

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

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

---

DAFTAR ISI

**PENELITIAN**

Kadar Fibrin Monomer dan Ukuran Infark di Strok Iskemik Akut ( <i>Fibrin Monomer Level and Infarct Size in Acute Ischemic Stroke</i> ) <b>Ani Kartini, Mansyur Arif, Hardjoeno</b> .....	171–175
ST2 di Infark Miokard Akut ( <i>ST2 in Acute Myocardial Infarction</i> ) <b>Hery Priyanto, Jusak Nugraha, SP Edijanto</b> .....	176–179
Bakteri Aerob dan Bakteri Penyebab Penyakit di Neonatal Intensive Care Unit ( <i>Aerobic Bacteria and Pathogenic in Neonatal Intensive Care Unit</i> ) <b>Suriyanti, Irdha Handayani, Benny Rusli</b> .....	180–182
Prokalsitonin, CRP dan Presepsin Serum di SIRS ( <i>Serum Procalcitonin, CRP and Presepsin in SIRS</i> ) <b>Hendrianingtyas, Banundari RH, Indranila KS, Imam Budiwiyono</b> .....	183–191
Carcinoembryonic Antigen (CEA) di Kanker Kolorektal {( <i>Carcinoembryonic Antigen (CEA) in Colorectal Cancer</i> )} <b>Nur Rahmi Raehaan, Asvin Nurulita, Mansyur Arif</b> .....	192–196
Upaya Optimasi Pembuatan Plasma Kaya Trombosit sebagai Pengobatan Sel Punca ( <i>Optimation Attempt on Platelet Rich Plasma Preparation for Stem Cell Therapy</i> ) <b>Meiti Muljanti, Yetti Hernaningsih, Hans K Nugraha, Jusak Nugraha</b> .....	197–200
Hubungan Oksida Nitrat dan Nilai Histopatologis pada Endotoksemia ( <i>Correlation Between Nitric Oxide Levels and Histopathology Scores During Endotoxemia</i> ) <b>Sotianingsih, Suharyo, Lisyani S, Guntur HA</b> .....	201–204
Kadar Interleukin-8 Kanker Payudara ( <i>Interleukin-8 Levels In Breast Cancer</i> ) <b>Juranah, Yuyun Widaningsih, William Hamdani, Ruland DN Pakasi, Uleng Bahrun</b> .....	205–209
Protein Terkait Apoptosis pada Leukemia Limfoblastik Akut ( <i>Apoptosis Related Protein in Acute Lymphoblastic Leukemia</i> ) <b>Syahrul Chilmi, Ingga Gebyarani, Laurentia Ima Monica, Japendi Rizall Pavliando, Susanto Nugroho, Edi Widjajanto</b> .....	210–215
Jamur di Peralatan Neonatal Intensive Care Unit ( <i>Fungus on Instruments in the Neonatal Intensive Care Unit</i> ) <b>Ariani Said, Irdha Handayani, Nurhayana Sennang</b> .....	216–218
Sari Centella Asiatica Asli Bali Meningkatkan Sekresi Tumour Necrosis Factor Alpha (Tnf- $\alpha$ ) pada Mencit yang Diinfeksi Salmonella typhi ( <i>Centella Asiatica Extract the Original Bali Increase Tumor Necrosis Factor Alpha (Tnf-<math>\alpha</math>) Secretion on Mice Infected By Salmonella typhi</i> ) <b>I Nyoman Wande, Sianny Herawati, Ida Ayu Alit Widhiartini, I Wayan Putu Sutirta Yasa, Tjokorda Gede Oka, Ni Made Linawati</b> .....	219–223

Waktu Penyimpanan Trombosit Terkait Jumlah di Konsentrat Trombosit ( <i>Storaging Time of Thrombocyte on Platelets Count in its Concentrates</i> ) <b>Raehana Samad, Agus Alim Abdullah, Kusriny AP, Mansyur Arif</b> .....	224–226
Kadar Asam Urat Serum dan Komponen Sindrom Metabolik ( <i>Serum Uric Acid and Metabolic Syndrome Component</i> ) <b>MI Diah P, Banundari Rachmawati, Purwanto AP</b> .....	227–232
Hospital Acquired Pneumonia Onset dan Bakteremias ( <i>Hospital Acquired Pneumonia Onset and Bacteremia</i> ) <b>Bellya Affan Roes, Dewi Kartika T, Basti Andriyoko</b> .....	233–237
Kadar TSH di Multidrug Resistance Tuberculosis Terkait Etionamid ( <i>TSH Level in Multidrug Resistance Tuberculosis Related to Ethionamid</i> ) <b>Suparyatmo, B. Rina A.S, Harsini, Musayadah</b> .....	238–241
<b>TELAAH PUSTAKA</b>	
Perubahan Bentuk Eritrosit di Glomerulonefritis ( <i>Erythrocyte Deformation in Glomerulonephritis</i> ) <b>Yosepha Dwiyana, Dalima AW Astrawinata</b> .....	242–248
<b>LAPORAN KASUS</b>	
Perbedaan Golongan Darah ABO di Anemia Hemolitik Autoimun ( <i>Discrepancy of Blood Group ABO in Auto Immune Haemolytic</i> ) <b>Hilma Yuniar, Rachmawati Muhibbin, Mansyur Arif</b> .....	249–252
<b>MANAGEMEN LABORATORIUM</b>	
Manajemen Pengetahuan untuk Keselamatan Pasien ( <i>Knowledge Management on Patient Safety</i> ) <b>Hartono, Rika Subarniati, Widodo J. Pudjirahardjo, FM. Judajana</b> .....	253–259
INFORMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU .....	260–261

**Ucapan terimakasih kepada penyunting Vol. 20 No. 3 Juli 2014**

JB. Soeparyatmo, Rustadi Sosrosumihardjo, Ninik Sukartini, Budi Mulyono, Jusak Nugraha,  
Adi Koesoema Aman, Krisnowati

---

## PENELITIAN

---

# KADAR FIBRIN MONOMER DAN UKURAN INFARK DI STROK ISKEMIK AKUT

(*Fibrin Monomer Level and Infarct Size in Acute Ischemic Stroke*)

Ani Kartini, Mansyur Arif, Hardjoeno

### ABSTRACT

Coagulation activation and thrombosis frequently exist in ischemic stroke, thrombus formation can be detected early by the presence of fibrin monomer. The purpose of this study was to know the correlation of fibrin monomer level with cerebral infarct size in acute ischemic stroke patients. This was a cross sectional study with a total of 39 samples. The fibrin monomer level was determined by immunoturbidimetry method using STA-Compact and the measurement of the infarct size was done by CT scan of the head using Broderick formula. The results of this study showed that the median level of fibrin monomer in acute ischemic stroke with nonlacunar infarct type and lacunar infarct type were 14.46 µg/mL and 4.29 µg/mL, respectively. Mann-Whitney test showed there was a significant difference of fibrin monomer levels between nonlacunar infarct type and the lacunar type,  $p=0.000$ . The cut-off point analysis result of the fibrin monomer level was 5.96 µg/mL with a sensitivity of 88.9% and specificity of 76.4%, respectively. Spearman correlation test showed that fibrin monomer level was positively correlated with cerebral infarct volume in acute ischemic stroke ( $r=0.56$ ,  $p=0.000$ ). Based on this study, it can be concluded that fibrin monomer level can be used as a marker to predict the type of cerebral infarct and volume of acute ischemic stroke as well.

**Key words:** Fibrin monomer level, nonlacunar infarct, lacunar infarct, infarct volume, acute ischemic stroke

### ABSTRAK

Aktivasi koagulasi dan trombosis sering terjadi di strok iskemik, terbentuknya trombus dapat dideteksi secara dini dengan keberadaan fibrin monomer. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan kadar fibrin monomer dengan ukuran infark di pasien strok iskemik akut. Rancangan penelitian adalah potong silang dengan jumlah sampel 39 buah. Kadar fibrin monomer diukur dengan metode immunoturbidimetri menggunakan alat STA-Compact. Pengukuran infark dilakukan secara manual hasil CT-Scan kepala dengan menggunakan rumus Broderick. Telitian menunjukkan median kadar fibrin monomer di strok iskemik akut jenis nonlakunar dan lakunar masing-masing adalah 14,46 µg/mL dan 4,29 µg/mL. Uji Mann Whitney U terkait kadar fibrin monomer di pasien strok iskemik akut infark serebral jenis nonlakunar lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan yang lakunar ( $p=0,000$ ). Hasil analisis pencarian nilai cut off point didapatkan kadar 5,96 µg/mL dengan kepekaan 88,9% dan kehasian 76,4%. Analisis kenasaban Spearman menunjukkan kadar fibrin monomer bernasabah positif dengan volume infark serebral di pasien strok iskemik akut ( $r=0,56$  dan  $p=0,000$ ). Didasari kajian ini dapat disimpulkan bahwa kadar fibrin monomer dapat digunakan sebagai petanda untuk meramalkan jenis infark serebral dan volumenya di pasien strok iskemik akut.

**Kata kunci:** Kadar fibrin monomer, infark nonlakunar, infark lakunar, volume infark, strok iskemik akut

---

### PENDAHULUAN

Strok merupakan kegawatan persarafan yang berat dan hingga saat ini masih menjadi masalah utama di bidang kesehatan.<sup>1</sup> Menurut World Health Organization (WHO), strok adalah manifestasi klinik dari gangguan fungsi terkait otak besar baik terpusat maupun menyeluruh, yang berlangsung dengan cepat, lebih dari 24 jam dan dapat menyebabkan kematian tanpa penemuan penyebab lain yang jelas selain gangguan pembuluh darah. Strok iskemik mencapai sekitar

70–80% dari keseluruhan kasus tersebut, terdiri dari emboli ekstrakranial (25%) dan trombosis intrakranial (75%). Strok hemoragik ditemukan di 20% kasus, yang terdiri dari perdarahan intraserebral dan perdarahan subaraknoid.<sup>2</sup>

Strok iskemik adalah kekurangan fungsi persarafan tertentu yang berlangsung secara mendadak, disebabkan oleh penutupan pembuluh darah yang memusat akibat pasokan oksigen dan glukosa ke otak berkurang dan lebih lanjut terjadi kegagalan metabolisme di daerah tersebut.<sup>3,4</sup> Penyebab utama

strok iskemik adalah arterosklerosis yang mengenai arteri besar dan medium di leher dan kepala. Trombosis arteri berasal dari hancurnya plak arterosklerotik atau dapat juga berasal dari emboli yang terbentuk di arteri karotis dan aorta asenden. Trombus terbentuk karena beberapa faktor yang meliputi pembuluh darah yang tidak baik, yaitu keberadaan timbunan lemak, kalsium dan faktor pembekuan darah.<sup>5-7</sup>

Aktivasi hemostasis berperan dalam perkembangan klinis strok iskemik. Beberapa telitian menunjukkan ada peningkatan hasilan fibrin dan trombin yang mempengaruhi aktivitas fibrinolitik. Sekitar tahun 1990 sejumlah telitian menunjukkan ada gangguan fungsi hemostasis di pasien strok iskemik, yaitu petanda pembentukan fibrin meningkat setelah terjadi strok tersebut dan *Transient Ischemic Attack* (TIA) juga menunjukkan kadar yang berbeda berdasarkan sub jenis strok iskemik (trombosis dan strok lakunar serta kardioemboli).<sup>8</sup>

Infark serebral adalah kematian neuron, sel glia dan sistem pembuluh darah yang disebabkan kekurangan oksigen dan makanan. Kondisi ini dapat disebabkan ada penyumbatan pembuluh darah otak oleh trombus atau emboli, sehingga menyebabkan iskemik atau infark jaringan otak. Infark lakunar adalah kejadian yang mengenai pembuluh darah kecil di dalam jaringan otak dan sering kali disebabkan oleh penutupan arteriotrombotik atau lipohialinotik di salah satu arteri penetrans kecil di dalam otak (diameter  $\leq 15$  mm). Infark nonlakunar adalah sumbatan yang berukuran lebih besar (diameter  $>15$  mm) yang disebabkan oleh penutupan pembuluh darah ukuran sedang dan besar.<sup>9,10</sup> Tamura *et al*<sup>11</sup> menemukan bahwa kadar fibrin monomer lebih tinggi daripada di pasien strok iskemik akut dengan penutupan arteri besar dan juga di pasien dengan strok kardioemboli dibandingkan yang dengan strok lakunar.<sup>11</sup> Penelitian Sen<sup>12</sup> mendapatkan ada kenasaban antara trombus intrakardial yang menyebabkan terdapat emboli di otak dengan jejas yang luas pada pemeriksaan *CT-scan*.<sup>12</sup>

Fibrin monomer adalah petanda dini dari terbentuknya trombus. Telitian dari Tomura, et al<sup>11</sup> mendapatkan bahwa di pasien dengan strok iskemik akut menunjukkan kadar fibrin monomer yang tinggi dan telah terbukti menjadi peramal yang mandiri terjadinya trombus. Dilaporkan juga bahwa selama masa strok iskemik akut, terjadi kehilangan keseimbangan sistemik antara koagulabilitas dan aktivitas fibrinolitik. Fibrin monomer sebagai petunjuk yang berguna bagi pasien strok iskemik dan dapat menjadi alat penapis untuk mengidentifikasi individu yang memiliki kebahayaan tinggi strok.<sup>11</sup>

Diagnosis awal kejadian strok iskemik saat ini di Unit Gawat Darurat (UGD) memungkinkan dimulainya

pengobatan yang intensif. Angka kematian strok iskemik berasal dengan luas penyumbatan pembuluh darah, yaitu semakin dini diagnosis dan pengobatan dimulai diharapkan angka kecacatan, kekurangan persarafan akibat penyumbatan di jaringan otak dan angka kematian dapat dikurangi.<sup>13-14</sup>

Telitian tentang hubungan kadar fibrin monomer dengan ukuran infark di pasien strok iskemik masih sangat kurang dilakukan, khususnya di Makassar belum pernah dilaksanakan. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan kadar fibrin monomer dengan ukuran infark serebral di pasien strok iskemik akut dengan cara menganalisisnya.

## METODE

### Lokasi dan Rancangan Penelitian

Penelitian dilakukan di RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS. Labuang Baji Makassar untuk pengambilan sampel dan RS. Universitas Hasanuddin Makassar untuk pengukuran kadar fibrin monomer. Rancangan penelitian adalah kajian potong silang.

### Populasi dan Sampel Penelitian

Jumlah yang dapat diteliti pada penelitian ini adalah semua individu yang didiagnosis strok iskemik akut dengan permulaan 0–72 jam dirawat di Bagian Neurologi RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan rumah sakit jejaringnya (RSUD Labuang Baji). Penelitian dilakukan mulai bulan April–Juli 2012. Sampel penelitian dibagi atas dua (2) kelompok berdasarkan ukuran infark, yaitu nonlakunar (jejas berdiameter  $>15$  mm) dan lakunar (jejas berdiameter  $\leq 15$  mm).

### Cara Meneliti

Identitas pasien yang memenuhi patokan kesertaan dicatat dan kepada yang bersangkutan diberikan penjelasan lengkap mengenai apa yang akan dilakukan dan bila setuju mereka akan mengisi dan menandatangani surat persetujuan tindakan. Darah vena diambil sebanyak tiga (3) mL menggunakan semprit untuk pemeriksaan kadar fibrin monomer permulaan 0–72 jam. Kadar fibrin monomer diperiksa menggunakan alat *STA- Compact*, untuk mendapatkan plasma pasien, menggunakan tabung berisi sitrat antikoagulan, kemudian dipusingkan dengan kecepatan putar 3000 rpm selama 10 menit. Volume sumbatan pembuluh darah dihitung berdasarkan hasil *CT-scan* kepala, yang diukur secara manual dengan memakai rumus *Broderick et al*, yaitu:  $P \times L \times T \times 0,52$  dalam  $\text{mm}^3$ .

## Pengukuran Kadar Fibrin monomer

Asas pengukuran kadar fibrin monomer yang terdapat dalam plasma menggunakan metode *immune-turbidimetric*, yaitu fibrin yang bersangkutan akan berikatan dengan antibodi khas terhadapnya. Fibrin monomer tersebut akan membentuk kompleks imun tertentu, sehingga menyebabkan aglutinasi mikropartikel lateks yang merangsang peningkatan kekeruhan medium reaksi. Peningkatan kekeruhan digambarkan oleh daya serap untuk menilai ada atau tidak ada fibrin monomer dalam kompleks yang terlarut dalam sampel tersebut.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Ciri sampel penelitian

Tabel 1 memperlihatkan ciri sampel penelitian. Kelompok umur terbanyak pada penelitian ini adalah mereka yang berumur antara 60–69 tahun (38,5%). Jenis infark untuk jenis lakunar sebanyak 21(53,8%) dan yang nonlakunar sebanyak 18(46,2%). Faktor kebahayaan terbanyak adalah hipertensi 32(71,1%).

### Kadar fibrin monomer di strok iskemik akut jenis nonlakunar dan lakunar

Tabel 2 menunjukkan perbandingan kadar fibrin monomer pasien strok iskemik akut jenis nonlakunar dan lakunar. Di situ terlihat bahwa terdapat perbedaan kadar fibrin monomer jenis nonlakunar dengan fibrin monomer jenis lakunar ( $p=0,000$ ).

### Penentuan cut off point kadar fibrin monomer di jenis infark serebri pasien strok iskemik akut

Telitian ini menunjukkan bahwa pasien strok iskemik akut jenis lakunar masih terdapat kadar fibrin monomer yang tinggi, sehingga diuji untuk menentukan nilai *cut off point* yang ideal. Tujuan penentuan nilai *cut off point* pada penelitian ini untuk mendapatkan gambaran kadar fibrin monomer yang ideal, guna membedakan infark serebri jenis nonlakunar dengan yang lakunar. Uji statistik penentuan nilai *cut off point* kadar fibrin monomer yang ideal bagi jenis infark serebri strok iskemik akut didapatkan kadar  $5,96 \mu\text{g/mL}$  dengan kepekaan 88,9% dan kekhasan 76,2%. (Gambar 1)

### Kenasaban kadar fibrin monomer dengan volume infark serebri pasien strok iskemik akut

Analisis kenasaban antara kadar fibrin monomer dan volume infark serebri menggunakan uji *Spearman*,

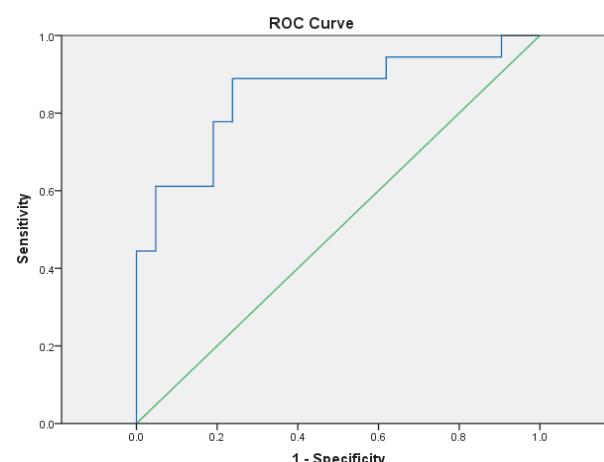
**Tabel 1.** Ciri umum variabel penelitian

Variabel	Jumlah n (%)	Fibrin monomer (median) ( $\mu\text{g/mL}$ )
<b>Umur (tahun)</b>		
40-49	5 (12,8)	
50-59	13 (33,3)	
60-69	15 (38,5)	
$\geq 70$	6 (15,4)	
<b>Jenis kelamin</b>		
Laki-laki	19 (48,7)	6,11
Wanita	20 (51,3)	6,85
<b>Jenis infark</b>		
Lakunar	21 (53,8)	
Nonlakunar	18 (46,2)	
<b>Faktor kebahayaan</b>		
Hipertensi	32 (71,1)	4,29
Diabetes melitus	5 (11,1)	14,46
Dislipidemi	8 (17,8)	

**Tabel 2.** Perbandingan kadar fibrin monomer strok iskemik akut jenis nonlakunar dan lakunar

Variabel	n	Kadar fibrin monomer			p*
		Min	Max	Median	
Nonlakunar	18	2,00	130,00	14,46	
Lakunar	21	0,10	27,89	4,29	0,000

Keterangan: n= Jumlah sampel, \* = uji Mann Whitney U



**Gambar 1.** Kurva ROC pada penentuan *cut off point* kadar fibrin monomer jenis infark serebri strok iskemik akut

didapatkan nilai  $p=0,000$  dan  $r=0,56$ . Hal ini menunjukkan bahwa ada kenasaban positif antara kadar fibrin monomer dan volume infark serebri di pasien strok iskemik akut (Tabel 3).

Subjek penelitian yang memenuhi patokan kajian adalah sebanyak 39 orang dengan sebaran umur yang paling banyak antara rentang 60–69 tahun yaitu 38,5%. Seperti yang didapatkan dalam telitian Aliah<sup>2</sup>

**Tabel 3.** Kenaikan kadar fibrin monomer dengan volume infark serebral di pasien stroke iskemik

Variabel	Median	Min	Max	*r	P
Fibrin monomer ( $\mu\text{g/mL}$ )	6,41	0,10	130,0		
Volume infark ( $\text{mm}^3$ )	1160,24	8,0	1067066,0	0,56	0,000

Keterangan: r = koefisien kenaikan (korelasi), p=probabilitas

bahwa rerata umur pasien stroke berada di rentang usia tersebut. Hal yang sama dilaporkan oleh *American Heart Association*, bahwa kejadian stroke iskemik mulai rentang umur 55–64 tahun sebanyak 11% yang akan mengalami peningkatan seiring dengan pertambahan usia yang bersangkutan.

Faktor kebahayaan yang terbanyak di sampel penelitian ini adalah hipertensi sebanyak 71,1%. Hal ini sesuai dengan teori dan beberapa temuan dalam telitian, bahwa hipertensi merupakan faktor kebahayaan utama untuk kejadian stroke, baik akibat iskemik maupun hemoragik. Antara tekanan darah yang meninggi dan kejadian primer stroke terdapat hubungan linier. Demikian pula antara kebahayaan stroke yang meningkat sebanding dengan menaiknya tekanan darah.<sup>15</sup> Hasil *CT scan* kepala didapatkan jenis nonlakunar 18 orang (46,2%) dan lakunar sebanyak 21 pengidap (53,8).

Analisis data hubungan antara kadar fibrin monomer dan jenis stroke menunjukkan bahwa hal tersebut lebih tinggi di jenis nonlakunar dibandingkan dengan yang lakunar. Yaitu median kadar fibrin monomer di jenis nonlakunar 14,46  $\mu\text{g/mL}$  dengan nilai minimum 2  $\mu\text{g/mL}$  dan nilai maksimum 130  $\mu\text{g/mL}$ . Jenis lakunar bernilai median kadar fibrin monomer 4,29  $\mu\text{g/mL}$ , nilai minimum 0,10  $\mu\text{g/mL}$  dan yang maksimum 27,89  $\mu\text{g/mL}$ . Uji statistik memperlihatkan ada perbedaan yang bermakna ( $p=0,000$ ). Strok lakunar adalah yang mengenai pembuluh darah kecil, kerendahan kadar fibrin monomer pada infark jenis lakunar menunjukkan bahwa kemungkinan mekanisme nontrombotik mendasari penutupan pembuluh darah kecil terjadinya, seperti: lipohialinosis, degeneratif di pembuluh darah yang berhubungan dengan hipertensi atau DM. Telitian yang dilakukan oleh Tamura et al<sup>11</sup> menemukan bahwa kadar fibrin monomer lebih tinggi di pasien stroke iskemik akut dengan penutupan arteri besar daripada pengidap dengan kardioemboli jika dibandingkan dengan yang lakunar atau yang tanpa sumbatan arteri.

