafik), tetapi tidak dalam ilustrasinya sendiri.
 - **Tabel**, harus ditambahkan sebagai pemudahan sajian di dalam nas. Tabel harus dirancang dengan baik dan langsung dapat dimengerti. Setiap tabel harus ditik di kertas terpisah.
 - **Grafik**, harus disajikan sebagai cetakan mengkilap, lebih baik tidak melebihi **6 cm** ($5\frac{1}{2}$ inci). Semua huruf harus berukuran sesuai untuk keterbacaan (jelas dan mudah dibaca) dalam bentuk terbitan.
 - **Nomenklatur**, Nomenklatur bakteri harus sesuai dengan standar acuan *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, *Dorland's Medical Dictionary* dan *Webster's International Dictionary*. Nama obat yang ditulis pertama kali ialah dengan nama generik atau nama resmi, berikutnya dalam tanda kurung rumus kimia, hanya jika struktur tidak diketahui secara umum dan nama pemilik ditulis dalam huruf kapital.
 - **Satuan**, Pengukuran kuantitatif harus dalam metrik unit secara konvensional. Kemudian bila ditunjukkan diikuti SI unit dalam tanda kurung. Kecuali pH, tekanan gas (P_{O_2} dan P_{CO_2}) dan osmolaritas (tekanan osmotik), yaitu penggunaan satuan (unit) sebagai penopang. Semua konsentrasi harus berdasarkan volume per satu liter dan dinyatakan dalam mole kecuali pada kasus yang berat molekul belum ditetapkan misalnya: golongan protein dan campuran yang penggunaan satuan SI-nya boleh dipilih. Demikian juga konversi diaibaikan dengan faktor menggunakan satuan enzim harus ditopang. Untuk penyiapan reagen, berat dan volumenya harus dalam satuan metrik. Keterangan semua singkatan atau kependekan istilah/kalimat pernyataan yang dipakai harap dijelaskan dan diletakkan di catatan kaki, tidak boleh di judul.
 - **Pembahasan**, menerangkan arti hasil penelitian, yang dikemukakan dibatasi pada temuan yang bermakna. Bagaimana hasil penelitian yang dilaporkan dapat memecahkan masalah, perbedaan dan persamaan dengan penelitian terdahulu serta kemungkinan pengembangannya. Penyimpangan yang luas tidak diizinkan oleh karena terbatasnya tempat. Pada bagian ini termasuk simpulan laporan kegiatan dan saran untuk kajian lebih lanjut jika diperlukan.
 - **Simpulan** dan **saran**, diletakkan di bagian akhir pembahasan.
 - **Ucapan terima kasih**, dapat ditujukan kepada semua pihak yang membantu bila memang ada dan harus diterangkan sejelas-jelasnya. Diletakkan di akhir naskah, sebelum daftar pustaka.
 - **Daftar Pustaka**, disusun menurut sistem *Vancouver* Acuan harus diidentifikasi di dalam nas menggunakan tik atas angka Arab dan nomor diurut sesuai yang kemunculannya dalam nas. Daftar acuan harus dimunculkan di akhir naskah bernomor secara berurutan. Setiap nama pengarang diberi nomor urut sesuai dengan urutan pemunculannya dalam naskah, dan mencantumkan untuk (a) buku: nama-nama penulis, editor (bila ada), judul lengkap buku, kota penerbit, tahun penerbitan, volume, edisi dan nomor halaman. (b) Untuk terbitan berkala: nama penulis, judul tulisan, judul terbitan (disingkat sesuai *index Medicus*), tahun penerbitan, volume, edisi, dan nomor halaman.
- Contoh penulisan daftar pustaka:**
- a. **Buku:**
 1. Mimms CA. *The Pathogenesis of Infectious Disease*. 2nd Ed., London, Academic Press, 1983; 11–24.
 2. Levinson W, Jawetz E. *Medical Microbiology & Immunology Examination & Board review*. 7th Ed., New York, International Ed. McGraw-Hill, 2003; 23–54.
 3. Baron EJ, Peterson LR, Finegold SM. *Diagnostic Microbiology*. 9th Ed., St Louis, Mosby, 1994; 220–6.
 4. Miller JM. *A Guide to Specimen Management in Clinical Microbiology*. 2nd Ed., Washington DC, ASM Press, 1999; 93–108.
 - b. **Majalah:**
 1. Stokes EJ, Whitby JL. *Quality Control in Bacteriology: Preliminary trials*. *J Clin Pathol*, 1971; 24: 790–7.
 - c. **Media elektronik:**
 1. Monto AS. *The threat of Avian Influenza Pandemic*. *N Eng J Med* Jan 27, 2005, 352–4; www.nejm.org on January 25, 2005.
 2. <http://www.who.int/eme/disease/flu/whoguidlines.htm> (accesed Oct 15, 2003).
- II. Petunjuk penulisan telaah pustaka**
Naskah telaah pustaka disusun menurut sistematika sebagai berikut: judul, nama penulis, abstrak pendahuluan, telaah pustaka, pembahasan yang diakhiri dengan simpulan dan saran, daftar pustaka.
- III. Petunjuk penulisan laporan kasus**
Naskah laporan kasus ditulis singkat tidak lebih lima dari halaman dalam majalah. Disusun menurut sistematika sebagai berikut: Judul, nama penulis (-penulis), abstrak, pendahuluan, kasus, tatalaksana kasus harus disertai dengan foto/ilustrasi pemerian (*descriptive illustrations*), pembahasan yang diakhiri dengan simpulan dan saran, daftar pustaka.