Telitian menunjukkan bahwa di infark jenis lakunar terdapat kadar fibrin monomer yang tinggi, kemungkinan hal ini terjadi karena pemeriksaan *CT-Scan* yang dilakukan kurang dari 24 jam pertama

terkadang jejas yang tampak belum menetap, sehingga ukuran dan volumenya terlihat kecil.

Penentuan nilai *cut off point* kadar fibrin monomer yang sesuai dilakukan dengan mencari kondisi yang ideal untuk meramalkan jenis infark serebral nonlakunar atau lakunar. Kadar terbagus fibrin monomer 5,96  $\mu\text{g/mL}$  didapatkan memiliki kepekaan 88,9% dan kekhasan 76,2%. Hal ini dapat menjelaskan bahwa kadar fibrin monomer dapat menjadi petanda dalam meramalkan jenis infark serebral stroke iskemik akut. Penentuan nilai *cut off point* pada penelitian ini bertujuan untuk memberikan gambaran mengenai kadar fibrin monomer yang ideal, tetapi masih diperlukan untuk diteliti lebih lanjut guna memperkuat kajian ini dengan yang terdapat di multisenter.

Uji kenaikan kemudian dilakukan antara kadar fibrin monomer dan volume infark dengan analisis *Spearman* didapatkan hubungan bermakna secara statistik di antara keduanya ( $p=0,000$ ,  $r=0,56$ ). Pada penelitian ini terlihat bahwa kadar fibrin monomer berbanding lurus dengan volume infark serebral. Hal tersebut berarti semakin tinggi kadar fibrin monomer, semakin besar volume infark serebral. Berbagai bukti menunjukkan bahwa stroke iskemik akut terjadi inflamasi. Bukti tersebut antara lain karena banyak netrofil didapatkan di jaringan yang kekurangan darah. Netrofil merupakan peserta awal dari respons mikrovaskular otak di iskemik yang terpusat dan dengan cepat memasuki jaringannya di daerah tersebut, diikuti oleh invasi monosit. Sel ini akan melepaskan sitokin yang dapat memperantara pembentukan fibrin. Telitian percobaan Okada et<sup>16</sup> mendapatkan kejadian pembentukan fibrin mikrovaskular meningkat di jaringan iskemik serebral pada masa waktu reperfusi dan mungkin memainkan peran dalam penghalangannya dan berhubungan dengan sifat dan tingkat cedera parenkim otak.<sup>16</sup>

Strok iskemik disebabkan oleh ada hambatan pembuluh darah yang memasok otak bagian distal daerah yang mengalami sumbatan. Hampir semua bentuk yang berupa bekuan darah berasal dari jejas arteriotrombotik atau embolisasi dalam jantung. Peningkatan fibrin monomer sebagai petanda koagulasi menggambarkan aktivitasnya yang terjadi dan menjadi tanda dini pembentukan trombus atau hiperkoagulasi, diduga semakin tinggi kadar fibrin monomer semakin banyak trombus yang terbentuk. Telitian Okuyama<sup>17</sup> mendapatkan peningkatan kadar fibrin monomer dapat menjadi petunjuk yang peka untuk trombus dan hiperkoagulasi sistemik yang terjadi di pasien stroke iskemik akut.<sup>17</sup> Pengukuran kadar fibrin monomer menggambarkan perputaran yang terdapat di intravaskular, sehingga memungkinkan penggunaan klinis yang luas sebagai tolok ukur untuk pembentukan fibrin *in vivo*. Fibrin monomer telah

terbukti menjadi peramal mandiri kejadian trombus sistemik dan menjadi alat penapis yang berguna untuk mengidentifikasi peningkatan kebahayaan strok dan dapat bermanfaat dalam penatalaksanaan pengobatan dan penentuan peramalan perjalanan penyakit di pasien strok iskemik akut.

## SIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan telitian ini dapat disimpulkan, bahwa: kadar fibrin monomer strok iskemik akut jenis infark serebri jenis nonlakunar lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan yang lakunar; kadar monomer bernasab positif dengan volume infark serebri di pasien strok iskemik akut. Semakin tinggi kadar fibrin monomer semakin besar pula volume infark serebri. Berdasarkan telitian ini dapat disarankan pula, bahwa: kadar fibrin monomer dapat dipertimbangkan untuk digunakan meramalkan jenis infark nonlakunar atau lakunar dan volume yang terkait infark serebri, sehingga dapat membantu peklinik dalam intervensi pengobatannya.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Adam RD, Victor M. Rapper AH. Cerebrovascular disease. In. Principles of Neurology. New York, McGraw-Hill, 2004; 423–57.
2. Aliah A, Kuswara F, Limoa A, Wuysang A. Gambaran Umum tentang Gangguan Peredaran Darah Otak (GPDO). Kapita Selekta Neurologi. Yogyakarta, Gadjah Mada University Pers, 2007; 1–7.
3. Hacke W, Kaste M, Bogousslavsky J et al. European Stroke Initiative: Ischemic Stroke Prophylaxis and Treatment. EUSI. Heidelberg, 2003; 15–20.
4. Hinkle JL, Guanci MK. Acute Ischemic Stroke Review. Journal of Neuroscience Nursing, 2007; 39 (5): 285–93.
5. Castellone D. Overview of Hemostasis and Platelet Physiology. In: Practice. Philadelphia, Davis Company, 2007; 230–40.
6. Donnan GA et al. Stroke. In: Lancet. 2008; 371 (9624): 1612–23.
7. Hill MD, Jackowski G, Bayer N et al. Biochemical Markers in Acute Ischemic Stroke. Research Letter. CMAJ. 2000; 162 (8): 1139–40.
8. Ageno W et al. Plasma Measurement of D-Dimer Levels for The Early Diagnosis of Ischemic Stroke Subtype. Arch. Intern. Med, 2002; 162: 2589–93.
9. Goldszmidt AJ, Caplan LR. Esensial Stroke. Jakarta, EGC, 2011; 24–25.
10. Worp VDB, Claus SP. Reproducibility of Measurement of Cerebral Infarct Volume on CT Scans. Stroke. 2001; 32: 424–430.
11. Tamura H, Hirono O, Okuyama H et al. Elevated serum fibrin monomer levels are associated with high long term cerebrovascular event rates in acute ischemic stroke patients. Circ J. 2007; 71: 1573–79.
12. Sen S, Laowatana S, Lima J. Risk Factors for Intracardiac Thrombus in Patients with Recent Ischaemic Cerebrovascular Events. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004; 75: 1421–1425.
13. Djoenaidi W. Klinis dan Penatalaksanaan stroke dan Kelainan Neurovaskular lain. Makalah disajikan dalam Pertemuan Ilmiah Nasional I Neuroimaging di Malang. Malang, 2003; 17–35.
14. Kidwell CS, Warach S. Acute Ischemic Cerebrovascular Syndrome Diagnostic Criteria. Stroke, 2003; 34: 2995–8.
15. Widjaja D. Perkembangan Mutakhir Patofisiologi Stroke Iskemik. Makalah disajikan dalam Pertemuan Ilmiah Regional (PIR) II PERDOSSI cabang Manado-Makassar. 2002; 2–7.
16. Okada Y et al. Fibrin Contributes to Microvascular Obstructions and Parenchymal Changes During Early Focal Cerebral Ischemia and Reperfusion. Stroke. 1994; 25: 1847–53.
17. Okuyama H, Hirono O, Liu L et al. Higher Levels of Serum Fibrin Monomer Reflect Hypercoagulable State and Thrombus Formation in the Left Atrial Appendage in Patients with Acute Ischemic Stroke. Circ J. 2006; 70: 971–76.

# **ST2 DI INFARK MIOKARD AKUT**

*(ST2 in Acute Myocardial Infarction)*

**Hery Priyanto, Jusak Nugraha, SP Edijanto**

## **ABSTRACT**

Acute Myocardial Infarction (AMI) is a major problem threatening Indonesian inhabitants as well as in many countries. Each year AMI patients are increasing. ST2 is a novel cardiac marker for the diagnosis and prognosis of acute myocardial infarction. The purpose of this study was to know and find the diagnostic value of ST2 serum in patients with AMI. This cross sectional study was conducted on 46 patients who had chest pain as the main complaint in the Emergency Department, Dr. Soetomo Hospital, Surabaya between April 20 to July 20, 2013. The sera were examined for ST2, cTn-T, the diagnostic value was determined using the acute myocardial infarction clinical criteria according to the Universal Definition of Myocardial Infarction (2007) as the gold standard. The results of ST2 serum levels measurement showed a sensitivity of 83% and specificity of 70% at a cut-off value of ST2 16.64 ng/mL and AUC 0.878,  $p=0.000$ . The concordance examination between using cTn-T levels and ST2 was 48.1%. A significant correlation was obtained with a correlation coefficient  $r=0.489$ ,  $p=0.001$  between the levels of cTn-T and ST2. Based on this study, the ST2 serum levels can be used for screening to aid the diagnosis of acute myocardial infarction. However, there is a weak correlation and concordance between cTn-T with ST2. Thus, the researchers need a further study to determine the diagnostic value of ST2 for the detection of acute myocardial infarction.

**Key words:** ST2, cTn-T, AMI

## **ABSTRAK**

Infark Miokard Akut (IMA) merupakan masalah yang mengancam masyarakat di Indonesia dan banyak negara. Setiap tahun pasien infark miokard akut semakin bertambah. ST2 merupakan petanda jantung baru untuk diagnosis dan peramalan perjalanan penyakit tersebut. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui dan mencari nilai diagnostik ST2 serum di pasien infark miokard akut. Penelitian uji diagnostik, dikerjakan secara potong silang, jumlah keseluruhan sampel sebanyak 46 pasien di Instalasi Rawat Darurat RSUD Dr. Soetomo Surabaya dengan keluhan nyeri dada, pada masa waktu 20 April 2013–20 Juli 2013. Serum diperiksa dengan menggunakan hasilan ST2, cTn-T dan nilai diagnostiknya ditentukan dengan patokan klinis IMA menurut Universal Definition of Myocardial Infarction (2007) sebagai baku emas. Hasil mengukur kadar serum ST2 didapatkan nilai kepekaan 83% dan kekhasan 70% pada nilai cut off ST2 16,64 ng/mL dan AUC 0,878  $p=0,000$ . Kesesuaian hasil periksa menggunakan kadar cTn-T dengan ST2 adalah sebesar 48,1% dan didapatkan kenasaban bermakna dengan koefisien kenasaban  $r=0,489$ ,  $p=0,001$  antara kadar cTn-T dan ST2. Kadar ST2 serum dapat digunakan sebagai penapisan untuk membantu diagnosis infark miokard akut. Antara cTn-T dan ST2 terdapat kesesuaian hasil yang sedang dan kenasaban yang bermakna. Para peneliti memerlukan kajian lebih lanjut untuk dapat mengetahui dan menentukan nilai diagnostik ST2 dalam mendeteksi infark miokard akut.

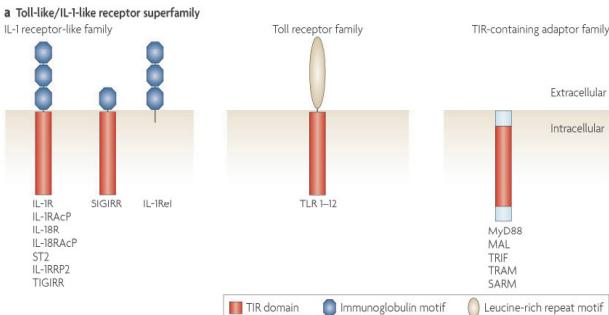
**Kata kunci:** ST2, cTn-T, IMA

## **PENDAHULUAN**

Kejadian infark miokard akut setiap tahun semakin meningkat di Indonesia dan di dunia barat. Penyakit Jantung Koroner (PJK) adalah penyebab kematian nomor satu di dunia Barat, sehingga merupakan masalah kesehatan masyarakat yang sangat besar.<sup>1</sup> Survei Kesehatan Rumah Tangga Nasional (SKRTN) mendapatkan bahwa dalam 10 tahun terakhir angka kematian akibat penyakit jantung koroner cenderung mengalami kenaikan. Tahun 1991, angka kematian akibat PJK sebesar 16 persen. Angka itu meningkat menjadi 26,4 persen pada tahun 2001. Diperkirakan, angka kematian akibat PJK mencapai 53,5 per 100 ribu penduduk di Indonesia.<sup>2</sup>

ST2 adalah anggota keluarga reseptor interleukin IL-1 dan terdiri dari dua macam bentuk yang sama. Bentuk trans membran (ST2L) yang diekspresikan di sel otot jantung dan berisi tiga domain IgG ekstrasel, satu domain trans membran dan satu yang di intrasel homolog seperti reseptor *toll-like*. Bentuk larut (*sST2*) beredar dalam darah dan hanya terdiri dari domain ekstrasel dan tidak terdapat di trans membran dan intrasel.<sup>4</sup> (lihat Gambar 1).

Troponin merupakan kompleks protein yang terdapat di otot rangka dan jantung. Troponin berfungsi mengatur atau menghambat pengertuan otot lurik. *Cardiac troponin* (cTn) adalah troponin yang terdapat di otot jantung dan dilepaskan ke dalam

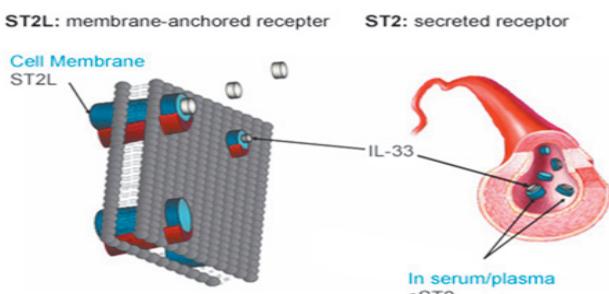


**Gambar 1.** *Toll – like/ IL-1 receptor superfamily*<sup>3</sup>

edaran saat terjadi kerusakan miosit. Oleh karena itu, serum troponin adalah petanda luka otot jantung yang penting dalam diagnosis infark miokard. Pada penelitian ini, troponin digunakan sebagai baku diagnosis pasien IMA.<sup>3</sup>

Peran ST2 dalam penyakit jantung ditemukan pada tahun 2002 oleh Richard Lee dkk<sup>4</sup> di Rumah Sakit Perempuan Brigham Boston. Dalam upaya untuk menyimulasikan stres di otot jantung seperti yang terlihat di gagal jantung. Mengkultur miosit tikus *neonatal monolayer* dan digunakan di sel tersebut dengan regangan mekanik. Tingkat messenger RNA diukur sebelum dan sesudah penerapan stres mekanik. Dari 7000 catatan mRNA yang diperiksa, ternyata ST2 dan Interleukin 1b diatur lebih tinggi (4,7 dan 2,0 kali lipat meningkat, masing-masing, dibandingkan dengan sebelum awal regangan). Para penulis juga mendapatkan penunjukan peningkatan sementara serum ST2 di tikus yang menjalani penyambungan arteri koroner untuk menyimulasikan infark miokard akut. Pada saat penemuan ini, ligan untuk ST2 tidak diketahui. Sehingga fungsi ST2 masih belum dapat diketahui. Pada tahun 2005, ligan ST2 ditemukan dan dinamakan IL-33<sup>4</sup> (Gambar 2).

Peran IL-33 dan ST2 diteliti pada penelitian percobaan gagal jantung oleh Sanada dkk<sup>5</sup> di tikus yang menjalani penyempitan aorta melintang untuk mengimbangi hipertrofi jantung, pemberian IL-33 memiliki dampak kardioprotektif dengan mengurangi fibrosis, hipertrofi dan mempertahankan fungsi bilik



**Gambar 2.** Kompleks reseptor ligan ST2 – IL33<sup>4</sup>

jantung kiri. Namun, di tikus yang tidak diberi IL-33, tidak ada perlindungan terhadap gagal jantung setelah penyempitan aorta, yaitu yang menunjukkan bahwa ST2L adalah penting. Penambahan ST2 larut menghambat dampak IL-33/ST2L. Sekarang sST2 dikatakan sebagai reseptor umpan (*decoy receptor*). Kadar ST2 yang tinggi di serum akan mengikat IL-33, sehingga tidak ada yang mengikat ST2L.<sup>5</sup>

Pada penelitian oleh Weinberg, dkk<sup>6</sup> sebelumnya, kejadian IMA berkaitan dengan kehilangan fungsi otot jantung dan akan menghasilkan sitokin. Sitokin proinflamasi tersebut antara lain: IL-1, IL-6 dan TNF- $\alpha$ , yang juga berperan dalam respons awal otot jantung terhadap perlukaan dan beban jantung. Pada penelitian ini kadar ST2 meningkat setelah kejadian IMA.<sup>3</sup> Infark miokard menggambarkan kematian selnya yang disebabkan oleh karena kondisi iskemia. Iskemia terjadi oleh karena perfusi yang tidak seimbang antara pasokan dan keperluannya. Sebagai persetujuan patokan diagnosis IMA dipakai yang ditentukan dalam *Universal Definition* pada tahun 2007, yaitu IMA dapat diidentifikasi berdasarkan peningkatan troponin, keluhan pasien dan gambaran elektrokardiogram (EKG) yang khas.<sup>7</sup> Keluhan pasien antara lain ialah: nyeri dada, menyebar ke leher dan ulu hati (epigastrum) saat istirahat atau beraktivitas. Keluhan ini biasanya berlangsung paling sedikit 20 menit. Gambaran EKG dapat berupa gelombang Q patologis, perubahan ST dan *Left Bundle Branch Block (LBBB)*.

Bentuk ST2 yang larut, akan dengan cepat disekresi oleh sel otot jantung ketika sel tersebut mendapatkan beban berlebihan seperti dalam kondisi infark miokard. Sitokin proinflamasi disekresi pada saat kondisi sel otot jantung yang mengalami iskemia dan akan mengaktifkan sel otot jantung yang lain untuk menghasilkan ST2.<sup>6</sup>

## METODE

### Jenis dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian adalah uji diagnostik dengan rancangan penelitian potong silang.

### Sampel dan Besarnya

Sampel pada penelitian ini menggunakan spesimen serum yang diperiksa kadar ST2 di Laboratorium Patologi Klinik bagian Penelitian dan Pengembangan (LitBang) RSUD Dr. Soetomo Surabaya menggunakan alat *Human ST2 Quantikine ELISA (R&D System)*. Besar sampel adalah sebanyak 36 pasien pengidap infark miokard akut dan 10 orang yang berkeluhan nyeri dada sebagai pembanding di Instalasi Rawat Darurat

RSUD Dr. Soetomo Surabaya, masa waktu antara 20 April 2013–20 Juli 2013.

### Analisis Statistik

Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan program statistik SPSS versi 19. Nilai *cut off* ditentukan dengan kepekaan dan kekhasan terbaik. Kemudian ditentukan AUC dari kurva ROC. Ditentukan persentase kesesuaian hasil periksaan dengan uji kappa dan kenasaban ST2 dengan cTn-T yang disebutkan bermakna jika nilai  $p < 0,01$ .

### Tempat dan Waktu Penelitian

Pengambilan sampel di Instalasi Rawat Darurat RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Pemeriksaan cTn-T di Instalasi Rawat Darurat RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Pemeriksaan ST2 di bagian Penelitian dan Pengembangan Instalasi Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Waktu penelitian 20 April 2013 sampai dengan 20 Juli 2013.

### Cara Kerja

Pemeriksaan ST2 menggunakan metode ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) dengan tahapan pemeriksaan sebagai berikut: Menentukan dan menyiapkan sumuran; Sumuran ditentukan untuk setiap spesimen uji, antara lain: pembanding, baku dan diencerkan dan blangko. Semua sampel diperiksa secara rangkap (yaitu blangko, baku dan diencerkan, pembanding, spesimen). Pemindahan sampel; Pemindahan sampel harus selesai dalam waktu kurang dari lima (5) menit. Mengalihkan 100  $\mu\text{L}$  sampel pasien, pembanding, baku dan blangko ke tempat sumuran yang dilapisi Antibodi Anti-ST2. Inkubasi; Inkubasi dilakukan selama satu (1) jam ± lima (5) menit pada suhu 18–25°C, dengan dikocok dengan kecepatan putaran 750 rpm. Di langkah ini waktu inkubasi sangat penting. Penggunaan penunjuk waktu sangat dianjurkan. Pembuangan sisa campuran dan mencuci sumuran; Sisa campuran inkubasi dibuang dengan mengosongkan isi sumuran dan dicuci dengan larutan penyanga Fosfat 350 mL per sumur, tiga (3) siklus dengan pengenceran 1×. Reagen Anti-ST2 Antibodi Terbiotinil (Biotinylated Antibody); 100  $\mu\text{L}$  reagen dilarutkan Anti-ST2 Biotinylated Antibody di setiap sumuran. Setelah itu diinkubasi selama satu (1) jam ± lima (5) menit pada suhu 18–25°C, seraya dikocok dengan kecepatan 750 rpm. Pembuangan sisa campuran dan mencuci sumuran; Sisa campuran inkubasi dibuang dengan mengosongkan isi sumuran dan dicuci dengan larutan penyanga Fosfat 350 mL per sumur, tiga (3) siklus dengan pengenceran 1×. Konjugat Streptavidin-HRP; Konjugat Streptavidin-

HRP dilarutkan sebanyak 100  $\mu\text{L}$  di setiap sumuran. Inkubasi dilakukan selama 30 menit ± lima (5) menit pada suhu 18–25°C dan dikocok dengan kecepatan 750 rpm. Pembuangan sisa campuran dan mencuci sumuran; Sisa campuran inkubasi dibuang dengan mengosongkan isi sumuran dan dicuci dengan larutan penyanga Fosfat 350 mL per sumur, tiga (3) siklus dengan pengenceran 1×. Reagen TMB dan inkubasi di tempat gelap; Di setiap sumuran dilarutkan 100  $\mu\text{L}$  reagen TMB. Inkubasi dilakukan selama 20 menit ± lima (5) menit pada suhu 18–25°C dan dikocok dengan kecepatan 750 rpm di tempat yang gelap. Penambahan cairan penghenti; Cairan penghenti ditambahkan 100  $\mu\text{L}$  di setiap sumuran. Kemudian dicampur perlahan-perlahan selama 30 detik dengan menepuk bagian samping sumuran, sehingga akan terjadi perubahan warna dari biru ke kuning. Pengukuran serapan. Serapan dibaca di panjang gelombang 450 nm dengan *ELISA reader* setelah 5 menit penambahan cairan penghenti.

Penentuan pasien IMA menggunakan patokan menurut *Universal Definition* tahun 2007, yaitu IMA dapat diidentifikasi berdasarkan peningkatan troponin, keluhan yang bersangkutan dan gambaran elektrokardiogram (EKG) yang khas.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Subjek penelitian ini rerata berusia  $57,78 \pm 10,92$  tahun (lihat Tabel 1) dengan rentang usia antara 20–82 tahun. Sebagian besar (65,2 %) subjek penelitian adalah laki-laki. Semua subjek diperiksa kadar serum ST2 dan cTn-Tnya dan nilai rerata untuk setiap tolok ukur adalah sebagai berikut: 35,98 ng/mL dan 0,69 ng/mL. Dari 46 buah sampel yang diperiksa, 36 pasien mempunyai kadar cTn-T  $\geq 0,1$  ng/mL dan didiagnosis IMA sesuai dengan persetujuan *Universal Definition* tahun 2007 dan 10 pasien dengan keluhan nyeri dada yang kadar cTn-Tnya  $< 0,1$  ng/mL didiagnosis *unstable angina* sebagai pembanding. Baik pasien IMA maupun *unstable angina*, semua diperiksa kadar ST2-nya. Untuk mengetahui data berasal dari jumlah pasien yang tersebar normal atau tidak, digunakan uji *Kolmogorov Smirnov*.<sup>10</sup> Dengan uji ini didapatkan hasil data berasal dari jumlah pasien yang tidak tersebar

**Tabel 1.** Ciri subjek penelitian

Ciri	Hasil
Usia (tahun)	$57,78 \pm 10,92$
Jenis kelamin (laki-laki/perempuan)	30/16
ST2 (ng/mL)	$35,98 \pm 22,73$
cTn-T (ng/mL)	$0,69 \pm 0,65$

Catatan: Semua data di atas dinyatakan dalam rerata ± SD, kecuali jenis kelamin dinyatakan dalam jumlah masing-masing jenis.

normal, sehingga digunakan uji kenasaban non parametrik *Spearman* untuk mengetahui hubungan ST2 dengan cTn-T di pasien infark miokard akut. Pada pengujian ini didapatkan kepekaan 83%, kekhasan 70% di *cut off* 16,64 ng/mL dan AUC sebesar 0,878.

Selama ini ST2 dipakai sebagai petanda jantung untuk menentukan peramalan perjalanan penyakit gagal jantung. Di kajian *PRIDE*, kadar sST2 dapat memberikan ramalan kuat kematian dalam waktu satu (1) tahun. Pasien dengan kadar sST2 di atas nilai median kelompok memiliki kebahayaan kematian 11 kali lipat di atas mereka yang di bawah rata-rata. Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa kadar sST2 pada saat penunjukan awal dapat menjadi petanda baik untuk stratifikasi kebahayaan di pasien dengan gagal jantung akut yang stabil.<sup>8</sup>

ST2 di pasien infark miokard akut pada penelitian terdahulu didapatkan hasil AUC kurva ROC 0,636; sehingga ST2 tidak dapat digunakan sebagai alat diagnosis IMA karena ketelitian diagnosisnya buruk.<sup>9</sup> Pada penelitian ini didapatkan AUC kurva ROC 0,878, dengan demikian dapat digolongkan baik dalam membedakan pasien IMA atau yang tidak. Hasil terbaik kadar ST2 didapatkan 16,64 ng/mL dengan kepekaan 83% dan kekhasan 70%. Perbedaan tersebut kemungkinan disebabkan jumlah sampel yang berbeda (348 vs 46 pasien) dan sebaran data.

Kesesuaian (*kappa*) antara ST2 dengan cTn-T sebesar 48,1% digolongkan sedang. Sehingga di kadar cTn-T tertentu didapatkan kesesuaian dengan kadar ST2 sebesar 48,1%.

Kenasaban kadar ST2 dengan cTn-T didapatkan bermakna, sehingga di pasien infark miokard akut kadar ST2 juga akan ikut meningkat.

## SIMPULAN DAN SARAN

Telitian menunjukkan bahwa golongan AUC di kajian ini termasuk baik, sehingga dapat dipakai sebagai alat diagnosis. Kesesuaian adalah sedang dan

terdapat hubungan yang bermakna antara nilai kadar ST2 dan cTn-T. Sehingga dapat disimpulkan bahwa ST2 dapat digunakan untuk menentukan seseorang mengalami IMA atau tidak.

Berdasarkan hasil kajian ini para peneliti menyarankan perlu penelitian tertentu yang lebih besar keragaman dan jumlah sampel yang lebih banyak, sehingga didapatkan sebaran data yang normal sehubungan keterbatasan telitian ini karena jumlah yang dilibatkan sedikit. Keterbatasan lain pada penelitian ini, adalah adanya proses spesimen *freeze-thawing* sebelum kadar ST2 diukur sehingga sebaiknya menggunakan spesimen segar.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Véronique RL. Epidemiology of myocardial infarction. *Med Clin North Am.* 2007; 914: 537.
2. Arief I. <http://www.pjnhk.go.id/content/view/4310/32/>. Bedah Minimal Invasif, Operasi Jantung Cepat & Murah. Selasa 28 February 2012.
3. Sarko J. Cardiac Troponin. *The Journal of Emergency Medicine*, 2002; 23 (1): 57–65.
4. Kakkor R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2008; 7: 827–840.
5. Sanada S. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest.* 2007; 117 (6): 1538–49.
6. Masahisa Shimpo, Morrow DA, Weinberg EO, Sabatine MS, Sabina A. Murphy, Antman EM and Lee RT. Serum Levels of the Interleukin-1 Receptor Family Member ST2 Predict Mortality and Clinical Outcome in Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2004; 109: 2186–2190.
7. Thygesen K, Alpert SJ, White HD, et al. Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation*. 2007; 116: 2634–2653.
8. Januzzi JL Jr., Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department. (PRIDE) study. *Am J Cardiol.* 2005; 95 (8): 948–954.
9. Brown AM, Wu AHB, Clopton P, Robey JL, Hollander JE. ST2 in emergency department chest pain patients with potential acute coronary syndromes. *Ann. Emerg Med.* 2007; 50 (2): 153–158.
10. Landis JR. & Koch GG. "The measurement of observer agreement for categorical data". *Biometrics* 33 1977; (1): 159–174.

# **BAKTERI AEROB DAN BAKTERI PENYEBAB PENYAKIT DI NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT**

*(Aerobic Bacteria and Pathogenic in Neonatal Intensive Care Unit)*

**Suryanti, Ilda Handayani, Benny Rusli**

## **ABSTRACT**

Infectious diseases are still the main problem due to the potency of life threatening for neonates. Patients in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) are at risk for nosocomial infections resulting from the exposure to invasive procedures and medical equipments such as ventilator, catheter, Continuous Positive Airway Pressure (CPAP), incubator and antibiotics treatment. This study was aimed to know the related condition in NICU Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar by identification and determining the pathogenic bacteria colony counts of incubator and CPAP. The study design was a cross sectional method, by using incubator and CPAP as sample instruments, both equipments were sterilized at the NICU. The samples were collected and evaluated in July 2011. Samples were collected by using a swab which was wiped to the instrument and put into Buffer Phosphate Saline (BPS); then diluted and put into Plate Count Agar (PCA) media for culture. The result of this study showed that there were no bacteria colony in the incubator, while in CPAP *Acinetobacter calcoaceticus* with bacteria colony count approximately  $3.4 \times 10^2$  CFU/m<sup>3</sup> were found. The researchers concluded that the incubator was sterile to bacteria, however in the CPAP bacteria from the strain of *Acinetobacter calcoaceticus* were found.

**Key words:** Aerobic bacteria, pathogenic bacteria, NICU, CPAP

## **ABSTRAK**

Neonatal Intensive Care Unit (NICU) adalah ruang perawatan kegawat-daruratan untuk bayi baru lahir yang memerlukan pengobatan dan perawatan khusus guna mencegah terjadinya kegagalan organ penting. Pasien di ruang NICU berkebahayaan mendapatkan infeksi nosokomial oleh karena terpajan tatalangkah invasif dan peralatan seperti penyeger udara, kateter, infus alat bantu pernapasan, inkubator dan pengobatan antibiotik. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui dan mengidentifikasi koloni bakteri penyebab penyakit di ruang NICU RS. dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dengan cara menghitung jumlahnya. Rancangan penelitian adalah potong silang. Sampel adalah peralatan yang telah disterilkan di ruang NICU RS. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Pada penelitian ini sampel yang diambil adalah inkubator dan *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP) dengan menggunakan swab yang diusapkan pada peralatan yang telah disterilisasi, kemudian dimasukkan ke dalam larutan penyengga Fosfat, lalu dilakukan pengenceran dan setelah itu dimasukkan ke dalam media *Plate Count Agar* (PCA) untuk selanjutnya dikultur. Di inkubator tidak ditemukan koloni bakteri dan di *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP) ditemukan bakteri *Acinetobacter calcoaceticus* dengan jumlah koloninya berkisar  $3,4 \times 10^2$  CFU/m<sup>3</sup>.

**Kata kunci:** Bakteri aerob, bakteri penyebab penyakit, NICU, CPAP

## **PENDAHULUAN**

Infeksi di bayi baru lahir yang didapatkan dari rumah sakit disebut infeksi nosokomial. Infeksi yang terjadi lebih dari 48–72 jam setelah lahir biasanya dianggap infeksi nosokomial. Infeksi nosokomial relatif jarang terjadi di bayi lahir normal yang cukup bulan, sebaliknya kekerapan infeksi nosokomial di bayi berat badan lahir rendah di Unit Perawatan Intensif Neonatus lebih tinggi daripada di tempat lain di dalam rumah sakit dan berkisar antara 20–33%, kejadian ini meningkat sehubungan lama waktu rawat inap di rumah sakit dan umur kehamilan yang lebih rendah.<sup>1,2</sup>

Neonatal Intensive Care Unit (NICU) adalah ruang perawatan kegawatdaruratan untuk bayi baru

lahir yang memerlukan pengobatan dan perawatan khusus guna mencegah kegagalan organ penting. Kesehatan bayi baru lahir merupakan agenda utama di negara yang sedang berkembang. Secara global lima juta bayi tersebut setiap tahun yang meninggal, 98% di antaranya terjadi di negara yang sedang berkembang dan penyakit infeksi masih merupakan masalah utama yang mengancam jiwanya. Hal ini disebabkan oleh diagnosis awal yang masih sulit dilakukan dan kemudian berakibat bakteremia dan sepsis terjadi dengan akibat terberat yaitu penyakit yang disebut terakhir.<sup>2</sup> Setiap bakteri penyebab penyakit dapat membentuk koloni di bayi baru lahir, pekerja atau keluarga di NICU dan dapat ditularkan melalui kontak langsung atau tidak langsung melalui

perantara bahan yang tercemar cairan intravena, obat-obatan, peralatan, tinja, ASI dan lain-lain. Penyebab terbanyak adalah *Staphilococcus*, *Klebsiella pneumonia*, *Eschericia coli*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* dan *Serratia*, *Enterococcus*. Kolonisasi di kulit bayi, pusar, saluran nasofaring dan cerna oleh bakteri penyebab penyakit atau jamur merupakan kondisi umum yang mendahului infeksi nosokomial selanjutnya. Antibiotika mengganggu kolonisasi flora normal dan mempermudah pembentukan koloni kuman penyebab penyakit. Kepadatan pasien dan teknik pengendalian infeksi yang tidak memadai juga turut membantu masalah tersebut timbul.<sup>1,3,6</sup> Menurut berbagai telitian telah ditemukan, bahwa sterilisasi dan desinfeksi dapat membunuh dan menghambat pertumbuhan kuman. Lingkungan dan peralatan rumah sakit yang tercemar, merupakan sumber mikroorganisme penyebab penyakit yang dapat menimbulkan wabah infeksi nosokomial. Telitian yang dilakukan oleh Spiritia,<sup>4</sup> di 11 (sebelas) rumah sakit di DKI Jakarta mendapatkan bahwa kejadian infeksi nosokomial sebesar 9,8% ditemukan di Ruang Perawatan NICU. Won dkk<sup>5</sup> juga menyatakan bahwa pasien berkebahanayaan mendapatkan infeksi nosokomial oleh karena terpajan tatalangkah invasif dan peralatan seperti penyegar udara, kateter, infus, alat bantu pernapasan, inkubator dan pemberian antibiotik.<sup>4,5</sup> Berdasarkan hal tersebut di atas, maka perlu diteliti untuk mengetahui koloni dan mengidentifikasi bakteri penyebab penyakit di peralatan dalam ruang NICU dengan cara menghitungnya.

## METODE

Rancangan penelitian adalah potong silang. Sampel adalah peralatan yang telah disterilkan di Ruang NICU RS Wahidin Sudirohusodo Makassar. Pada penelitian ini sampel yang diambil adalah inkubator dan *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP) dengan menggunakan swab yang diusapkan ke peralatan yang telah disterilkan, kemudian dimasukkan ke dalam larutan penyanga Fosfat, lalu diencerkan dan setelah itu dimasukkan ke dalam media *plate count agar* (PCA) untuk selanjutnya dikultur.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengambilan sampel pada empat inkubator dan satu CPAP telah dilakukan di ruang NICU RS dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan tidak ditemukan koloni bakteri di keempat inkubator, melainkan di CPAP ditemukan 34 koloni yang berkisar  $3,4 \times 10^2$  CFU/m<sup>3</sup>.

**Tabel 1.** Sebaran jumlah koloni dan identifikasi bakteri

No.	Nama peralatan	Jumlah koloni bakteri (CFU/m <sup>3</sup> )	Hasil kultur mikroorganisme
1	Inkubator 1	0	Tidak ada pertumbuhan bakteri
2	Inkubator 2	0	Tidak ada pertumbuhan bakteri
3	Inkubator 3	0	Tidak ada pertumbuhan bakteri
4	Inkubator 4	0	Tidak ada pertumbuhan bakteri
5	CPAP	$3,4 \times 10^2$	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>

Ket: CFU: Colony Forming Unit

Koloni bakteri hanya ditemukan di CPAP setelah diperiksa dan kultur mikroorganisme hanya didapatkan satu jenis bakteri yaitu *Acinetobacter calcoaceticus*.

Di Tabel 1 bakteri yang diidentifikasi hanya didapatkan satu jenis bakteri yaitu *Acinetobacter calcoaceticus* yang merupakan bakteri Gram negatif dan berasal dari kelas *Gammaproteobacteria* dan dapat dibiakkan di kulit dan selaput mukosa, biasanya berbentuk bulat. Di manusia *Acinetobacter calcoaceticus*, bersifat komensal, hanya kadang-kadang menyebabkan infeksi nosokomial yang terdapat di saluran kemih terutama di pasien yang berdaya tahan tubuh menurun.

Telitian Selvia tahun 2011<sup>7</sup> tentang bakteri di udara ruang NICU RS Wahidin Sudirohusodo, ditemukan jenis bakteri *Micrococcus sp*, *Stomatococcus mucilaginosus*, *Enterobacter sp* dan *Stomatococcus sp*.

Menurut konsensus FKUI tahun 2002 tentang penyebaran bakteri yang menyebabkan infeksi nosokomial adalah *Pseudomonas sp*, *Enterobacter sp*, *Escherichia coli*, *Staphilococcus aureus*, *staphilococcus epidermidis*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Streptococcus hemolyticus* dan *Streptococcus anhemolyticus*.

## SIMPULAN DAN SARAN

Didasari telitian ini yang menggunakan empat inkubator di ruang NICU sebagai sampel tidak ditemukan pertumbuhan koloni bakteri, maka dapat disimpulkan bahwa sterilisasi peralatan tersebut (inkubator di ruang NICU) dianggap sudah memenuhi bakuhan. Penemuan satu jenis bakteri CPAP dengan jumlah  $3,4 \times 10^2$  CFU/m<sup>3</sup> menunjukkan bahwa sterilisasi alat tersebut belum memenuhi bakuhan yang dianjurkan, yang seharusnya sama dengan kondisi sampel inkubator.

Berdasarkan hasil penelitian ini, para peneliti menyarankan kepada pihak rumah sakit khusus untuk pengelola ruang NICU agar lebih memperhatikan dan mengupayakan cara mensterilisasikannya yang sesuai bakuan untuk semua peralatan.

Di samping itu perlu diteliti lebih lanjut untuk melibatkan pada pengkajiannya peralatan lain yang terdapat di ruang NICU yang belum disertakan. Dengan demikian akan diperoleh hasilan yang lebih sahih.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Arvin BK. Infeksi pada bayi baru lahir. Dalam: Ilmu Kesehatan Anak. Ed 15., Jakarta, EGC, 2000; 638.
2. Darmadi, Pencegahan Infeksi di Ruangan. Dalam: Infeksi Nosokomial Problematika dan Pengendaliannya. Jakarta, Salemba Medika, 2008; 44–46.
3. Persyaratan Kesehatan Lingkungan Rumah Sakit. Dalam: Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Nomor: 1204/SK/X/2004.
4. Arias KM. Program Surveilans Rutin untuk Fasilitas Pelayanan Kesehatan. Dalam: Investigasi dan Pengendalian Wabah di Fasilitas Pelayanan Kesehatan. Jakarta, EGC, 2010; 25–27.
5. McCoyd LMJ, Kerson TS. Intimate Partner Violence the NICU. In Sosial Work in Health Settings. 3<sup>rd</sup> Edi., Taylor n Francis e-Library. 2010; P 41.
6. Catherine J, Adaptation in Metabolic Processes in the Pregnant Women, Fetus, and Neonate. In Maternal, Fetal and Neonatal Phisiology. Philadelphia, Saunder Elsevier, 2007; P 711-715.
7. Selvia D, dkk, Dalam Identifikasi Bakteri di Ruang NICU RS Wahidin Sudirohusodo, Makassar, 2011: 1–9.

# PROKALSITONIN, CRP DAN PRESEPSIN SERUM DI SIRS

(*Serum Procalcitonin, CRP and Presepsin in SIRS*)

Hendrianingtyas, Banundari RH, Indranila KS, Imam Budiwiyono

## ABSTRACT

Infection in ICU patients can lead to a septic condition with clinical signs similar to Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). The high risk of death and high cost of sepsis is the reason to find an early marker in diagnosing sepsis. Blood culture can give a result in 1-3 days, so C reactive protein, procalcitonin and presepsin which are fast and accurate are needed to find a septic condition in SIRS patients. The aim of this study is to determine the diagnostic value of CRP, PCT and presepsin of sepsis with blood culture as the gold standard., The samples were collected from 32 clinically SIRS patients in the Dr. Kariadi Hospital, Semarang. The PCT level was measured using ELFA method, CRP level by PETIA method, while presepsin level by CLEA method. The determined area was under curve (AUC) and the cut off level was determined by  $2 \times 2$  table to find out the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and likelihood ratio of CRP, PCT and presepsin as well. The AUC of PCT, CRP and presepsin was 0.78 (cut off 4.314 ng/mL); 0.673 (cut off 10.245 mg/L) and 0.814 (cut off 1134.5 pg/mL). The presepsin level had a higher sensitivity (90%) than PCT (80%) and CRP (70%). PCT specificity was 72.73%, presepsin and CRP specificity each was 68.18%. Based on this study, AUC and sensitivity of presepsin level were found higher than the PCT and CRP level.

**Key words:** SIRS, sepsis, PCT, CRP, presepsin

## ABSTRAK

Keberadaan infeksi pasien di *Intensive Care Unit* (ICU) dapat menyebabkan kondisi sepsis. Gejala klinik sepsis mirip dengan *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS). Akibat sepsis menyebabkan kebahayaan tinggi kematian, juga biaya untuk pengobatannya. Oleh karena itu perawatan pasien penetapan diagnosisnya penting diketahui lebih awal. Penapisan kondisi sepsis di pasien SIRS memerlukan tolok ukur yang cepat dan cermat yaitu: prokalsitonin, CRP dan presepsin (SCD14-ST), karena pemeriksaan kultur darah memerlukan waktu antara 1–3 hari untuk memperoleh hasil. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui nilai diagnostik kadar PCT, CRP dan presepsin dengan kultur darah sebagai bahan emas untuk diagnosis sepsis terkait bakteri di pasien SIRS dengan cara menghitungnya. Penelitian ini memakai sampel dari tiga puluh dua pasien yang bergejala klinis SIRS dan diteliti di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Kadar PCT diperiksa dengan metode ELFA, yang CRP dengan PETIA dan yang presepsin dengan CLEA. Penentuan nilai *cut off* menggunakan tabel  $2 \times 2$  untuk perhitungan kepekaan, kekhasan, nilai duga positif dan negatif, serta *likelihood ratio*. Didasari kajian ini didapatkan analisis kurva *receiver operating characteristic* (ROC), nilai *area under curve* (AUC) dan *cut off* PCT, serta CRP dan presepsin sebanyak 0,78 dan 4,314 ng/mL; 0,673 dan 10,245 mg/L; 0,814 dan 1134,5 pg/mL secara berurutan. Kepekaan presepsin lebih tinggi dibandingkan dengan PCT dan CRP (90% dibandingkan dengan 80% dan 70%). Kekhasan PCT sebesar 72,73%, sedangkan CRP dan presepsin masing-masing 68,18%. Dalam kajian ini dapat disimpulkan, bahwa nilai AUC dan kepekaan kadar presepsin lebih tinggi dibandingkan dengan PCT dan CRP.

**Kata kunci:** SIRS, sepsis, PCT, CRP, presepsin

## PENDAHULUAN

Infeksi pasien di *Intensive Care Unit* (ICU) dapat menyebabkan sepsis, sehingga menambah waktu dan biaya perawatannya.<sup>1–5</sup> Kondisi sepsis parah (*severe sepsis*) sebagai komplikasi infeksi memiliki tingkat kematian antara 20–52%.<sup>3</sup> Telitian di ICU Eropa, menunjukkan angka kematian pasien pengidap infeksi yang terdapat di situ dua kali lipat lebih banyak dibandingkan dengan yang tanpa sepsis.<sup>4</sup> Telitian Blanco dkk<sup>6</sup> di ICU Spanyol menunjukkan 25 kejadian sepsis di 100.000 penduduk per tahun dan 54,3% di antaranya meninggal saat perawatan.<sup>6</sup> Sebagian pasien kasus sepsis yang disertai kegagalan fungsi organ

(sepsis parah) mengalami kematian dalam jangka waktu 28 hari.<sup>7</sup>

Kasus sepsis di Amerika Serikat selama dasawarsa terakhir sebanyak 750.000 yang baru muncul sepanjang tahun (300 kasus dari 100.000 populasi) dan terjadi kematian pada 215.000 pasien, sedangkan di Eropa diperkirakan sebanyak 54–116 kasus dalam 100.000 populasi per tahun. Angka kejadian sepsis di Amerika Serikat meningkat menjadi 91,3% dalam dasawarsa terakhir, 27% di antaranya dikirim ke ICU untuk mendapatkan perawatan lebih lanjut.<sup>7</sup> Angka kejadian sepsis di ICU RSUP Dr. Kariadi Semarang tahun 2010 tercatat 151 orang pasien dan tahun 2011

sebanyak 147 orang. (Data diperoleh dari rekam medis RSUP Dr. Kariadi Semarang)

Kebahayaan kematian akibat sepsis dan biaya perawatan pasien terkait menyebabkan penetapan diagnosis masalah sepsis lebih awal adalah penting.<sup>2,3,6,8</sup> Berbagai molekul bioaktif dapat menjadi tolok ukur yang dapat diperiksa. Prokalsitonin (*procalcitonin/PCT*), adalah prekursor hormon kalsitonin tertentu yang dihasilkan sel dan organ sebagai respons proinflamasi.<sup>9</sup> Kadar serum PCT meningkat di pasien SIRS dengan infeksi bakteri atau gangguan multi organ. Kadar PCT <0,5 ng/mL ditemukan di pasien SIRS tanpa infeksi atau yang infeksi lokal. Kadar serum PCT 0,5–2,0 ng/mL dinyatakan dalam kondisi abnormal dan memerlukan diagnosis pendukung sepsis. Sedangkan yang berkadar >2 ng/mL ditemukan di pasien sepsis atau infeksi bakteri sistemik yang tidak terkendali.<sup>9–18</sup> Hal ini menjadikan PCT sebagai salah satu petanda sepsis di ICU dan menjadi pedoman dalam pemberian antibiotik.<sup>19–24</sup> Telitian terdahulu menunjukkan nilai daerah bawah kurva (*Area Under Curve/AUC*) PCT antara 0,552 hingga 0,96.<sup>16,18,24–31</sup> Nilai kepekaan dan kekhasan PCT yang ditemukan oleh Chan dkk<sup>18</sup> sebesar 67,2% dan 93,9% dengan nilai *cut off* 0,5 ng/mL, Aikawa dkk<sup>28</sup> sebesar 64,4% dan 86% dengan nilai *cut off* 0,5 ng/mL, begitu pula dengan telitian Hesselink dkk<sup>32</sup> yang menunjukkan kepekaan sebesar 52% dan kekhasan 76% dengan nilai *cut off* 0,5 ng/mL.<sup>18,28,32</sup>

*C-Reactive Protein (CRP)*, merupakan pentamer dengan berat molekul 120 kDa berperan penting dalam diagnosis inflamasi. Kadar CRP meningkat beberapa kali lipat dalam kondisi infeksi akut. CRP merupakan reaktan fase akut tertentu yang akan meningkat kepekatannya saat terjadi infeksi lokal ataupun sistemik. CRP telah banyak digunakan sebagai salah satu petanda untuk menetapkan kondisi sepsis.<sup>11,33–9</sup> Nilai AUC untuk kadar CRP dalam mendiagnosis sepsis atau infeksi bakteri berkisar 0,34 hingga 0,93.<sup>24–7,29–32,35</sup> Telitian Manzano *et al*<sup>29</sup> menunjukkan kepekaan dan kekhasan CRP adalah 94,4% dan 68,6% dengan nilai *cut off* 17,7 mg/L.<sup>29</sup>

Presepsin adalah protein 13 kDa, yang merupakan fragmen terakhir dari CD14 (*cluster-of-differentiation*<sup>14</sup>). CD14 merupakan reseptor permukaan sel yang mengikat lipopolisakarida (LPS) yang terikat oleh *LPS Binding Protein/LBP* (kompleks LPS-LBP). CD14 yang diekspresikan pada permukaan monosit, makrofag dan sel granulosit dan memiliki peran transduksi dalam intrasel terhadap tanda endotoksin bakteri Gram negatif. CD14 juga dapat berikatan dan bereaksi dengan ligan bakteri lain di antaranya *lipotheic acid (LTA)* dan *peptidoglycan (PGN)*. Fraksi *soluble CD14* (sCD14) akan dihasilkan berkaitan dengan

bagian dari bakteri. Fraksi subjenis sCD14 (sCD14-ST) inilah yang selanjutnya diketahui dengan nama presepsin.<sup>40–2</sup> Kadar presepsin >600 pg/mL ditemukan di pasien yang terinfeksi bakteri.

Kadar presepsin yang tinggi juga ditemukan di pasien pasca bedah dengan kepastian kultur positif dan yang mengidap sepsis.<sup>40–2</sup> Yaegashi *et al*.<sup>41</sup> Shozushima *et al*<sup>43</sup> dan Endo *et al*<sup>40</sup> menunjukkan nilai AUC presepsin dalam mendiagnosis sepsis sebesar 0,817; 0,84 dan 0,908 secara berurutan.<sup>40,41,43</sup>

Pasien SIRS dengan kultur darah positif menunjukkan bahwa pengidap tersebut dalam kondisi sepsis.<sup>8,44–7</sup> Tujuh puluh persen bayi baru lahir dengan nilai sepsis tinggi menunjukkan kultur positif.<sup>48</sup> Kultur darah masih menjadi bahan emas untuk mengetahui keberadaan bakteri dalam darah. Kultur darah berperan penting dalam kondisi klinis dan peramalan perjalanan penyakit pasien.<sup>49</sup> Kultur memerlukan waktu antara 1–3 hari untuk dapat memperoleh hasil dan tambahannya antara 1–2 hari untuk mengidentifikasi bakteri dan kepekaan antibiotik.<sup>50</sup>

Nilai AUC, kepekaan, kekhasan dan *cut off* yang berbeda-beda, serta penelitian mengenai nilai *cut off* PCT, CRP dan presepsin untuk diagnosis sepsis belum ada untuk menjadi dasar kajian ini dilakukan. Para peneliti ingin mengetahui nilai diagnostik kadar serum PCT, CRP dan presepsin terhadap kultur darah sebagai bahan emas dalam mendiagnosis sepsis pasien SIRS di ICU. Hal ini bertujuan untuk mengetahui nilai diagnostik terbaik di antara tiga tolok ukur tersebut dalam menyaring pasien sepsis berdasarkan gejala klinik SIRS.

## METODE

Rancangan penelitian adalah uji diagnostik dengan ruang lingkup bidang ilmu Patologi Klinik. Penelitian yang dilaksanakan di RSUP Dr. Kariadi Semarang dan pemeriksaan spesimen dilakukan di Instalasi Laboratorium RSUP Dr. Kariadi Semarang. Populasi sasaran adalah pasien dewasa dengan SIRS di ICU RSUP Dr. Kariadi Semarang yang terjangkau. Pemilihan subjek penelitian secara *consecutive sampling*, mereka dipilih secara *nonrandom* berdasarkan patokan kesertaan sampai jumlah sampel terpenuhi. Patokan kesertaan adalah pasien berusia lebih dari 14 tahun, memenuhi dua (2) atau lebih jumlah yang terkait SIRS dan telah memeriksakan kultur darah. Patokan tidak disertakan pada penelitian ini adalah pasien berpenyakit autoimun yang diobati kortikosteroid.

Kultur darah merupakan hasil membenihkan darah pasien yang ditanam di media agar. Bila

hasil positif dinyatakan sebagai sepsis bakterial dan negatif dinyatakan sebagai nonsepsis bakterial. Kadar serum PCT ditetapkan dengan metode *Enzyme Linked Fluorescent Assay* (ELFA), sedangkan kadar serum CRP dengan metode hs-CRP menggunakan teknik *Particle Enhanced Turbidimetric Immunoassay* (PETIA), sedangkan kadar presepsin dengan metode *Chemiluminescent Enzyme Immunoassay* (CLEIA). Analisis diagnostik ketiga variabel menggunakan *Receiver Operating Characteristic* (ROC) untuk menentukan nilai AUC. Penentuan nilai *cut off* terbaik untuk menentukan nilai diagnostik dari ketiga variabel berupa kepekaan, kekhasan, nilai duga positif dan negatif, serta *likelihood ratio* positif dan negatif untuk tiap variabel terhadap kultur darah sebagai baku emas.

Seluruh subjek penelitian diminta memberikan persetujuan dengan menandatangani surat persetujuan tindakan tertulis. Izin penelitian dengan mengajukan kejelasan kepatutan tindakan terlebih dahulu yang kemudian diberikan persetujuan pelaksanaan kegiatan berdasarkan surat keterangan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Data ciri subjek dapat dilihat di Tabel 1.

**Tabel 1.** Data ciri penelitian secara keseluruhan

Ciri subjek (n=32)	Rerata±SB	Median (rentang interkuartil)
Umur	53,31±16,61	50,50 (22)
CRP	10,32±8,61	7,91 (12,37)
PCT	21,93±4,23	2,04 (21,10)
Presepsin	2012,22±2,81	1134,50 (2068)
Nadi	92,32±6,60	93,00 (10)
Laju pernapasan	24,00±2,64	24,00 (4)
Suhu	37,95±0,96	38,30 (0,7)
Hb	10,55±2,23	10,85 (3,60)
WBC	12,52±5,86	12,60 (6,85)
PLT	242,31±145,89	199,50 (256)
Neutrofil	83,38±9,38	87,50 (12)

Keterangan: Simpang Baku (SB)

**Tabel 2.** Sebaran data setiap variabel berdasarkan kultur

Ciri subjek	Kultur positif 10 (31%)		Kultur steril 22 (69%)		p
	Rerata±SB	Median (rentang interkuartil)	Rerata± SB	Median (rentang interkuartil)	
PCT (ng/mL)	49,89±6,47	18,45 (85,04)	9,22±1,75	0,82 (11,40)	0,009*
CRP (mg/L)	13,35±8,37	12,21 (15,40)	8,94±8,55	6,64 (9,47)	0,122
Presepsin (pg/mL)	3608,90±4,44	1661 (2657)	1286,45±1,19	790,50 (1320)	0,007*

Keterangan: Simpang Baku (SB)

\* Uji Mann-Whitney; p<0,05 menunjukkan kemaknaan

Periksaan kultur darah menunjukkan hasil positif sebanyak 10 (31%) telitian dan steril di 22 (69%) terteliti (Gambar 1).

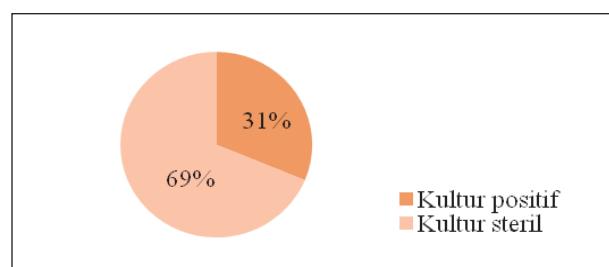
Jenis kuman yang ditemukan adalah *Staphylococcus epidermidis* sebanyak empat (4) buah (40%) sampel, *Pseudomonas aeruginosa* sebanyak tiga (3) (30%) buah dan *Staphylococcus aureus* sebanyak tiga (3) (30%) (Gambar 2).

Perbandingan kadar CRP, PCT dan presepsin di pasien pengidap sepsis bakterial dan yang bukan berdasarkan kultur dapat dilihat di Gambar 3–5.

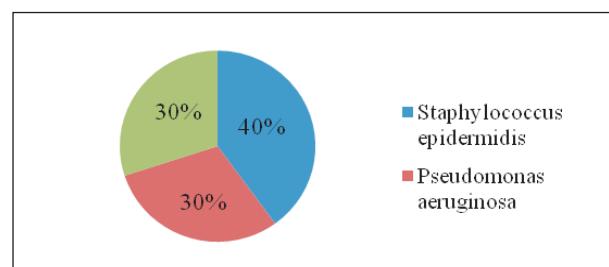
Dibandingkan dengan yang berada di pasien pengidap sepsis bakterial, terdapat dua data kadar CRP (*outlier*) di kelompok yang bukan, yaitu lebih tinggi daripada kadar tertinggi yang terdapat di kelompok tersebut pertama.

Hasil analisis kurva ROC kadar PCT, CRP dan presepsin ditampilkan di Gambar 6 dan Tabel 3.

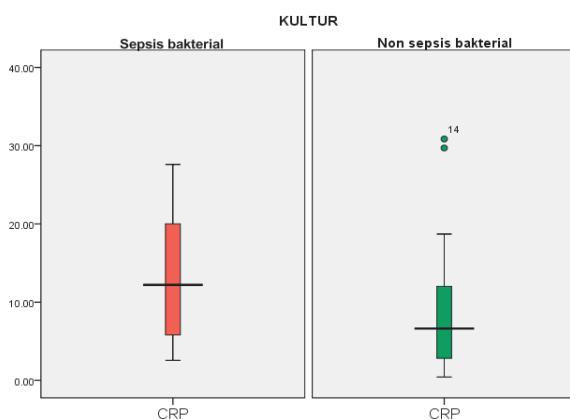
Hasil analisis ROC untuk PCT dan presepsin sebagai diagnosis sepsis bakterial terhadap pemeriksaan kultur darah sebagai bahan emas lebih tinggi dibandingkan dengan kadar serum CRP. Nilai *cut-off* terbaik untuk



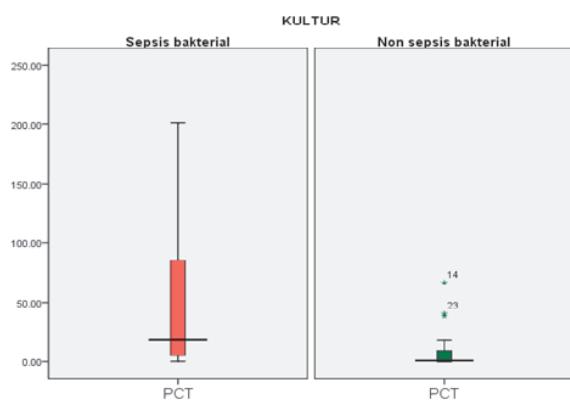
**Gambar 1.** Kultur darah hasil telitian



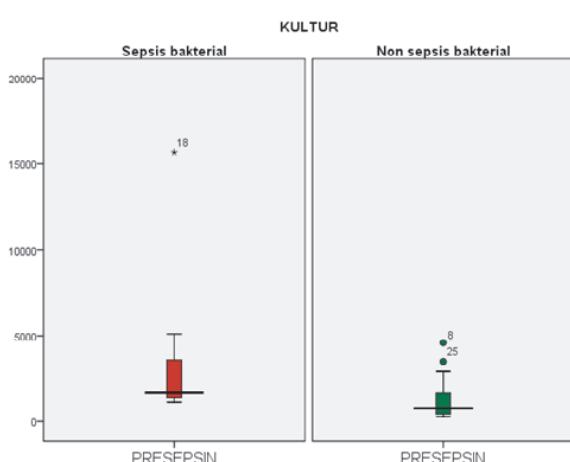
**Gambar 2.** Kultur darah hasil telitian berdasarkan jenis bakteri



**Gambar 3.** Perbandingan kadar CRP berdasarkan kultur



**Gambar 4.** Perbandingan kadar PCT berdasarkan kultur



**Gambar 5.** Perbandingan kadar presepsin berdasarkan kultur

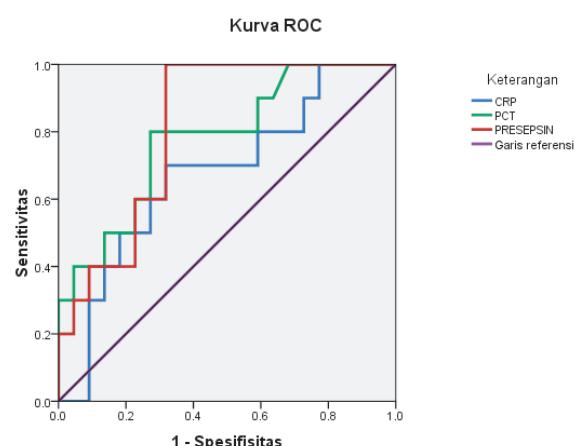
kadar CRP adalah 10,245 mg/L, PCT 4,314 ng/mL, sedangkan presepsin 1134,50 ng/mL. Tabel uji diagnostik kadar CRP, PCT dan presepsin secara berurutan ditampilkan di Tabel 4, 5 dan 6.

Nilai diagnostik kadar CRP terhadap kultur darah berdasar nilai *cut off* 10,245 mg/L yaitu kepekaan 70%, kekhasan 68,1%, nilai duga positif 50%, nilai duga negatif 83%, *likelihood ratio* positif 2,2 dan yang negatif 0,44.

Nilai diagnostik kadar PCT terhadap kultur darah berdasarkan nilai *cut off* 4,314 ng/mL yaitu kepekaan 80%, kekhasan 72,73%, nilai duga positif 57,14% dan yang negatif 88,89%, *likelihood ratio* positif 2,93 dan yang negatif 0,275.

Nilai diagnostik kadar presepsin terhadap kadar darah berdasar nilai *cut off* 1134,5 pg/mL yaitu kepekaan 90%, kekhasan 68,18%, nilai duga positif 56,25% dan yang negatif 93,75%, *likelihood ratio* positif 2,83 dan yang negatif 0,15.

Pemeriksaan kultur dalam penelitian ini menunjukkan kultur darah steril sebanyak 22 (69%) pasien, lebih banyak dibandingkan dengan kultur darah yang positif sebanyak 10 (31%). Hal ini sesuai dengan telitian Gholamali<sup>12</sup> yang menunjukkan kultur darah positif sebesar 26,6% dari 79 sampel di pasien dengan gejala SIRS<sup>12</sup> dan kajian oleh Sinha *et al*<sup>51</sup> yang menunjukkan 12 (30%) dari 40 orang yang gawat menunjukkan hasil positif.<sup>51</sup> Telitian oleh Bloos *et al*<sup>52</sup>



**Gambar 6.** Kurva ROC kadar PCT, CRP dan presepsin terhadap kultur darah sebagai diagnosis sepsis bakterial

**Tabel 3.** Daerah bawah kurva kadar serum PCT, CRP dan presepsin terhadap kultur darah sebagai diagnosis sepsis bakterial

Variabel	Daerah bawah kurva	P	Selang kepercayaan 95%	
			Batas bawah	Batas atas
CRP	0,673	0,122	0,470	0,875
PCT	0,780	0,012	0,607	0,952
Presepsin	0,814	0,005	0,667	0,960

Keterangan: p<0,05 menunjukkan kemaknaan untuk daerah bawah kurva

**Tabel 4.** Uji diagnostik kadar CRP terhadap kultur darah

Penggolongan CRP (mg/L)	Status sepsis		Jumlah keseluruhan
	Sepsis bakterial	Nonsepsis bakterial	
≥10,245	7 (50%)	7 (50%)	14 (100%)
<10,245	3 (16,67%)	15 (83,34%)	18 (100%)
Jumlah keseluruhan	10 (31,25%)	22 (68,25%)	32 (100%)

Keterangan: Persentase dihitung berdasarkan lajur

**Tabel 5.** Uji diagnostik kadar PCT terhadap kultur darah

Penggolongan PCT ng/mL	Status sepsis		Jumlah keseluruhan
	Sepsis bakterial	Nonsepsis bakterial	
≥4,314	8 (57,14%)	6 (42,85%)	14 (100%)
<4,314	2 (11,11%)	16 (88,89%)	18 (100%)
Jumlah keseluruhan	10 (31,25%)	22 (68,75%)	32 (100%)

Keterangan: Persentase dihitung berdasarkan lajur

**Tabel 6.** Uji diagnostik kadar presepsin terhadap kultur darah

Penggolongan presepsin (pg/mL)	Status sepsis		Jumlah keseluruhan
	Sepsis bakterial	Nonsepsis bakterial	
≥1134,5	9 (56,25%)	7 (43,75%)	16 (100%)
<1134,5	1 (6,25%)	15 (93,75%)	16 (100%)
Jumlah keseluruhan	10 (31,25%)	22 (68,75%)	32 (100%)

Keterangan: Persentase dihitung berdasarkan lajur

menunjukkan kultur positif di 14,5% pasien terduga sepsis,<sup>52</sup> sedangkan Endo *et al*<sup>40</sup> menunjukkan 35,4% dari 99 pengidap sepsis yang kulturnya positif.<sup>40</sup>

Infeksi bakteri merupakan penyebab gejala SIRS, tetapi bakteri penyebabnya sering tidak teridentifikasi.<sup>53</sup> Kondisi bakteremia yang merupakan keberadaan bakteri dalam darah dapat ditemukan di 50% kondisi sepsis berat atau renjatan akibatnya, tetapi 20–30% di antaranya tidak ditemukan sumber bakteri penyebabnya.<sup>54</sup> Kultur steril di pasien sepsis kemungkinan dapat terjadi di dalam darah, tetapi hanya ditemukan endotoksin maupun eksotoksin saja, sedangkan bakterinya berada di jaringan.<sup>46</sup>

Kultur pada penelitian ini sesuai dengan kajian Balk<sup>53,55</sup> yang menunjukkan kejadian sepsis dapat disebabkan oleh bakteri Gram negatif maupun positif terutama *Staphylococcus*.<sup>53,55</sup> Telitian Yi Ling Chan *et al*<sup>18</sup> menunjukkan dari 64 pasien sepsis kulturnya positif, kuman yang terbanyak di antaranya adalah jenis *Pseudomonas aeruginosa* dan *Staphylococcus aureus*.<sup>18</sup>

### Nilai diagnostik CRP, PCT dan Presepsin terhadap kultur darah

Nilai AUC CRP pada penelitian ini adalah 0,673; dan dianggap memiliki ketelitian yang lemah.<sup>56</sup>

Berdasarkan analisis ROC diperoleh nilai cut off terbaik untuk CRP adalah 10,245 mg/L. Hasil uji diagnostik dengan nilai cut-off tersebut diperoleh nilai kepekaan 70% dan kehlasan sebesar 68,1%. Hasil AUC kadar CRP pada penelitian ini kurang lebih sama dengan kajian oleh Muller *et al*<sup>30</sup>, Tsangaris *et al*<sup>57</sup>, Suberviola *et al*<sup>58</sup> dan Tudela *et al*<sup>59</sup> yaitu sebesar 0,66; 0,65; 0,64 dan 0,648 secara berurutan. Telitian oleh Guven *et al*<sup>24</sup> dengan nilai AUC 0,34; Arkader *et al*<sup>26</sup> dengan nilai AUC 0,54 dan Massaro *et al*<sup>25</sup> dengan nilai AUC 0,5 menunjukkan nilai yang lebih rendah.<sup>24–6,30,57–9</sup>

Nilai cut off terbaik CRP di telitian ini, yaitu sesuai dengan temuan Arkader *et al* (10 mg/L)<sup>26</sup> dengan nilai kepekaan yang sama (70%) dan nilai kehlasan yang lebih tinggi, yaitu 68,1% dibandingkan dengan yang sebesar 44%. Hasil yang kurang lebih sama juga ditemukan di telitian Balci *et al*<sup>60</sup> (14,5 mg/mL) dengan nilai kepekaan dan kehlasan yang lebih rendah, yaitu 58%. Nilai cut off terbaik CRP di telitian Guven *et al*<sup>24</sup> yaitu 5 mg/L memiliki nilai kepekaan yang lebih rendah yaitu 68,42%; sedangkan Aikawa *et al*<sup>32</sup> dengan nilai cut off 5 mg/L memiliki kepekaan lebih tinggi (83,3%) dengan kehlasan yang sama (68,6%) dibandingkan penelitian ini. Keempat penelitian tersebut dilakukan di sejumlah pasien yang sama, yaitu mereka yang bergejala SIRS menurut patokan ACCP/SCCM.<sup>24,26,32,60</sup>

Nilai kemaknaan AUC CRP adalah >0,05; sehingga menunjukkan bahwa pemeriksaan kadar CRP sendiri tidak dapat mendiagnosis sepsis bakterial di pasien SIRS. Hasil yang sama ditemukan di telitian oleh Balci *et al*<sup>60</sup> (AUC 0,554 dengan  $p=0,378$ ) dan Aikawa *et al*<sup>32</sup> (AUC 0,78 dengan  $p=0,32$ ) yang menunjukkan AUC CRP sebagai peramal sepsis di pasien SIRS.<sup>32,60</sup> CRP merupakan protein fase akut yang berkaitan dengan inflamasi, peningkatan kadar CRP tidak khas dengan kondisi infeksi. Kondisi inflamasi yang dapat menyebabkan peningkatan kadar CRP di antaranya adalah infeksi bakteri, jamur, virus, penyakit inflamasi sistemik seperti: rematik, kondisi nekrosis jaringan seperti: infark miokard, kondisi trauma multipel dan neoplasia. Data CRP menunjukkan ada dua pasien berkadar CRP yang sangat tinggi, yaitu 30,8 dan 29,7 mg/L di kelompok nonsepsis bakterial. Kadar ini lebih tinggi dibandingkan dengan kadar CRP tertinggi di kelompok pasien sepsis bakterial (27,61 mg/L).<sup>37</sup>

Nilai AUC untuk PCT adalah 0,780 ( $p=0,012$ ), sehingga kondisi tersebut dikatakan memiliki ketelitian yang sedang.<sup>56</sup> Nilai AUC ini sesuai dengan telitian Massaro *et al*<sup>25</sup> (AUC 0,791) di jumlah pasien dewasa dengan febris neutropenia dan Yaegashi *et al*<sup>41</sup> (AUC 0,744) di pasien dewasa yang dalam kondisi gawat di ICU menurut patokan ACCP/SCCM dan Tudela *et al*<sup>59</sup> (AUC 0,799) di mereka yang terduga infeksi di tempat tersebut. Hasil AUC penelitian ini lebih tinggi dibandingkan dengan kajian Dornbusch *et al*<sup>27</sup> (0,552) di jumlah pasien anak mengidap keganasan hematologis.<sup>25,27,41,59</sup>

Nilai *cut-off* PCT terbaik pada penelitian ini adalah 4,314 ng/mL. Hasil ini didukung temuan di telitian meta-analisis oleh Simon *et al* (2004)<sup>16</sup> yang menunjukkan nilai *cut-off* PCT yang berkisar antara 0,5 hingga 6,1 ng/mL dengan kepekaan antara 71–97% dan kekhasan 35–100%. Telitian meta analisis oleh Uzzan *et al*<sup>61</sup> dan Kibe *et al*<sup>62</sup> juga menunjukkan nilai *cut-off* PCT berkisar antara 0,6 hingga 5 ng/mL dengan kepekaan 42–100% dan kekhasan 48–100%.<sup>16,61–2</sup> Nilai *cut-off* 0,465 ng/mL pada penelitian ini menunjukkan nilai kepekaan yang lebih baik yaitu 90%, tetapi dengan kekhasan yang lebih rendah yaitu 40,9%. Nilai AUC kajian ini sesuai dengan nilai rerata AUC di telitian meta analisis oleh Tang *et al*<sup>63</sup> yaitu sebesar 0,78.<sup>63</sup>

Berdasarkan nilai AUC dapat dinyatakan bahwa PCT dapat meramalkan sepsis bakterial di pasien SIRS lebih baik dibandingkan dengan yang CRP. Hal ini didukung oleh telitian di jumlah pasien dewasa di ICU yang berpatokan atau status klinis SIRS atau mengidap sepsis sebelumnya dan menunjukkan bahwa PCT memiliki nilai AUC yang lebih baik dalam meramalkan sepsis bakterial daripada pasien SIRS.<sup>24–6,30,32,57–8,60</sup>

Nilai *cut-off* PCT terbaik pada penelitian ini adalah 4,314 ng/mL dengan kepekaan 80%, kekhasan 72,73%, nilai duga positif 57,14% dan yang negatif 88,89%, *likelihood ratio* positif 2,93 dan yang negatif 0,275. Kepekaan dan kekhasan pada penelitian ini didukung kajian meta analisis Wacker *et al*<sup>64</sup> yang menunjukkan nilai rerata kepekaan PCT adalah 77% dan rerata kekhasan 79%, serta Tang *et al*<sup>63</sup> yang menunjukkan nilai rerata kepekaan PCT dan kekhasannya adalah 77%.<sup>63–4</sup>

Nilai AUC presepsin pada penelitian ini adalah 0,814 ( $p=0,005$ ). Nilai AUC ini sesuai dengan telitian Yaegashi *et al*<sup>41</sup> di jumlah pasien di ICU dalam kondisi gawat menurut patokan ACCP/SCCM dengan nilai AUC 0,817 dan Sozhusima *et al*<sup>43</sup> di jumlah terteliti yang memenuhi dua (2) atau lebih patokan SIRS dengan nilai AUC 0,845.<sup>41,43</sup> Nilai AUC pada penelitian ini lebih tinggi dibandingkan dengan telitian oleh Stubljar *et al*<sup>65</sup> (AUC 0,516) dan Caironi *et al*<sup>66</sup> (AUC 0,69). Kedua telitian yang disebut terakhir dilakukan di jumlah pasien dewasa pengidap SIRS, sepsis dan renjatannya.<sup>65–6</sup> Telitian oleh Nishida *et al*<sup>67</sup>, Vodnik *et al*<sup>68</sup> dan Endo *et al*<sup>40</sup> menunjukkan AUC yang lebih tinggi, yaitu 0,930; 0,996 dan 0,908 secara berurutan.<sup>40,67–8</sup>

Nilai AUC presepsin pada penelitian ini lebih baik, yaitu lebih tinggi dibandingkan PCT (0,814 dibandingkan 0,78). Hal ini didukung telitian terdahulu oleh Yaegashi *et al*<sup>41</sup> (0,817 dibandingkan 0,744), Sozhusima *et al*<sup>43</sup> (0,845 dibandingkan 0,652), Nishida *et al*<sup>67</sup> (0,930 dibandingkan 0,845), Endo *et al*<sup>40</sup> (0,908 dibandingkan 0,905), Caironi *et al*<sup>66</sup> (0,69 dibandingkan 0,56), Vodnik *et al*<sup>68</sup> (0,996 dibandingkan 0,912).<sup>40–1,43,66–8</sup>

Kadar plasma presepsin berkaitan dengan inflamasi sistemik yang dipicu oleh infeksi bakteri.<sup>40–1,43,69</sup> Kadar sCD14-ST di individu yang sehat lebih rendah dibandingkan dengan bentuk sCD14. Kadar sCD14-ST dapat meningkat dengan cepat beberapa jam setelah infeksi atau sepsis terjadi, tetapi belum diketahui secara pasti mekanisme dalam menghasilkan, begitu pula dengan kerja biologiknya. Bufler *et al*<sup>69</sup> melaporkan bahwa sCD14 dilepaskan dari monosit melalui dua mekanisme, yaitu sekresi dan pelepasan (*shedding*), penelitian lain oleh Bazil *et al*<sup>70</sup> menunjukkan bahwa sCD14 dilepaskan dengan jalan pelepasan bukan mekanisme sekresi yang memerlukan waktu lebih lama. Hal ini mendukung bahwa sCD14-ST dihasilkan dengan jalan pelepasan bukan dengan jalan sekresi, karena diperkirakan sekresi akan memerlukan waktu yang lebih lama.<sup>41,69,70–2</sup> Presepsin menjadi petanda yang baik untuk diagnosis awal sepsis dan membedakan dengan penyakit noninfeksi, tetapi belum ada data mengenai kadar presepsin sebagai petanda untuk menentukan peramalan perjalanan

penyakit atau pengobatan sepsis. Hal ini ditunjukkan ada perbedaan bermakna kadar sCD14-ST antara individu yang sehat dan pasien SIRS dibandingkan dengan mereka yang mengidap sepsis.<sup>41,71</sup> Telitian sebelumnya menunjukkan bahwa kadar presepsin pasien dengan SIRS meningkat sedikit, meskipun mereka dalam kondisi trauma yang invasif, kecuali didapatkan ada komplikasi infeksinya.

Nilai *cut off* presepsin pada penelitian ini lebih tinggi dibandingkan telitian oleh Sozhuzima *et al*<sup>43</sup> (399 pg/mL; kepekaan 80,3% dan kekhasan 78,5%); Endo *et al*<sup>40</sup> (600 pg/mL, kepekaan 87,8% dan kekhasan 81,4%; Nishida *et al*<sup>67</sup> (929 pg/mL, kepekaan 76% dan kekhasan 81%).<sup>40,43,67</sup> Telitian oleh Stubljar *et al*<sup>65</sup> pada populasi pasien SIRS, sepsis dan renjatannya diperoleh nilai *cut off* yang lebih tinggi yaitu sebanyak 1497 pg/mL.<sup>65</sup> Kepekaan yang diperoleh dengan nilai *cut off* 1134 pg/mL pada penelitian ini lebih tinggi dibandingkan telitian oleh Endo *et al*<sup>40</sup>, Sozhuzima *et al*<sup>43</sup>, Nishida *et al*<sup>67</sup>; tetapi diperoleh kekhasan yang lebih rendah dibandingkan dengan ketiga telitian tersebut. Nilai *cut off* 847,5 pg/mL pada penelitian ini diperoleh kepekaan yang lebih tinggi yaitu sebesar 100%, dengan kekhasan lebih rendah yaitu 54,5%.

## SIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan telitian ini, dapat disimpulkan bahwa nilai AUC presepsin (0,814) lebih tinggi dibandingkan dengan nilai AUC PCT dan CRP (0,78 dan 0,63). Berdasar nilai *cut off* 1134,5 pg/mL didapatkan nilai diagnostik presepsin lebih baik dibandingkan dengan PCT berdasarkan yang 4,314 ng/mL dan CRP berdasarkan yang 10,245 mg/L.

Para peneliti masih menganggap perlu diteliti lebih lanjut pemeriksaan kadar presepsin secara berturut-turut dan peranan bagi pasien sepsis dalam mengelola pengobatannya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Braun L, Riedel AA, Cooper LM. Severe sepsis in managed care: analysis of incidence, one-year mortality, and associated costs of care. *JMCP* 2004; 10 (6): 1–5.
- NeSmith EG, Weinrich SP, Andrews JO, Medeiros RS, Hawkins ML, Weinrich M. Systemic inflammatory response syndrome score and race as predictors of length of stay in the intensive care unit. *AJCC* 2009;18 (4): 339–46.
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303–10.
- Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in Intensive Care Units. *JAMA*. 2009; 302 (21): 2323–9.
- Van Gestel A, Bakker J, Veraart CPWM, Van Hout BA. Prevalence and incidence of severe sepsis in Dutch intensive care units. *Crit Care* 2004; 8: R153–62.
- Blanco J, Bombín AM, Sagredo V, Taboada F, Gandía F, Tamayo L, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care* 2008;12: R158–74.
- Rezende E, Silva Junior JM, Isola AM, Campos EV, Amendola CP, Almeida SL. Epidemiology of severe sepsis in the emergency department and difficulties in the initial assistance. *Clinics* 2008; 63: 457–64.
- Paterson RL, Webster NR. Educational review. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome. *J.R.Coll.Surg. Edinb* 2007; 45: 178–82. Available at URL: [http://www.rcsed.ac.uk/RCSEDBackIssues/journal/vol45\\_3/4530036.htm](http://www.rcsed.ac.uk/RCSEDBackIssues/journal/vol45_3/4530036.htm). Cited June 2012.
- Pugin J, Meisner M, Leon A, Gendrel D, Lopez AF. Guide for the clinical use of procalcitonin (PCT)-in diagnosis and monitoring of sepsis. 7th Ed., B.R.A.H.M.S 2008. Available from URL: [http://www.procalcitonin.com/pct-guide/pdf/2008-09/PCT\\_Guide\\_EN.pdf](http://www.procalcitonin.com/pct-guide/pdf/2008-09/PCT_Guide_EN.pdf)
- Schneider HG, QueThanh Lam. Procalcitonin for the clinical laboratory: a review. *Path* 2007; 39 (4): 383–90.
- Kristopher AM, Nikola AB. Procalcitonin-clinical utility in diagnosing sepsis. *Clin Lab News* 2009; 35: 10–3.
- Gholamali G. Procalcitonin role in differential diagnosis in infection stages and non infection inflammation. *PakJBiolSci* 2009; 12 (4): 393–6.
- Delèvaux I, André M, Colombier M, Albuisson E, Meylheuc F, Bégue R-J, et al. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 337–40.
- Baruti Z, Pacarizi H, Zhubi B, Begollip L, Valdete. The importance of determining procalcitonin and C reactive protein in different stages of sepsis. *Bosnians Journal of Basic Medical Science* 2010;10 (1): 60–4.
- Prat C, Dominguez J, Rodrigo C, Gimenez M, Azuara M, Blanco S, et al. Use of quantitative and semiquantitative procalcitonin measurements to identify children with sepsis and meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 136–8.
- Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 206–17.
- Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2000; 26: 148–52.
- Yi-Ling Chan; Ching-Ping Tseng, Pei-Kuei Tsay, Shy-Shin Chang, Te-Fa Chiu, Jih-Chang Chen. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study. *Crit Care* 2004; 8 (1): R12–20.
- Christ-Crain M, Opal SM. Clinical review: the role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2010; 14 (203): 1–11.
- Póvoa P, Salluh JIF. Biomarker-guided antibiotic therapy in adult critically ill patients: a critical review. *Annals of Intensive Care* 2012; 2 (32): 1–9.
- Briel M, Crain MC, Jim Young, Schuetz P, Huber P, Périat P, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use versus a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care: study protocol for a randomised controlled trial and baseline characteristics of participating general practitioners. *BMC Fam Pract* 2005; 6 (34): 1–8.
- Charles PE, Ladoire S, Aho S, Quenot JP, Doise JM, Prin S, et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either Gram negative or Gram positive bacteria. *BMC Infect Dis* 2008; 8 (38): 1–8.
- Daubin C, Parienti JJ, Fradin S, Vabret A, Ramakers M, Terzi N, et al. Procalcitonin levels and bacterial etiology among COPD

- patients admitted to the ICU with severe pneumonia: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2009; 9 (157): 1–7.
24. Guven H, Altintop L, Baydin A, Essen S, Aygun D, Hokelek M, et al. Diagnostic value of procalcitonin levels as an early indicator of sepsis. *Am J Emerg Med* 2002; 20: 202–6.
  25. Massaro KSR, Costa SF, Leone C, Chamone DAF. Procalcitonin (PCT) and C-reactive Protein (CRP) as severe systemic infection markers in febrile neutropenic adults. *BMC Infect Dis* 2007; 7: 137–44.
  26. Arkader R, Troster EJ, Lopes MR, Ju'nior RR, Carcillo JA, Leone C, et al. Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Arch Dis Child* 2006; 91: 117–20.
  27. Dornbusch HJ, Strenger V, Kerbl R, Lackner H, Schwinger H, Sovinz P, et al. Procalcitonin and C-reactive protein do not discriminate between febrile reaction to anti-T-lymphocyte antibodies and Gram-negative sepsis. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32: 941–5.
  28. Hesselink DA, Timmerarends HB, Burgerhart JS, Petit PL, Van Genderen PJ. Procalcitonin as a biomarker for a bacterial infection on hospital admission: a critical appraisal in a cohort of travellers with fever after a stay in (sub) tropics. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2009; 2009: 1–7.
  29. Manzano S, BaileyB, Gervaix A, Cousineau, Delvin E, Girodias JB. Markers for bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child* 2011; 96: 440–6.
  30. Muller B, Schuetz P, Trampuz A. Circulating biomarkers as surrogates for bloodstream infections. *I J Antimic Ag* 2007; 30S: S16–23.
  31. Kofoed K, Andersen O, Kronborg G, Tvede M, Petersen J, Olsen JE, et al. Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. *Crit Care* 2007; 11: R38–48.
  32. Aikawa N FS, Endo S, Sekine I, Kogawa K, Yamamoto Y, et al. Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis. *J Infect Chemother*. 2005;11: 152–9.
  33. Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection and sepsis: Clinical utility and limitations. *Crit Care Med* 2008; 36 (3): 941–52.
  34. Saher RA, McPherson RA. Tinjauan klinis hasil pemeriksaan laboratorium. 11 Ed., Jakarta, EGC, 2004: 21–66,319,389.
  35. Po'voa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, et al. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 101–8.
  36. Pfäfflin A, Schleicher E. Inflammation markers in point-of-care testing (POCT). *Anal Bioanal Chem* 2009; 393: 1473–80.
  37. Ho KM, Lipman J. An update on C-reactive protein for intensivists. *Anaesth Intensive Care* 2009; 37: 234–41.
  38. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure* 1999; 7 (2): 169–77.
  39. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805–12.
  40. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, Shozushima T, Ishikura H, Murai A, et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J Infect Chemother* 2011; 17: 764–9.
  41. Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N, Suzuki Y, Kojika M, Imai S, et al. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *J Infect Chemother* 2005; 11: 234–8.
  42. Okamura Y, Yokoi H. Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST). *Clin Chim Acta* 2011; 412: 2157–61.
  43. Shozushima T, Takahashi G, Naoya Matsumoto N, Kojika M, Okamura Y, Endo S. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Chemother* 2011; 17: 764–9.
  44. Ntusi N, Aubin L, Oliver S, Whitelaw A, Mendelson M. Guideline for the optimal use of blood cultures. *S Afr Med J* 2010; 100: 839–43.
  45. Karnen GB. Imunologi Dasar. Ed. 7, Jakarta, BP FKUI, 2006; 34–46, 305–12.
  46. Guntur H. SIRS, sepsis dan syok septik (imunologi, diagnosis dan pelaksanaan). Ed 1. Surakarta, UNS Press, 2008; 1–46.
  47. Karumaa S, Kärpänoja P, Sarkkinen H. PCR identification of bacteria in blood culture does not fit the daily workflow of a routine microbiology laboratory. *J Clin Microbiol*. 2012; 50 (3): 1031–3.
  48. Afroza S, Begum F. Co-relation between sepsis score and blood culture report in neonatal septicaemia. *J Bangladesh Coll Phys Surg* 2008; 26: 79–82.
  49. Pien BC, Sundaram P, Raoof N, Costa SF, Mirrett S, Woods CW, et al. The clinical and prognostic importance of positive blood cultures in adults. *Am J Med* 2010; 123: 819–28.
  50. Tissari P, Zumla A, Tarkka E, Mero S, Savolainen L, Vaara M, et al. Accurate and rapid identification of bacterial species from positive blood cultures with a DNA-based microarray platform: an observational study. *Lancet* 2010; 375: 224–30.
  51. Tsangaris I, Plachouras D, Kavatha D, Gourgoulis GM, Tsantes M, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin among febrile critically ill patients with prolonged ICU stay. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 213–21.
  52. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, González-Castro A, García-Astudillo LA, Fernández-Miret B. Prognostic value of procalcitonin, C-reactive protein and leukocytes in septic shock. *Med Intensiva* 2012; 36: 177–84.
  53. Tudela P, Prat C, Lacoma A, Mòdol JM, Domínguez J, et al. Biological markers for predicting bacterial infection, bacteremia, and severity of infection in the emergency department. *Emergencias* 2012; 24: 348–56.
  54. Balci C, Sungurtekin H, Gürses E, Sungurtekin U, Kaptanoglu B. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Crit Care* 2003; 7: 85–90.
  55. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006; 34: 1996–2003.
  56. Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 (Suppl 2): ii33–40.
  57. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7 (3): 210–7.
  58. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013; 13 (5): 426–35.
  59. Stubljar D, Rogina P, Skvarc M, Pavlovic A. Diagnostic accuracy of sCD14 (presepsin) is comparable to procalcitonin (PCT) for the diagnosis of bacterial infections in critically ill patients. 2013. Available at URL: [http://registration.akm.ch/einsicht\\_iframe.php?XNABSTRACT\\_ID=162896&XNSPRACHE\\_ID=2&XNKONGRESS\\_ID=180&XNMASKEN\\_ID=900#](http://registration.akm.ch/einsicht_iframe.php?XNABSTRACT_ID=162896&XNSPRACHE_ID=2&XNKONGRESS_ID=180&XNMASKEN_ID=900#)
  60. Caironi P, Masson <http://ccforum.com/content/17/S2/P35/-ins2>, Spanuth <http://ccforum.com/content/17/S2/P35/-ins3>, Thomae <http://ccforum.com/content/17/S2/P35/-ins4>, Fumagalli <http://ccforum.com/content/17/S2/P35/-ins5>, et al. Compared values of presepsin (sCD14-ST) and procalcitonin as early markers of outcome in severe sepsis and septic shock: a preliminary report from the Albumin Italian Outcome Sepsis (ALBIOS) study. *Crit Care* 2013; 17 (Suppl 2): P35.
  61. Nishida T, Ishikura H, Murai A, Irie Y, Umemura T, et al. Assessment of the usefulness of presepsin (soluble CD14

- subtype) in septic patients. Crit Care. 2011; 15 (Suppl 3): P19.
68. Vodnik T, Kaljevic G, Tadic T, Majkic-Singh N. Presepsin (sCD14-ST) in preoperative diagnosis of abdominal sepsis. Clin Chem Lab Med 2013; 5: 1–10.
69. Bufler P, Stiegler G, Schuchamann M, et al: Soluble lipopolysaccharide receptor (CD14) is released via two different mechanisms from human monocytes and CD14 transfectants. Eur J Immunol. 1995; 25: 604–10.
70. Bazil V, Strominger JL: Shedding as a mechanism of downmodulation of CD14 on stimulated human monocytes. J Immunol. 1991; 147: 1567–74.
71. Lisyani BS. Presepsin sebagai biomarker baru untuk sepsis. Dalam: Shofa C, Hussein Gassem M, Arwedi A, editor. Current Guidelines in internal medicine to improve clinical practice, Kumpulan naskah ilmiah PIT XVII PAPDI Cabang Semarang. Semarang, BP UNDIP 2013; 47–60.
72. Endo S, Takahashi G, Shozushima T, Matsumoto N, Kojika M, et al. Usefulness of presepsin (soluble CD14 subtype) as a diagnostic marker for sepsis. JJAAM 2012; 23: 27–38.
73. Agilli M, Sener I, Yesildal F, Honca T, Aydin I, et al. A new marker for the diagnosis of sepsis: Presepsin. J Investig Biochem. 2012; 1 (1): 55–7.

# **CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN (CEA) DI KANKER KOLOREKTAL**

*(Carcinoembryonic Antigen (CEA) in Colorectal Cancer)*

**Nur Rahmi Raehaan, Asvin Nurulita, Mansyur Arif**

## **ABSTRACT**

Colorectal cancer is a common gastrointestinal malignancy of the colon and rectum. According to the American Society of Clinical Oncology (ASCO) in 2006, preoperative CEA level is useful in determining the tumour stage, plan of action and monitoring therapeutic response during the active treatment. Several factors which influence CEA level in patients with colorectal cancer is the staging and the degree of tumour, liver function, and as well as its location. This retrospective study is aimed to know the preoperative CEA levels in 51 patients with colorectal cancer and to compare the levels of CEA based on tumour stage, degree of tumour based on histopathology and tumour location.. This study was carried out at the Dr.Wahidin Sudirohusodo Hospital (RSWS), Makassar during January 2009–December of 2011. The researchers found a significant difference between the levels of CEA with the tumour stage ( $p=0.000$ ) and its relation with the degree of the tumour ( $p=0.002$ ), however, based on the tumour location ( $p=0.585$ ) there was no significant difference between the levels of CEA. In conclusion, it was found that the higher the tumour stage, the higher the levels of the produced CEA. A well differentiated tumour of colorectal cancer produced a higher level of CEA compared to the moderate or poor-differentiated tumours.

**Key words:** Carcinoembryonic antigen (CEA), colorectal cancer, tumour stage, degree of tumour histopathology, tumour location

## **ABSTRAK**

Kanker kolorektal merupakan jenis keganasan di daerah kolon/usus besar dan rektumnya yang sering dijumpai di saluran cerna. American Society of Clinical Oncology (ASCO) pada tahun 2006 menyatakan, jika CEA diperiksa sebelum pembedahan, dapat membantu penentuan tahap atau rencana tindakan, serta memantau respons pengobatan yang aktif. Beberapa faktor yang mempengaruhi kadar CEA di pasien kanker kolorektal yaitu: tahapan dan derajat tumor, fungsi hati dan letak tumor. Penelitian retrospektif ini bertujuan untuk mengetahui kadar CEA pra bedah di 51 pasien kanker kolorektal dan menentukan perbandingan kadar CEA berdasarkan tahapan tumor, derajat berdasarkan histopatologik serta letaknya. Penelitian dilakukan di Rumah Sakit dr. Wahidin Sudirohusodo (RSWS) Makassar masa waktu Januari 2009–Desember 2011. Pada penelitian ini ditemukan perbedaan yang bermakna antara kadar CEA pada setiap tahap tumor ( $p=0,000$ ) dan derajat histopatologisnya ( $p=0,002$ ), serta tidak ditemukan perbedaan kadar CEA yang bermakna berdasarkan letaknya ( $p=0,585$ ). Sebagai kesimpulan semakin tinggi tahapan tumor, maka kadar CEA prabedahnya juga semakin tinggi. Kanker kolorektal dengan derajat diferensiasi yang baik menghasilkan kadar CEA yang lebih tinggi dibandingkan dengan tumor yang berdiferensiasi sedang ataupun buruk.

**Kata kunci:** Carcinoembryonic antigen (CEA), kanker kolorektal, tahapan tumor, derajat histopatologis tumor, letak tumor

## **PENDAHULUAN**

Kanker kolorektal atau *colorectal cancer* merupakan jenis keganasan di daerah kolon dan rektumnya yang sering dijumpai di saluran cerna. *Indonesian cancer* mencatat 3.572 kasus baru kanker kolorektal yang ditemukan di Indonesia pada tahun 2002, diperkirakan terjadi 141.210 kasus baru kanker jenis tersebut pada tahun 2011 di Amerika Serikat. Kanker kolorektal di negara berkembang merupakan penyakit penyebab kematian kedua tertinggi di antara semua jenis keganasan. Kejadian tertinggi ditemukan di Eropa dan Amerika, sedangkan yang terendah ditemukan di Asia. Kebanyakan kasus kanker kolorektal ditemukan pada usia produktif.<sup>1,2</sup>

Secara umum, kanker selalu dihubungkan dengan pajanan bahan kimia, radioaktif dan virus. Kanker

kolorektal merupakan proses penyakit tertentu yang bersifat multifaktorial. Kejadian kanker kolorektal dihubungkan dengan faktor keturunan, pajanan lingkungan dan kondisi inflamasi saluran cerna, serta dihubungkan juga dengan faktor kebahayaan lainnya seperti diet rendah serat, kenaikan berat badan, meminum alkohol, merokok, pascabedad dan penyinaran daerah panggul.<sup>2–4</sup>

*Carcinoembryonic antigen* (CEA) adalah glikoprotein yang terdapat di permukaan sel yang masuk ke dalam peredaran darah dan digunakan sebagai petanda serologis untuk memantau status kanker kolorektal, mendeteksi kekambuhan dini dan penyebaran ke hati. Peningkatan kadar CEA prabedah berguna untuk identifikasi awal metastasinya karena sel tumor yang bermetastasis sering mengakibatkan peningkatan kadarnya.<sup>5,6</sup>

*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) tahun 2006 menyatakan bahwa, jika CEA diperiksa sebelum pembedahan, dapat membantu penentuan tahapan atau rencana tindakan, selain itu juga dapat memantau respons selama pengobatan aktifnya.<sup>6-10</sup> Beberapa faktor yang mempengaruhi kadar CEA pasien kanker kolorektal adalah tahapan tumor, derajatnya, fungsi hati dan letaknya.<sup>6,8</sup>

Sistem penggolongan yang digunakan adalah menurut Astler Coller yang diperkenalkan pada tahun 1954 dan diperbaiki pada tahun 1978 berdasarkan kedalaman invasi tumor, keterlibatan kelenjar getah bening dan adanya metastasis yang jauh dari tempat semula. Pada tahun 1987 *American joint committee on cancer* dan *International union against cancer* memperkenalkan sistem penggolongan TNM, yaitu daya perluasan atau ekstensi tumor (T), keterlibatan kelenjar (N) dan metastase yang jauh (M).<sup>6</sup>

Kadar CEA bertambah sesuai dengan meningkatnya tahapan kanker kolorektal. Berdasarkan telitian sebelumnya peningkatan kepekatan CEA ( $>2,5 \mu\text{g}/\text{L}$ ) adalah Dukes'A 28%, B 45%, C 75% dan D 84%, serta untuk nilai ambang dengan peningkatan kadar CEA ( $5 \mu\text{g}/\text{L}$ ) adalah Dukes'A 3%, B 25%, C 45% dan D 65%.<sup>1,6</sup>

Adenokarsinoma dapat dibagi atas tiga derajat berdasarkan tingkat sel asinar (tubular) yaitu derajat I (*well differentiated*), II (*moderately differentiated*) dan III (*poorly differentiated*). Lima belas sampai dua puluh persen adenokarsinoma kolorektal adalah derajat I (*well differentiated*), 60–70% adalah derajat II (*moderately differentiated*), sedangkan 15–20% adalah derajat III (*poorly differentiated*).<sup>1,6</sup>

Beberapa kajian memperlihatkan bahwa kanker kolorektal dengan diferensiasi baik menghasilkan kadar CEA lebih tinggi dibandingkan dengan yang berdiferensiasi buruk. Sebagai contoh dalam satu laporan kadar rerata CEA tumor diferensiasi baik, sedang dan buruk berturut-turut adalah 18,0, 5,5 dan  $2,2 \mu\text{g}/\text{L}$ .<sup>6,8,9</sup>

Hati merupakan tempat utama metabolisme CEA. Awalnya pengambilan CEA terjadi di sel *Kupffer* yang memodifikasi CEA dengan membuang sisa asam sialat, kemudian oleh parenkim hati diturunkan kinerjanya, sehingga kadar CEA tetap meningkat.<sup>8</sup>

Pasien dengan tumor kolon desenden umumnya mengalami peningkatan CEA dibandingkan dengan tumor kolon asenden. Menurut telitian Wang, dkk<sup>8</sup> dari pasien kanker kolorektal dengan nilai normal CEA  $<5 \mu\text{g}/\text{L}$  dan abnormal  $>5 \mu\text{g}/\text{L}$  didapatkan hasil bahwa kadar CEA abnormal prabedah secara bermakna berhubungan dengan letak tumor di usus besar, kedalaman invasi tumor dan status kelenjar getah bening yang terlibat.<sup>8</sup>

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui kadar CEA prabedah di pasien kanker kolorektal secara umum dan menentukan perbandingannya berdasarkan tahapan tumornya, derajat histopatologis dan letaknya. Manfaat penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan ilmiah tentang kadar CEA di pasien kanker kolorektal secara khusus dan cirinya secara umum serta membantu peklinik dalam menentukan tahapan atau rencana tindakannya dan memantau respons selama pengobatan aktifnya.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian kaji ulang. Data diperoleh dari rekam medik pasien kanker kolorektal yang dirawat di Bagian Bedah Digestif dan diperiksa di Instalasi Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

Data klinis pasien kanker kolorektal adalah semua data rekam medik yang bersangkutan yang berusia minimal 18 tahun, meliputi data pribadi, laboratorik, jenis dan penyakit histopatologisnya. Data yang diperoleh ditampilkan dalam bentuk tabel dan dianalisis tingkat kemaknaannya dengan uji Kruskal Wallis dan Mann-Whitney menggunakan program SPSS.

Berdasarkan data rekam medis masa waktu Januari 2009–Desember 2011 dari seluruh pasien yang berjumlah 75 orang didapatkan 51 pengidap kanker kolorektal dengan rentang umur antara 18 hingga 80 tahun dan direkam dalam data medis lengkap (Tabel 1).

### Tahapan tumor

Kadar CEA berbeda menurut tahapan tumor, berdasarkan hasil uji anova diperoleh nilai probabilitas sebesar 0,000. Hal ini menunjukkan ada perbedaan kadar CEA yang bermakna antara tumor tahapan II, III dan IV (Tabel 2).

Telitian ini sesuai dengan kajian sebelumnya oleh Michael<sup>6</sup> pada tahun 2001 yang menyatakan semakin tinggi tahapan tumor tertentu, maka semakin tinggi pula kadar CEA yang dihasilkan. Telitian ini dapat dilihat di grafik di bawah ini (Gambar 1).

### Derajat histopatologis tumor

Kadar CEA menurut derajat histopatologis tumor, dianalisis dengan uji Kruskal-Wallis dan diperoleh nilai  $p=0,002$ . Hal ini menunjukkan ada perbedaan bermakna kadar CEA antara tumor dan diferensiasi baik, sedang dan buruk (Tabel 3).

**Tabel 1.** Ciri sampel penelitian

Variabel		Jumlah N (51)	(%)
Jenis kelamin	Laki-laki	32	62,75
	Perempuan	19	37,25
Tahapan tumor	I	—	—
	II	25	49,02
	III	23	45,09
	IV	3	5,88
Histopatologik tumor	Baik	22	43,13
	Sedang	20	39,21
	Buruk	9	17,64
Letak tumor	Kolon desenden	30	58,82
	Kolon asenden	21	41,17

**Tabel 2.** Perbandingan kadar CEA berdasarkan tahapan tumor

Tahapan tumor	Kadar CEA ( $\mu\text{g/L}$ )		P*
	Rerata	Simpang baku (std. deviasi)	
I	—	—	
II	13,06	23,50	
III	106,52	128,36	0,000
IV	326,36	154,60	

Keterangan: \* Uji Kruskal Wallis

**Tabel 3.** Perbandingan kadar CEA berdasarkan derajat histopatologis tumor

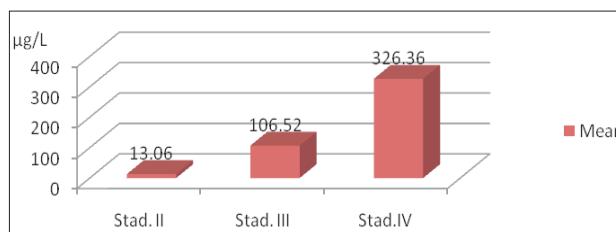
Derasat histopatologis tumor	Kadar CEA ( $\mu\text{g/L}$ )		P*
	Rerata	Simpang Baku (Std. Deviasi)	
Diferensiasi baik	120,91	130,19	
Diferensiasi sedang	42,40	116,98	0,002
Diferensiasi buruk	27,51	59,09	

Keterangan: \* Uji Kruskal Wallis

**Tabel 4.** Perbandingan kadar CEA berdasarkan letak tumor

Letak tumor	Kadar CEA ( $\mu\text{g/L}$ )		P*
	Rerata	Simpang baku (Std. Deviasi)	
Kolon desenden	82,26	141,92	0,585
Kolon asenden	61,33	84,33	

Keterangan: \* uji Mann Whitney

**Gambar 1.** Kadar CEA ( $\mu\text{g/L}$ ) berdasarkan tahapan tumor

Telitian ini sesuai dengan kajian sebelumnya oleh Michael<sup>6</sup> pada tahun 2001 yang menyimpulkan bahwa kanker kolorektal dengan diferensiasi yang baik (“well differentiated colorectal cancer”) menghasilkan lebih tinggi kadar CEA dibandingkan dengan spesimen kanker yang berdiferensiasi buruk (“poorly differentiated colorectal cancer”).

Telitian ini dapat dilihat di grafik bawah ini (Gambar 2).

### Letak tumor

Kadar CEA menurut letak tumor yang dibedakan antara kolon desenden dan asenden dianalisis berdasarkan hasil uji t diperoleh nilai probabilitas t hitung sebesar 0,274 ( $>\alpha=0,05$ ), namun data yang diperoleh tidak tersebar normal selanjutnya data di analisa dengan uji Mann-Whitney dan diperoleh nilai probabilitas sebesar 0,585. Dapat dikatakan bahwa tidak ada perbedaan bermakna secara statistik antara kadar CEA dan letak tumor (Tabel 4).

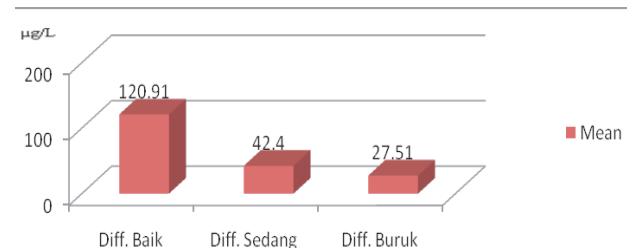
Hal ini tidak sesuai dengan telitian sebelumnya oleh Wang dkk<sup>8</sup> yang menyatakan bahwa kadar CEA abnormal prabeda secara bermakna yaitu hal yang berhubungan dengan letak tumor di usus besar. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna secara statistik terkait letak tumor, baik kolon desenden maupun yang asenden dengan kadar CEA yang dihasilkan ( $p=0,585$ ). Hal ini dapat dilihat di grafik bawah ini (Gambar 3).

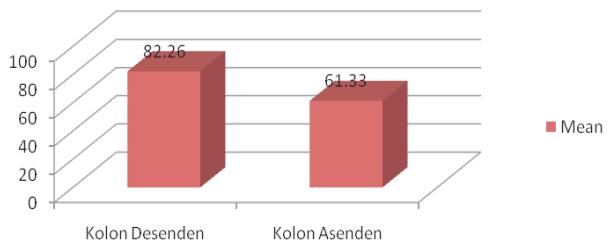
### Kadar CEA berdasarkan tahapan tumor

Telitian di atas secara statistik mempunyai hubungan yang bermakna, oleh karena diperoleh nilai  $p<0,05$  ( $p=0,000$ ).

### Kadar CEA berdasarkan derajat histopatologis tumor

Telitian yang diperoleh ialah bahwa semakin baik derajat diferensiasi tumor tertentu, maka semakin tinggi kadar CEA yang dihasilkan ( $p=0,002$ ).

**Gambar 2.** Kadar CEA ( $\mu\text{g/L}$ ) berdasarkan derajat histopatologis tumor



**Gambar 3.** Kadar CEA ( $\mu\text{g}/\text{L}$ ) berdasarkan letak tumor

### Kadar CEA berdasarkan letak tumor

Telitian yang diperoleh ialah bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna antara kadar CEA dan letak tumor.

Penelitian ini menunjukkan bahwa ada hubungan yang bermakna antara peningkatan kadar CEA prabeda berdasarkan tahapan tumor dan derajat histopatologisnya. Yaitu semakin tinggi tahapan tumor, maka semakin tinggi pula kadar CEA prabeda. *Carcinoembryonic antigen* merupakan protein yang hanya ditemukan di jaringan kanker dan embrio. Beberapa telitian menunjukkan bahwa peningkatan kadar CEA di sel tumor rerata 60 kali lipat lebih tinggi daripada sel yang tidak mengalami keganasan.<sup>5,8,10</sup>

Berdasarkan derajat histopatologis tumor, kanker kolorektal dengan diferensiasi yang baik menghasilkan kadar CEA lebih tinggi dibandingkan dengan kanker sejenis yang berdiferensiasi sedang atau buruk. Hal ini disebabkan karena secara histologi, pada penelitian ini lebih banyak ditemukan jenis adenokarsinoma dan polipoid.<sup>8</sup>

### SIMPULAN

Berdasarkan telitian ini dapat disimpulkan bahwa, ada hubungan yang bermakna antara peningkatan kadar CEA prabeda berdasarkan tahapan tumor dan derajat histopatologisnya. Peningkatan kadar CEA di sel tumor rerata 60 kali lipat lebih tinggi daripada sel yang tidak mengalami keganasan.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Syamsuhidayat R, de Jong, W, Buku Ajar Ilmu Bedah, Ed 2., Jakarta, EGC, 2006; 658.
2. Kurniawati A, Tenggara R. Pengaruh Asam Asetil Salisilat terhadap Penurunan Prevalensi Kanker Kolorektal. Cermati dunia kedokteran. Jakarta, FK UNIKA Atmajaya, 2011; 186 (38): 5.
3. Schwartz SI, Principles of Surgery, 7<sup>th</sup> Ed., New York, McGraw-Hill, 2003; 732–55.
4. Siregar Gontar A. Deteksi dini dan penatalaksanaan kanker usus besar. Medan, USU, 2008; 1–35.
5. Gershon YL et al, ASCO 2006. Update of Recommendation for the Use of Tumor Markers in Gastrointestinal Cancer. J Clin Oncol 2006; 24: 5313–27.
6. Michael JD, Carcinoembryonic Antigen as a Marker for Colorectal Cancer: Is It Clinically Useful? Clinical Chemistry 2001; 47: 624–30.
7. Andreas MK, Joseph WN, Robert WB Jr Maingot's Abdominal Operation. In: Tumors of the Colon. 11<sup>th</sup> Ed., New York, McGraw-Hill, 2007; 625–6.
8. Wang JY, et al. Prognostic Significant of Pre and Postoperative Serum Carcinoembryonic Antigen Levels in Patient with Colorectal Cancer. European Surgical Research, 2007; 39: 4.
9. Sternberg SS, et al. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, 2006; 1568–9.
10. American Joint Committee on Cancer. Colon and rectum. In: AJCC Cancer Staging Manual. 7<sup>th</sup> Ed., New York, Springer, 2010; 143–164.

# UPAYA OPTIMASI PEMBUATAN PLASMA KAYA TROMBOSIT SEBAGAI PENGOBATAN SEL PUNCA

(Optimation Attempt on Platelet Rich Plasma Preparation for Stem Cell Therapy)

Meiti Muljanti, Yetti Hernaningsih, Hans K Nugraha, Jusak Nugraha

## ABSTRACT

Stem cells have a remarkable potential to act as a self renewal in the related system. The proliferation of stem cells can be stimulated by Platelet Rich Plasma (PRP) growth factor. PRP has a potential application for aesthetics, traumatology and maxillofacial surgery. The optimisation method could be carried out by a double centrifugation, which is reliable and simple in producing an optimal PRP. The samples were obtained from healthy volunteers; 10 mL of blood was needed to produce 1 mL PRP. CBC test was then performed, in order to know the platelet count before and after double centrifugation. This method used four variations of speed and time. Four variations of speed and time were used to find the optimisation result, which yield the highest platelet count and the highest PDGF level released after platelet activation. The measurement of Platelet Derived Growth Factor (PDGF-BB) level was done using ELISA method. Twenty first samples, resulted in a variation of platelet counts, the mean was 0.89 times. About 60% of platelet counts showed a decrease with the lowest value 0.01 times and 40% of the platelet counts showed an increase with the highest value 3.94 times. The study was repeated using "I" tubes, the highest increase of platelet count and PDGF-BB level was obtained by centrifugation at 900 g, 5 minutes duration, then followed by 1500 g, for 15 minutes. In this study protocol, the production of optimal PRP was not yet found, however it provided some important information. In this case, the influence of separation process and skill was more important than the centrifugation speed. The researchers suggested that the measurement of PDGF-BB level should be done immediately after PRP harvest.

**Key words:** PRP, stem cells, PDGF-BB

## ABSTRAK

Sel punca memiliki pengaruh luar biasa sebagai sistem peremajaan internal. Proliferasi sel punca dirangsang faktor pertumbuhan yang terdapat di Platelet Rich Plasma (PRP). Pemakaian PRP digunakan untuk kecantikan, masalah traumatologi dan bedah maksilofasial. Optimasi metode pemusingan ganda dianggap dapat dipercaya dan sederhana dalam menghasilkan PRP terbaik. Sampel diperoleh dari peserta relawan yang sehat, diperlukan 10 mL darah untuk mendapatkan 1 mL PRP. Uji darah lengkap dilakukan untuk mengetahui jumlah trombosit sebelum dan setelah dua tahap pemusingan dengan empat ragaman kecepatan dan waktu. Keempat ragam waktu dan kecepatan dipakai untuk menemukan hasil optimasi, yang mendapatkan jumlah platelet tertinggi dan kadar PDGF tertinggi yang dilepaskan setelah aktivasi platelet. Pengukuran kadar Platelet Derived Growth Factor (PDGF-BB) menggunakan metode ELISA. Penelitian terhadap 21 sampel, diperoleh hasil jumlah trombosit yang beragam dengan rerata 0,89 kali. Sebanyak 60% jumlah trombosit menurun dengan nilai terendah 0,01 kali dari jumlah awal, 40% jumlah trombosit meningkat dengan nilai tertinggi 3,94 kali dari jumlah awal. Penelitian diulang menggunakan tabung "I", peningkatan jumlah trombosit dan kadar PDGF-BB paling tinggi diperoleh pada kecepatan pemusingan 900 g, 5 menit, kemudian 1500 g, 15 menit. Laporan telitian yang menyatakan hasil PRP terbaik belum berhasil dikemukakan, tetapi dapat diberikan beberapa keterangan penting. Pemisahan dan keterampilan lebih berpengaruh daripada kecepatan pemusingan. Pengukuran kadar PDGF-BB harus dilakukan segera setelah mendapatkan PRP.

**Kata kunci:** PRP, sel punca, PDGF-BB

## PENDAHULUAN

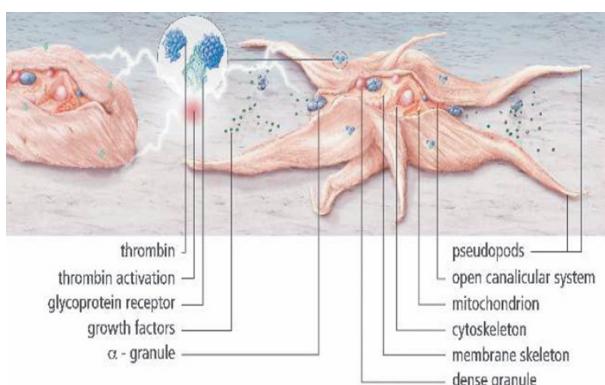
Sel punca memiliki pengaruh luar biasa, mulai awal kehidupan dan pertumbuhannya, hingga sebagai sistem perbaikan internal. Sel tersebut berproliferasi dan berdiferensiasi tanpa batasan tertentu untuk kemudian menjadi sel lain selama kehidupan.

Trombosit mengandung granula alfa ( $\alpha$ ), yang didalamnya terdapat banyak faktor pertumbuhan dan protein lain yang dapat memanggil dan merangsang

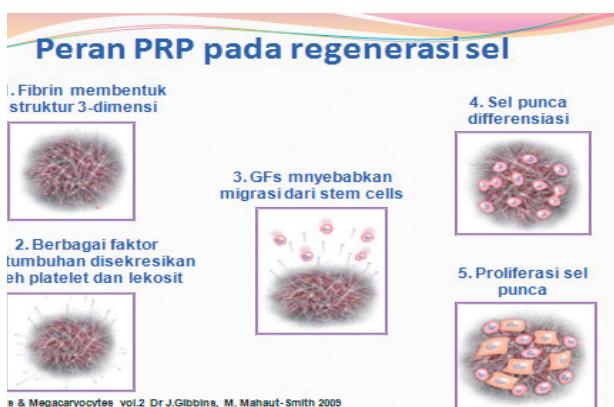
sel punca ke tempat terjadinya aktivasi trombosit berada dan melakukan regenerasi di sana. Aplikasi PRP untuk memanggil dan merangsang sel punca ini telah digunakan untuk pengobatan bidang kecantikan, traumatologi dan bedah maksilofasial. PRP dapat mempercepat penyembuhan luka, menurunkan infeksi, nyeri dan perdarahan pascabedah, juga memberi hasil bermakna pada pengobatan pengencangan wajah (*face lift*) dan cangkok kulit (*skin graft*).<sup>1-6</sup> Bakuan

pembuatan PRP sendiri dari berbagai kepustakaan berbeda-beda baik kecepatan pemusingan maupun metode pemisahannya.

Trombosit merupakan fragmen sitoplasma megakariosit, berdiameter antara 1–4  $\mu\text{m}$  yang dibentuk di sumsum tulang. Trombosit tidak memiliki nukleus, tetapi memiliki organel seperti: mitokondria, mikrotubuli dan granula ( $\alpha$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ). Granula  $\alpha$  memiliki lebih dari 30 protein bioaktif yang berperan dalam penghentian perdarahan dan perbaikan jaringan. Jumlah normal trombosit adalah antara 150.000–300.000/ $\mu\text{L}$ . PRP merupakan trombosit terpekatkan, kaya akan tujuh (7) protein faktor pertumbuhan yaitu: 3 isomer Platelet Derived Growth Factor (PDGF $\alpha\alpha$ , PDGF $\beta\beta$ , PDGF $\alpha\beta$ ), 2 isomer Transforming Growth Factors- $\beta$  (TGF $\beta_1$  dan TGF $\beta_2$ ), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) serta Epithelial Growth Factor (EGF). Perbedaan aturan kerja pembuatan PRP menyebabkan ketidaksamaan jumlah dan pengaruh biologis trombosit. Menurut Marx<sup>7</sup> trombosit yang rusak atau dianggap nonviable, tidak akan mengeluarkan faktor pertumbuhan bioaktif, sehingga PRP yang dihasilkan mengecewakan. PRP untuk penerapan pengobatan diperlukan



**Gambar 1.** “resting platelet” dan “activated platelet”, granula  $\alpha$  berisi faktor pertumbuhan.<sup>5</sup>



**Gambar 2.** Peran PRP pada regenerasi sel.<sup>11</sup>

sekitar 1.000.000 trombosit/ $\mu\text{L}$ . Bila darah utuh berisi  $200.000 \pm 75.000/\mu\text{L}$ , maka PRP untuk penerapan pengobatan harus memiliki persentase kenaikan rerata sekitar 400% dari jumlah trombosit awal.<sup>7–10</sup> Peran PRP pada regenerasi sel, dilukiskan pada Gambar 2.

Metode pemusingan tunggal telah dibuktikan oleh Kurita *et al*<sup>12</sup> yaitu dapat menghasilkan PRP, tetapi tidak akan membuat yang sebenarnya (“sejati”). Dengan cara ini terbentuk tiga lapisan berdasarkan kepadatan komponen darah, lapisan terbawah terdiri dari eritrosit (berat jenis=1,09), yang tengah lapisan (buffy coat) yang tersusun dari trombosit dan leukosit (berat jenis=1,06) sedangkan yang atas dari plasma (berat jenis=1,03) merupakan campuran PRP dan Platelet Poor Plasma (PPP), sehingga menghasilkan trombosit yang berkadar rendah. Saat ini di pasaran sudah tersedia peralatan untuk membuat PRP. Metode pemusingan ganda tetap lebih banyak dipakai untuk pembuatan PRP, karena dianggap dapat dipercaya dan relatif sederhana dalam menghasilkan PRP yang bermutu, sehingga merupakan yang terbaik dan layak untuk pengobatan. Di samping jumlah pemusingan, peningkatan gaya gravitasi (g) dapat meningkatkan jumlah trombosit, tetapi mengaktifasi trombosit secara dini. Trombosit juga dapat diaktifasi secara dini oleh penghisapan dengan pipet dan pemakaian antikoagulan yang penggunaannya berlebihan.<sup>7,12–17</sup> Tujuan penelitian ini dengan 2 tahap pemusingan, diharapkan menghasilkan PRP optimal dengan peningkatan jumlah trombosit dan kadar PDGF-BB yang tinggi untuk penerapan pengobatan sel punca.

## METODE

Penelitian ini merupakan kajian percobaan laboratoris dilaksanakan di Laboratorium Patologi Klinik, Departemen/Instalasi Patologi Klinik, FK Unair/RSUD Dr. Soetomo, Surabaya.

Sampel yang akan digunakan berasal dari peserta penelitian sehat, sebanyak 21 sampel yang diperoleh dari 12 orang. Besar sampel pada penelitian ini menggunakan 4 (empat) perlakuan, dengan perhitungan sebagai berikut<sup>18</sup>

$$\begin{aligned} P(n-1) &\geq 15 \\ 4(n-1) &\geq 15 \\ n &\geq 5 \end{aligned}$$

p: Jumlah perlakuan

Tiga orang diantaranya diambil darah sebanyak 20 mL dan dikerjakan pada 4 ragaman kecepatan pemusingan, sedangkan 8 orang lainnya diambil

darah masing-masing 5 mL untuk satu macam kecepatan pemusingan. Satu orang diambil sebanyak 10 mL untuk dikerjakan dengan metode tabung "I". Untuk mendapatkan PRP sebanyak 1 mL dibutuhkan sampel darah dengan antikoagulan sitrat dengan perbandingan darah: antikoagulan adalah 9:1.<sup>9,19,20</sup>

Pemeriksaan darah lengkap dengan *hematology analyzer cell dyne ruby* untuk mengetahui jumlah trombosit sebelum dan setelah pemusingan ganda. Aturan kerja kecepatan dan waktu pemusingan memiliki ruang jarak yang lebar dan beragam. Yaitu pemusingan pertama antara 72–1400 g dengan waktu 4–15 menit, sedangkan yang kedua antara 400–2500 g lama waktu 6–15 menit, dilakukan dalam keadaan suhu ruang. Penelitian ini dilakukan dalam empat ragaman kecepatan dan waktu.<sup>8,17,20–22</sup>

Pengukuran kadar faktor pertumbuhan dilakukan terhadap supernatan yang diperoleh dari PRP setelah diaktivasi dengan kalsium glukonas 10% diinkubasi selama satu (1) jam pada suhu ruang sampai kemudian menjadi gel setelah dipusingkan dengan putaran 3000 g selama 10 menit. Supernatan yang diperoleh segera disimpan pada suhu –20°C yang akan bertahan selama enam (6) bulan. Pada penelitian ini diukur kadar *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF-BB) menggunakan metode *Enzyme Linked ImmunoSorbant Assay* (ELISA) (*Human PDGF-BB Platinum, REF. BMS2071, Lot 69093001*). Ragaman kadar PDGF-BB yang diperoleh dari PRP, menurut Eppley<sup>9</sup> adalah  $(17 \pm 8) \times 10^3$  pg/mL, sedangkan menurut Weibrich<sup>19</sup> adalah  $(10 \pm 8) \times 10^3$  pg/mL.<sup>3,9,19,23</sup>

Aturan kerja metode memusingkan ganda meliputi tahap kesatu (1) putaran cepat (*hard spin*) untuk memisahkan eritrosit dari plasma yang berisi trombosit, leukosit serta faktor pembekuan, tahap kedua (2) putaran lambat (*soft spin*) untuk memisahkan trombosit, leukosit dan sedikit sisa eritrosit dari plasma.<sup>17</sup> Setelah melalui dua (2) tahapan pemusingan ini diharapkan dapat menghasilkan PRP dengan jumlah terbaik untuk menerapkan pengobatan. Trombosit mengandung granula α yang melepaskan faktor pertumbuhan, antara lain PDGF-BB. Sekresi faktor pertumbuhan memerlukan aktivator, antara lain kalsium glukonas.<sup>9</sup> PDGF-BB yang disekresi merupakan salah satu faktor pertumbuhan yang baik untuk pembaharuan sel termasuk yang di kulit.<sup>3</sup>

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan di 21 sampel dengan empat ragaman kecepatan dan waktu pemusingan, hasil jumlah trombosit yang diperoleh beragam dengan rerata 0,89 kali. Cara kesatu (I), yaitu pemusingan 600 g, selama lima (5) menit dan dilanjutkan yang berikutnya 2000 g, selama enam (6) menit. Dari lima (5) sampel tiga (3) di antaranya mengalami penurunan jumlah trombosit, sehingga rerata peningkatan adalah 0,916 kali, artinya rerata trombosit menurun dibandingkan dengan sebelum dipusingkan. Cara kedua (II) yaitu pemusingan 900 g, selama lima (5) menit dan dilanjutkan 1500 g, 15 menit. Sebanyak empat (4) sampel mengalami penurunan jumlah trombosit, sehingga rerata peningkatan jumlahnya hanya 0,288 kali artinya banyaknya menurun tajam. Di kelompok ini, empat (4) sampel mengalami penurunan hingga di bawah 30.000/μL dari jumlah awal 200.000/μL. Cara ketiga (III) yaitu pemusingan 1200 g, selama lima (5) menit dan 2000 g, selama enam (6) menit. Seperti halnya kelompok pertama (I) dan kedua (II), di kelompok ini rerata peningkatan jumlah trombosit 0,802 kali. Di kelompok ini, tiga (3) sampel di antaranya mengalami penurunan jumlah trombosit tetapi, tidak serendah kelompok kedua (II). Satu-satunya rerata peningkatan jumlah trombosit di atas satu (1) kali adalah kelompok keempat (IV) yaitu pemusingan 1300 g, selama lima (5) menit dan 2300 g, selama tujuh (7) menit (lihat Tabel 1). Lima (5) sampel dari kelompok ini, tiga (3) di antaranya mengalami kenaikan jumlah trombosit bahkan satu (1) sampel meningkat hingga empat (4) kali (400%).<sup>7</sup>

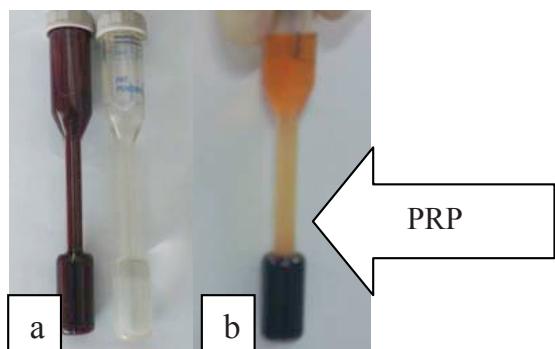
Sebanyak 60% jumlah trombosit menurun dengan nilai terendah 0,01 kali dari jumlah trombosit awal, 40% jumlah trombosit meningkat dengan nilai tertinggi 3,94 kali dari jumlah trombosit awal. Semua sampel diukur kadar PDGF-BB dan hasilnya beragam antara 131,6–3560 pg/mL. Di tabel 1, ditunjukkan bahwa kadar PDGF-BB tidak sebanding dengan peningkatan jumlah trombosit. Rerata peningkatan trombosit terendah (0,288 kali) ternyata kadar PDGF-BBnya tertinggi (2098,72 pg/mL), sedangkan rerata trombosit tertinggi (1,572 kali) dengan kecepatan pemusingan 1300 g, selama lima (5) menit dengan pusingan 2300 g. Selanjutnya selama tujuh (7) menit, kadar PDGF-

**Tabel 1.** Rerata jumlah trombosit setelah pembuatan PRP metode memusingkan ganda dan kadar PDGF-BB

Pemusingan ke I		Pemusingan ke II		Rerata Peningkatan Trombosit (kali)	Rerata Kadar PDGF-BB (pg/mL)
Kecepatan (g)	Waktu (menit)	Kecepatan (g)	Waktu (menit)		
600	5	2000	6	0,916	1753,18
900	5	1500	15	0,288	2098,72
1200	5	2000	6	0,802	1533,06
1300	5	2300	7	1,572	1085,1

BBnya terendah ( $1085,1 \text{ pg/mL}$ ). Penelitian ini juga memisahkan PRP menggunakan tabung khusus berbentuk huruf "I" yang mampu memisahkannya dari komponen lainnya di kolom tertentu (lihat Gambar 3). Hasil PRP sebelum pemusingan  $204.000/\mu\text{L}$ , setelah dipusingkan  $900 \text{ g}$ , selama lima (5) menit dan yang  $1500 \text{ g}$ , selama 15 menit menghasilkan trombosit  $2.107.000/\mu\text{L}$  dengan kadar PDGF-BB  $4647 \text{ pg/mL}$  yaitu merupakan peningkatan jumlah trombosit paling tinggi (10,3 kali) untuk kadar yang sama.

Penerapan pengobatan sel punca: Trombosit mengandung granula  $\alpha$  yang melepaskan faktor pertumbuhan antara lain PDGF-BB. Sekresi faktor pertumbuhan memerlukan aktivator, antara lain kalsium glukonas.<sup>9</sup> PDGF-BB yang disekreasi merupakan salah satu faktor pertumbuhan yang baik untuk pembaharuan sel termasuk yang di kulit.<sup>3</sup> Penelitian dilanjutkan dengan penerapan pada seorang peserta telitian dengan cara mengoleskan PRP di kulit wajah, dengan harapan dapat terjadi pembaharuan sel kulit wajah (Gambar 4).



**Gambar 3.** a) Darah dalam tabung "I" sebelum pemusingan  
b) PRP terlihat jelas di bagian tabung yang menyempit



**Gambar 4.** a) Sebelum penerapan PRP (4 April 2012).  
b) dua (2) minggu setelah penerapan PRP sebagai pengobatan dengan sel punca (21 April 2012)

Di wajah seorang peserta telitian tampak perubahan struktur kulit daerah pipi, dahi dan dagu yang menjadi lebih rata, halus dan kencang. Garis kerut di sekitar hidung, bawah mata dan bibir terlihat berkurang.

Pada penelitian ini jumlah trombosit ada yang mengalami peningkatan, tetapi kondisi ini masih jauh dari tujuan yang diharapkan untuk penerapan pengobatan yaitu 400% atau  $1.000.000$  trombosit/ $\mu\text{L}$ .<sup>7</sup> Metode memusingkan ganda menghasilkan peningkatan yang tidak menetap, artinya ada yang meningkatkan jumlah trombosit, tetapi ada yang menurun. Hal ini antara lain disebabkan karena faktor keterampilan teknisi, terutama dalam pemisahan setelah pemusingan. Pengambilan *buffy coat* dan seluruh plasma dengan pipet pasteur usai pemusingan. Tahap pertama (1) cukup sulit untuk teknisi yang belum berpengalaman. *Buffy coat* yang sebenarnya terdapat banyak trombosit, tetapi hanya terambil sebagian dan berakibat tidak terambil maksimal bahkan mungkin hanya sedikit. Pemisahan trombosit tahap kedua (2) antara PPP (supernatan atas) dan PRP (1 mL supernatan bawah) juga memerlukan keterampilan tersendiri. Faktor keterampilan pemisahan ini, menjadi penyebab jumlah trombosit turun dari nilai awal dan peningkatan hingga 400% atau  $1.000.000$  trombosit/ $\mu\text{L}$  tidak tercapai.<sup>7</sup> Dari segi alat seperti pemusingan dan ketepatan ukuran kecepatan telah sesuai dan dalam kondisi baik.

Faktor keterampilan yang kurang dalam teknik pemisahan ini juga didukung oleh hasil yang memuaskan ketika dicoba mendapatkan PRP dengan tabung khusus yang mampu memisahkan PRP dari komponen lainnya di kolom tertentu tetapi harganya mahal. Walaupun hal tersebut memberikan hasil peningkatan 10,3 kali (1033%) (trombosit awal  $204.000/\mu\text{L}$ , setelah pemusingan dengan tabung "I" yang berkecepatan  $900 \text{ g}$ , selama lima (5) menit dan  $1500 \text{ g}$  dan 15 menit yang memberikan hasil  $2.107.000/\mu\text{L}$ ).

Dalam kondisi normal, kadar PDGF-BB setelah aktivasi trombosit seharusnya berhubungan linear dengan jumlah trombosit. Semakin banyak jumlah trombosit yang teraktivasi, semakin banyak granula  $\alpha$  yang mensekresi PDGF-BB. Namun, pada penelitian ini terdapat ragaman hasil PDGF-BB berdasarkan jumlah trombosit. Beberapa di antaranya ada trombosit yang jumlahnya mencapai ratusan ribu/ $\mu\text{L}$ , tetapi kadar PDGF-BBnya hanya ratusan pg/mL. Sebaliknya terdapat jumlah trombosit yang hanya mencapai ribuan/ $\mu\text{L}$ , tetapi kadar PDGF-BBnya mencapai ribuan pg/mL. Pada penelitian ini kadar PDGF-BB diperiksa dalam waktu yang bersamaan, sedangkan pada tahap pemusingan trombosit tidak dalam waktu bersamaan. Sampel untuk pemeriksaan PDGF-BB dikumpulkan

antara Januari 2012 sampai Maret 2012 (3 bulan) dan disimpan pada suhu  $-20^{\circ}\text{C}$ . Sampel untuk pemeriksaan PDGF-BB tidak berubah pada suhu penyimpanan  $-20^{\circ}\text{C}$  selama enam (6) bulan.<sup>23</sup> Penyimpanan sampel dilakukan setelah tahap penambahan kalsium glukonat untuk aktivasi trombosit dan dipusingkan, selanjutnya supernatan diambil dengan harapan banyak mengandung PDGF-BB hasil lepasan granula  $\alpha$  trombosit yang telah teraktivasi. Kadar rendah PDGF-BB diperoleh dari sampel yang disimpan lama, sedangkan yang didapatkan relatif baru menghasilkan kadar PDGF-BB lebih tinggi. Hal ini memberitahukan bahwa pemeriksaan PRP yang segera, akan memberikan hasil yang lebih baik. Diperkirakan PDGF-BB selama penyimpanannya mengalami kerusakan.

Hasil PDGF-BB tertinggi adalah 3560 pg/mL, menurut telitian Weibrich<sup>19</sup> nilai rentang kadar PDGF-BB PRP berkisar antara 2.000–18.000 pg/mL. Pada penelitian ini terdapat lima (5) sampel yang berkadar di rentang tersebut, sedangkan kadar PDGF-BB PRP hasil pusingan menggunakan tabung "I" dan selanjutnya segera diperiksa PDGF-BB adalah 4647 pg/mL.

## SIMPULAN DAN SARAN

Penelitian ini menggunakan 21 sampel dengan hasil yang masih relatif kasar, karena itu perlu dikaji lebih lanjut menggunakan jumlah yang lebih banyak dengan selang ragaman kenaikan kecepatan dan waktu pemusingan yang lebih sempit. Walaupun pada penelitian ini aturan kerja atau protokol untuk menghasilkan PRP yang terbaik belum bisa diformulasikan, tetapi didapatkan hasil yang menunjukkan kemampuan peningkatan trombosit dan peningkatan PDGF-BB yang bermakna, serta pengamatan yang penting, yaitu proses dan cara memisahkan dan keterampilan lebih berpengaruh daripada kecepatan pemusingan. Diperlukan teknisi terlatih pada tahap pemisahan PRP setelah pemusingan. Di kajian ini ternyata tabung khusus "I" memberikan hasil yang lebih baik daripada bentuk yang lain. Pengukuran PDGF-BB disarankan dilakukan dalam waktu cepat setelah mendapatkan hasil PRP, untuk memperoleh hasil yang terbaik.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Smith RG, Gassman CJ, and Campbell MS. Platelet Rich Plasma: Properties and Clinical Applications, *The Journal of Lancaster General Hospital*. 2007; 2 (2): 73–77.
2. Borrione P, Gianfrancesco AD, Pereira MT, Pigozzi F. Platelet-rich plasma in muscle healing. *Am J Phys Med Rehabil*. 2010; 89 (10): 854–61.
3. Eppley BL, Pietrzak WS, Blanton M. Platelet-Rich Plasma: A Review of Biology and Applications in Plastic Surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2006; 118 (6): 147e–15.
4. Steenvoorde P van Doorn LP, Naves C, Oskam J. Use of autologous platelet-rich fibrin on hard-to-heal wounds. *Journal of Wound Care*. 2008; 17 (2): 60–63.
5. Tamimi FM, Montalvo S, Tresguerres I, Blanco Jerez L. A comparative study of 2 methods for obtaining platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007; 65 (6): 1084–1093.
6. Yu W, Wang J, Yin J. Platelet-Rich Plasma: A Promising Product for Treatment of Peripheral Nerve Regeneration after Nerve Injury. *Int J*. 2011; 121 (4): 176–80.
7. Marx RE. Platelet-Rich Plasma: Evidence to Support Its Use. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004; 62 (4): 489–96.
8. Guyton AC, Hall JE. Guyton and Hall Buku Ajar Fisiologi kedokteran. Edisi 11, Jakarta, EGC. 2008; 480–492.
9. Eppley BL, Woodell JE, Higgins J. Platelet Quantification and Growth Factor Analysis from Platelet Rich Plasma Implications for Wound Healing. *Plast Reconstr Surg*. 2004; 114 (6): 1502–8.
10. Sipe JB, Waits CA, Skikne B, et al. The presence of bone morphogenetic proteins (BMPs) in megakaryocytes and platelets. Presented at the 24<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, 2002; 17 (1): 20–24.
11. J. Gibbins, M. Mahaut-Smith. The role of PRP in cell regeneration. *Platelets & Megacaryocytes* 2009; 2: 452–6.
12. Castillo TN, Pouliot MA, Kim HJ, Dragoo JL. Comparison of Growth Factor and Platelet Concentration from Commercial Platelet-Rich Plasma Separation Systems. *Am J Sports Med*. 2011; 39 (2): 266–271.
13. Kurita M, Aiba-Kojima E, Shigeura T, et al. Differential effects of three preparations of human serum on expansion of various types of human cells. *Plast Reconstr Surg*. 2008; 122 (2): 438–448.
14. Man D, Plosker H, Winland-Brown JE. The use of autologous platelet-rich plasma (platelet gel) and autologous platelet-poor plasma (fibrin glue) in cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2001; 107 (1): 229–237.
15. Woodell-May JE, Ridderman DN, Swift MJ, Higgins J. Producing accurate platelet counts for platelet rich plasma: Validation of a hematology analyzer and preparation techniques for counting. *Journal of Craniofacial Surgery*, 2005; 16 (5): 749–756.
16. Efeoglu C, Akcay YD, Erturk S. A modified method for preparing platelet-rich plasma: an experimental study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004; 62 (1): 1403–07.
17. Nagata MJH, Messora MR, Furlaneto FAC, et al. Effectiveness of Two Methods for Preparation of Autologous Platelet-Rich Plasma: An Experimental Study in Rabbits. *Eur J Dent*. 2010; 4 (1): 395–401.
18. Sudigdo Sastroasmoro, Sofyan Ismael, Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis, Jakarta, PT Gramedia Pustaka, 1995: 50–56.
19. Weibrich G, Kleis WK, Hafner G, Hitzler WE. Growth factor levels in platelet-rich plasma and correlations with donor age, sex and platelet count. *J of Maxillo-Facial Surgery*, 2002; 30 (2): 97–102.
20. Gonshor A. Technique for producing platelet-rich plasma and platelet concentrate: Background and process. *Int. J. Periodontics Restorative Dent*. 2002; 22 (6): 547–57.
21. Welsh WJ. Autologous platelet gel: Clinical function and usage in plastic surgery. *Cosmetic Derm*. 2000; 1 (1): 13.
22. Jo CH, Roh YH, Kim JE, Shin S, Yoon KS, Noh JH. Optimizing Platelet-Rich Plasma Gel Formation by Varying Time and Gravitational Forces During Centrifugation. *J Oral Implantol*. 2011; 10 (1563): 10–11.
23. Manual Quantikine Human PDGF-BB Immunoassay, R&D Systems Inc, 2011; 2–14.

# HUBUNGAN OKSIDA NITRAT DAN NILAI HISTOPATOLOGIS PADA ENDOTOKSEMIA

(Correlation Between Nitric Oxide Levels and Histopathology Scores During Endotoxemia)

Sotianingsih<sup>1</sup>, Suharyo<sup>2</sup>, Lisyani S<sup>3</sup>, Guntur HA<sup>4</sup>

## ABSTRACT

Lipopolsaccharide (LPS) is an endotoxin from the outer membrane of Gram-negative bacteria, which has an important role in the occurrence of sepsis. Exposure to LPS will stimulate increase of nitric oxide (NO). Nitric oxide is a bioregulator of apoptosis and has some sepsis prognostic role of apoptosis regulators within the gastrointestinal cells. The objective of the study is to know if endotoxemia induces an increase in NO levels and histopathology scores as well as the existing relationship between them. This study is an observational intervention. The subjects were 48 male mice Balb/C, divided into 2 groups. The samples consisted of 24 tail as control group (group A) and 24 as treatment group (group B). The A group as well as the B group is divided into 4 subgroups according to the time of termination. The levels of NO were examined by Griess method. Histopathology score was examined by HE and read as a score of 0–5. There was a statistically significant difference between the mean NO in the treatment group with the control group at the termination of the group of 12h ( $p=0.009$ ), 24h ( $p=0.015$ ), 36h ( $p=0.014$ ), 48h ( $p=0.002$ ) and the whole group ( $p=0.0001$ ), as well as between the mean histopathology score at the termination time of 12 h ( $p=0.0001$ ), 24h ( $p=0.0001$ ), 36h ( $p=0.0001$ ), 48h ( $p=0.0465$ ) and the whole group ( $p=0.0001$ ). Increase in NO and histopathology scores in all groups of mice ( $r=0.527$ ) showed a statistically significant correlation. NO levels and histopathology scores are increased during endotoxemia and thus have a significant correlation.

**Key words:** Nitric oxide, lipopolysaccharide, endotoxemia

## ABSTRAK

Lipopolisakarida (LPS) terdapat pada membran luar bakteri Gram negatif yang memiliki peran penting terjadinya sepsis. Pajanan LPS akan mendorong peningkatan Nitric Oxide (NO). Oksida nitrat adalah bioregulator apoptosis dan peran terkait perjalanan penyakit di pengaturnya, dalam sel pencernaan. Kajian ini bertujuan untuk mengetahui agar dapat menjelaskan endotoksemia yang diimbangi peningkatan kadar NO dan nilai histopatologis serta hubungan yang ada di antaranya. Penelitian ini merupakan intervensi observasional. Subjek 48 ekor mencit Balb/C jantan, dibagi menjadi dua (2) kelompok, yaitu 24 ekor kelompok pembanding (kelompok A), dan 24 ekor kelompok perlakuan (kelompok B). Kelompok dibagi menjadi empat (4) subkelompok sesuai dengan waktu terminasi. Kadar NO diperiksa dengan metode *Gries*, nilai histopatologi diperiksa dengan pewarnaan HE dan dibaca dengan nilai 0–5. Hasil amatan menunjukkan ada perbedaan statistik yang bermakna antara NO kelompok perlakuan dan kelompok pembanding pada terminasi jam ke-12 ( $p=0.009$ ), 24 ( $p=0.015$ ), 36 ( $p=0.014$ ), 48 ( $p=0.002$ ) dan seluruhnya ( $p=0.0001$ ), serta antara rerata nilai histopatologis pada terminasi jam ke-12 ( $p=0.0001$ ), 24 ( $p=0.0001$ ), 36 ( $p=0.0001$ ), 48 ( $p=0.0465$ ) dan seluruh kelompok ( $p=0.0001$ ). Peningkatan NO dan nilai histopatologis di semua kelompok mencit ( $r=0.527$ ) ada hubungan yang bermakna secara statistik. Didasari penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa kadar NO dan nilai histopatologis akan meningkat selama endotoksemia dan memiliki hubungan yang bermakna.

**Kata kunci:** Oksida nitrat, lipopolisakarida, endotoksemia

## PENDAHULUAN

Lipopolisakarida (LPS) merupakan toksin di dalam membran luar bakteri Gram negatif yang memiliki peran penting terjadinya sepsis. LPS masuk ke dalam tubuh akan menyebabkan aktivasi kaskade perantara proinflamasi tertentu dan pencegahannya.<sup>1,2</sup> Pajanan LPS akan merangsang peningkatan Nitric Oxide (NO)<sup>3</sup>, yang dihasilkan dari endotel.<sup>4</sup> Oksida nitrat merupakan

bioregulator apoptosis. Hasilan NO akan berpengaruh dalam mengatur kondisi apoptosis yang berperan pada pembentukan penyakit.<sup>5</sup> Kejadian apoptosis saluran cerna akan menentukan pemulihan dari sepsis.<sup>6,7</sup> Proses apoptosis dapat terjadi melalui jalur, yang kejadiannya di mitokondria akan mengakibatkan pelepasan sitokrom c yang kemudian membentuk kompleks *apoptosome* di sitosol. Apoptosis saluran cerna ditandai dengan kejadian perubahan mukosa

<sup>1</sup> Instalasi laboratorium Patologi Klinik RSUD Raden Mattaher, Jambi. E-mail: sotianingsih@yahoo.com

<sup>2</sup> Guru Besar Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran/Kesehatan Program Pascasarjana Undip Semarang

<sup>3</sup> Guru Besar Bagian Patologi Klinik Undip Semarang

<sup>4</sup> Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam UNS Surakarta

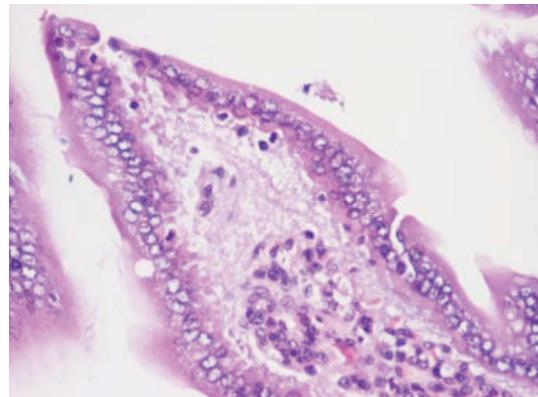
berupa hilangnya *villi* mukosa,<sup>8</sup> deskuamasi epitel, lamina propria terlepas, pendarahan dan ulserasi.<sup>9</sup> Pada penelitian ini diajukan permasalahan apakah kondisi endotoksemia menyebabkan kenaikan kadar NO dan nilai gambaran histopatologis sel saluran cerna terdapat hubungan di antaranya? Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui dan menjelaskan bahwa pada kondisi endotoksemia terjadi kenaikan kadar NO dan nilai gambaran histopatologis sel saluran cerna serta ada hubungan di antaranya. Telitian ini diharapkan dapat memberikan dasar untuk penelitian lebih lanjut tentang jalur apoptosis yang terjadi di kondisi endotoksemia, sehingga dapat dicari cara menanganinya yang tepat.

## METODE

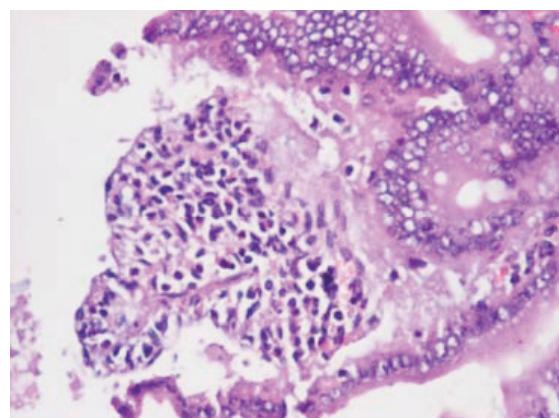
Bahan yang digunakan ialah LPS *Escherichia coli* 0127: B8 L3129 (*Sigma, St Louis, MO*), reagensia NO metode *Griess* dan pewarnaan HE. Penelitian ini bersifat intervensi observasional. Subjek adalah 48 ekor mencit Balb/c jantan dengan berat badan antara 25–35 gram, diperoleh dari LPPT UGM Unit IV. Subjek dibagi menjadi dua (2) kelompok. Sampel terdiri dari 24 ekor kelompok pembanding (kelompok A) disuntik 250 µL larutan garam steril dalam intra peritoneal, 24 ekor kelompok perlakuan (kelompok B) disuntik dengan 0,1 mg LPS (*Sigma*) dalam 250 µL larutan yang sama. Kelompok A dibagi menjadi empat (4) subkelompok sesuai jam terminasi, yaitu pada jam ke-12, 24, 36 dan 48,<sup>10</sup> demikian juga yang dilakukan di kelompok B. Semua mencit diambil sampel darahnya dari plexus periorbital sebanyak 1 cc dan diperiksa kadar NO dengan metode *Griess*. Pemeriksaan histopatologis diambil jaringan saluran cerna setelah subjek diterminasi dengan cara dislokasi leher. Jaringan diberi warna HE dan dibaca oleh dua (2) pembaca dengan nilai antara 0–5.<sup>11</sup> Pemeriksaan histopatologis dengan pengecatan HE: nilai 0= tidak ada kerusakan mukosa, 1= terdapat kerusakan epitel di ujung *villi*, 2= kerusakan epitel meluas hingga di luar ujung *villi* tanpa terjadinya perpendekan *villi*, 3= kerusakan sub jumlah keseluruhan *villi*, 4= kehancuran jumlah keseluruhan *villous* dengan kerusakan kripta ringan sampai sedang, 5= kehancuran jumlah keseluruhan *villi* dan kerusakan kripta parah (lihat Gambar 1–4). Analisis dilakukan setelah uji kesesuaian antar dua (2) pembaca dan diambil reratanya.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

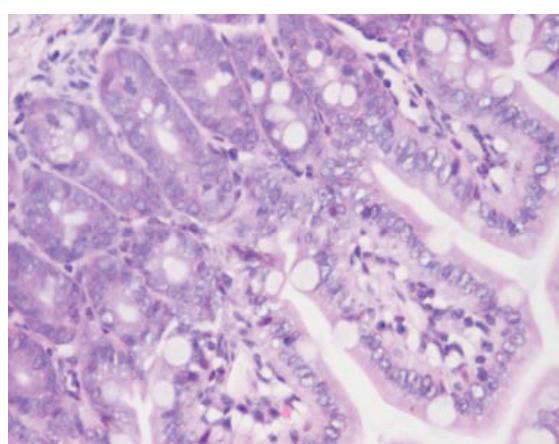
Pada pengamatan terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik antara rerata NO kelompok



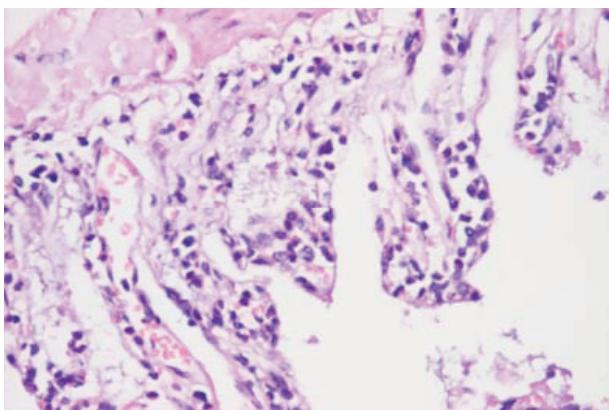
**Gambar 1.** Pengecatan Hematoksin dengan nilai 2. Apoptosis terjadi di sel epitel permukaan mukosa saluran cerna yang mengalami pengikisan ringan. Terjadi sembab *villi*, dengan sebuahan ringan leukosit pmn dan limfosit.



**Gambar 2.** Pengecatan Hematoksin dengan nilai 3. Tampak sel saluran cerna sembab, *villi* memendek, dengan deskuamasi atau kerusakan atap mukosa *villi*. Sebuahan sel radang (+)



**Gambar 3.** Pengecatan HE dengan nilai 4. Tunika serosa menipis sampai menghilang. Terjadi kerusakan di *villi* saluran cerna, kenyataan semua epitel pelapis *villi* menghilang. *Villi* memendek dan tidak tampak potongannya melintang. Tampak sebuahan sel radang (+)



**Gambar 4.** Pengecatan HE di kelompok pembanding. Villi masih utuh dengan beberapa sel Goblet, tunika serosa dan muskularis tampak utuh

perlakuan dengan yang pembanding di kelompok pembatasan jam ke-12 ( $p=0,009$ ), 24 ( $p=0,015$ ), 36 ( $p=0,014$ ), 48 ( $p=0,002$ ) dan seluruh kelompok ( $p=0,0001$ ) (lihat Tabel 1); juga antara rerata angka gambaran histopatologis kelompok perlakuan dengan yang pembanding di terminasi jam ke-12 ( $p=0,0001$ ), 24 ( $p=0,0001$ ), 36 ( $p=0,0001$ ), 48 ( $p=0,465$ ) dan seluruh kelompok ( $p=0,0001$ ) (lihat Tabel 2).

Di kelompok perlakuan rerata NO dan nilai histopatologis reratanya lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok pembanding (lihat Tabel 1 dan 2).

Nilai gambaran histopatologis subkelompok terminasi jam ke-48 tidak berbeda daripada antara kelompok perlakuan dan yang pembanding ( $p=0,465$ ). Peningkatan NO dan gambaran histopatologis di seluruh kelompok mencit ( $r=0,527$ ) terdapat hubungan yang bermakna secara statistik.

Peningkatan oksida nitrat dan nilai gambaran histopatologis apoptosis sel saluran cerna terjadi dalam kondisi endotoksemia. Peningkatan NO yang disebabkan reaksi inflamasi akibat pajanan LPS akan mempengaruhi pengembangan buluh darah (vasodilatasi) dan merupakan sebab utama terjadinya renjatan dalam kondisi endotoksemia.

Pada jam ke-48 tidak ditemukan perbedaan nilai gambaran histopatologis karena hal tersebut di kelompok perlakuan mengalami penurunan, sehingga tidak berbeda dengan yang pembanding. Terdapat kenasaban antara NO dan nilai gambaran histopatologis yang berarti peningkatan NO merupakan bioregulator apoptosis, sehingga terjadi peningkatan gambarannya di sel saluran cerna.

## SIMPULAN DAN SARAN

Dalam kondisi endotoksemia akan terjadi peningkatan kadar NO dan kenaikan angka gambaran histopatologis sel saluran cerna pada jam ke-12, 24 dan 36, yang masing-masing mempunyai kenasaban.

**Tabel 1.** Uji beda rerata NO antara kelompok perlakuan dan yang pembanding

	Kelompok LPS ( $\mu\text{mol/liter}$ )				Kelompok larutan garam ( $\mu\text{mol/liter}$ )				<b>P</b>
	Rerata ± SB (SD)	Median	Min	Max	Rerata ± SB (SD)	Median	Min	Max	
NO_1	176,185±49,40	206,81	110,80	210,10	107,92±47,92	87,21	76,33	203,11	0,009 <sup>a</sup>
NO_2	174,39±46,36	200,45	107,51	210,10	88,43±42,02	90,28	34,48	148,95	0,015 <sup>a</sup>
NO_3	123,58±43,30	118,18	76,33	171,52	60,48±17,99	63,41	36,59	80,84	0,014 <sup>b</sup>
NO_4	123,28±28,08	119,41	95,04	174,9	79,14±16,21	83,52	47,20	93,15	0,002 <sup>a</sup>
NO	149,35±47,72	135,21	76,33	210,10	83,99±36,27	82,28	34,48	203,11	0,0001 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> uji nontolok ukur/Mann Whitney

<sup>b</sup> uji tolok ukur/uji t

**Tabel 2.** Uji beda rerata angka gambaran histopatologi antara kelompok perlakuan dan pembanding

	Kelompok LPS ( $\mu\text{mol/liter}$ )				Kelompok larutan garam ( $\mu\text{mol/liter}$ )				<b>P</b>
	Rerata ± SB (SD)	Median	Min	Max	Rerata ± SB (SD)	Median	Min	Max	
HE_1	3,30±0,18	3,30	3,10	3,50	0,37±0,16	0,35	0,20	0,60	0,0001 <sup>b</sup>
HE_2	2,22±0,15	2,26	2,00	2,40	0,50±0,15	0,50	0,30	0,70	0,0001 <sup>b</sup>
HE_3	1,42±0,15	1,45	1,20	1,60	0,52±0,12	0,50	0,40	0,70	0,0001 <sup>b</sup>
HE_4	0,52±0,19	0,45	0,30	0,80	0,43±0,191	0,40	0,20	0,70	0,465 <sup>b</sup>
HE	1,86±1,06	1,80	0,303	3,50	0,45±0,6	0,40	0,20	0,70	0,0001 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> uji nontolok ukur/Mann Whitney

<sup>b</sup> uji tolok ukur/uji t

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. Guntur HA. Perkembangan Imunopatobiogenesis pada SIRS dan Sepsis. Dalam: SIRS, Sepsis dan Syok Septik (Imunologi, Diagnosis, Penatalaksanaan). 1<sup>st</sup> Ed., Surakarta, Sebelas Maret University Press, 2006; 37–48.
2. Rudiger A, Stotz M, Singer M. Cellular Processes in Sepsis (Peer Reviewed Article). *Swiss Med Wklt*, 2008; 138 (43–4): 629–34.
3. Reade A, Stotz M. of Mice and Men (and Rats): Implications of Species and Stimulus Differences for the Interpretation of Studies of Nitric Oxide in Sepsis. *BJA*, 2003; 90 (2) editorial I: 115–8.
4. Salvemini D, Korbut R, Anggard E, Vane J. Immediate Release of a Nitric Oxide-Like Factor from Bovine Aortic Endothelial Cells by Escherichia coli Lipopolysaccharide. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990; 87: 2593–7.
5. Chung H, Pae H, Choi B, Billiar TK, Kim Y. Nitric Oxide as a Bioregulator of Apoptosis (Breakthroughs and Views). *Biochem Biophys Res Commun*. 2001; 282: 1075–9.
6. Husain KD and Coopersmith CM. Role of Intestinal Epithelial Apoptosis in Survival. *Curr Opin Crit Care*. 2003; 9 (2): 159–63.
7. Messaris E, Kekis P, Memos N, et al. Sepsis: Prognostic Role of Apoptosis Regulators in Gastrointestinal Cells. *World J Surg*. 2007; 31 (4): 787–94.
8. Hall PA, Coates PJ, Ansari B, Hopwood D. Regulation of Cell Number in the Mammalian Gastrointestinal Tract: the Importance of Apoptosis. *JCS*. 1994; 107: 3569–77.
9. Jiang LY, Zhang M, Zhou TE, Yang ZF, Wen LQ, Chang JX. Changes of the Immunological Barrier of Intestinal Mucosa in Rats with Sepsis. *World J Emerg Med*. 2010; 1 (2): 138–43.
10. Sotianingsih, Suharyo, Lisyani S, Guntur HA. Gambaran Klinis Sepsis dan Kadar Nitric Oxide pada Mencit yang Diimbas dengan LPS. *IJCP*. 2013; 19 (2): 65–8.
11. Chae S, Eckmann L, Miyamoto Y, Pothoulalou Ch, Karin M, Kagnoff MF. Epithelial Cell IκB-Kinase β Has an Important Protective Role in Clostridium Difficile Toxin a-Induced Mucosal Injury. *J Immunol*. 2006; 177: 1214–20.

# KADAR INTERLEUKIN-8 KANKER PAYUDARA

(*Interleukin-8 Levels in Breast Cancer*)

Juranah<sup>1</sup>, Yuyun Widaningsih<sup>1</sup>, William Hamdani<sup>2</sup>, Ruland DN Pakasi<sup>1</sup>, Uleng Bahrur<sup>1</sup>

## ABSTRACT

*Metastasis is the major cause of increased morbidity and mortality in breast cancer. Interleukin-8 has a contribution in the spread of the tumour cells. This study was aimed to know IL-8 levels in patients with metastatic and non metastatic breast cancer by analyzing. A cross sectional study was performed at the Dr. Wahidin Sudirohusodo, Ibnu Sina and Labuang Baji hospitals during September to December 2011. Laboratory examinations were done in the Research Centre of the Medical Faculty, University of Hasanuddin. Fifty-six (56) subjects with breast cancer were examined. The results showed that the levels of IL-8 in metastatic and non metastatic breast cancer were 13.73 pg/mL and 10.48 pg/mL respectively. Mann-Whitney test showed no significant difference of IL-8 level between them, ( $p=0.09$ ). When the subjects were divided into early and advance stages, the mean levels of IL-8 were 8.035 pg/mL and 12.052 pg/mL, respectively, showing a significant difference by Mann-Whitney test ( $p=0.009$ ). Based on this research, the level of IL-8 can be considered as a marker in predicting the prognosis of breast cancer. A further research in cohort studies which specific metastasis crawl method is advised by the researchers, these are suggested to allow the determination of the risk factors.*

**Key words:** *Interleukin-8 level, breast cancer, metastasis*

## ABSTRAK

Metastasis merupakan sebab utama peningkatan angka kesakitan dan kematian pada kanker payudara. Interleukin-8 (IL-8) memiliki andil dalam proses penyebaran sel tumor. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis kadar IL-8 pada pasien kanker payudara metastasis dan nonmetastasis. Penelitian potong silang dilakukan di RS Dr. Wahidin Sudirohusoda, RS Ibnu Sina dan RS Labuang Baji masa waktu September 2011 sampai Januari 2012. Pengukuran kadar IL-8 dilakukan di unit penelitian FK Universitas Hasanuddin. Hasil penelitian terhadap 56 sampel menunjukkan rerata kadar IL-8 pada kanker payudara metastasis 13,73 pg/mL dan pada kanker payudara nonmetastasis 10,49 pg/mL, uji Mann-Whitney menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna kadar IL-8 di antara keduanya ( $p=0,09$ ). Berdasarkan tahapan dini dan lanjut didapatkan rerata kadar IL-8 masing-masing 8,035 pg/mL dan 12,052 pg/mL, uji Mann-Whitney menunjukkan perbedaan bermakna di antara keduanya ( $p=0,009$ ). Berdasarkan penelitian ini, kadar IL-8 dapat memberikan gambaran mengenai ramalan perjalanan penyakit kanker payudara berdasarkan tahapan. Disarankan penelitian lebih lanjut dengan penjaringan metastasis yang lebih khusus untuk memperkuat hasil penelitian ini. Sedangkan untuk menentukan faktor kebahayaan disarankan penelitian kohor.

**Kata kunci:** Kadar interleukin-8, kanker payudara, metastasis

## PENDAHULUAN

Kanker payudara adalah kondisi tertentu yang merupakan sekelompok sel tidak normal di payudara yang terus bertumbuh dan berubah menjadi ganas yang pada akhirnya sel ini membentuk benjolan di payudara.<sup>1</sup> Beberapa faktor yang erat hubungannya dengan kanker payudara adalah yang terkait: keluarga, diet, hormon, suku bangsa dan penyinaran.<sup>2</sup>

Organisasi Kesehatan Dunia menyatakan bahwa lima besar kanker di dunia adalah kanker: paru-paru, payudara, usus besar dan lambung serta hati. Sementara data di periksaan penyakit di Indonesia menyatakan bahwa urutan lima besar kanker adalah: leher rahim, payudara, kelenjar getah bening, kulit

dan nasofaring.<sup>1</sup> Kanker payudara dengan metastasis adalah tahapan tertentu di kanker payudara. Dalam hal ini sel kanker melepaskan diri dari tumor primer di payudara kemudian menyebar ke organ lain dan terus berkembang.<sup>2</sup>

Beberapa telitian menunjukkan bahwa antara 5–10% kanker payudara dihubungkan dengan perpindahan dua gen, yaitu BRCA1 dan BRCA2 yang berfungsi mencegah pertumbuhan sel yang abnormal.

Penggolongan tahapan klinis<sup>3</sup> sebagai berikut Tahap 0: Tis N0 M0; Tahap 1: T1 N0 M0; Tahap IIA: T0 N1 M0, T1 N1 M0, T2 N0 M0; Tahap IIB: T2 N1 M0, T3 N0 M0; Tahap IIIA: T0 N2 M0, T1 N2 M0, T2 N2 M0, T3 N1-2 M0; Tahap IIIB: T4 N0 M0, T4 N1 M0,

<sup>1</sup> Bagian Ilmu Patologi Klinik, Universitas Hasanuddin Makassar/BLU RS dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. E-mail: juranah.dr@gmail.com

<sup>2</sup> Bagian Ilmu Bedah, subdivisi onkologi. Universitas Hasanuddin Makassar

T4 N2 M0; Tahap IIIC: T1-4 N3 M0; Tahap IV: T1-4 N1-3 M1.

Berdasarkan ramalan perjalanan penyakit dan penanganan kanker payudara, tahapan kanker payudara di pasien selanjutnya dapat dibagi menjadi: tahap dini (I, IIA, IIB) dan lanjut (yaitu III dan IV). Tahap lanjut dibagi menjadi lanjut lokal (IIIA, IIIB, IIIC) dan metastasis (IV). Penatalaksanaan kanker payudara tahap dini adalah pengobatan bedah yang bertujuan penyembuhan. Penatalaksanaan kanker payudara tahap lanjut dan lokal juga bersifat penyembuhan dan yang lanjut metastasis adalah jenis pengobatan bersifat mengurangi berat penyakit yang bertujuan meningkatkan mutu ketahanan hidup pasien kanker payudara. Kemoterapi merupakan pemberian obat awal pilihan di pasien kanker payudara pada tahap lanjut.<sup>4</sup>

Interleukin 8 yang berasal dari tumor memberi pengaruh yang mendalam di lingkungan mikro tumor. Semua sel kanker mengekspresikan reseptor IL-8, yaitu CXCR1 dan CXCR2.<sup>5</sup> Ekspresinya yang meningkat diatur dalam sel oleh sitokin proinflamasi keganasan IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  dan TNF $\alpha$ .<sup>6</sup> Sekresi IL-8 oleh sel tumor dapat meningkatkan proliferasi dan kelangsungan hidup sel kanker melalui jalur tanda autokrin dan dapat mengaktifkan sel endotel pembuluh darah tumor untuk mempromosikan angiogenesis dan menyebabkan infiltrasi neutrofil kemotaktik ke dalam lokasi tumor. Interleukin 8 juga menyebabkan makrofag terkait tumor untuk mengeluarkan faktor pertumbuhan agar laju proliferasi sel dan invasi sel kanker di lokasi tumor lebih meningkat.<sup>7</sup>

Beberapa telitian menunjukkan ada peningkatan IL-8 di pasien kanker payudara,<sup>5,8</sup> serta meningkat di mereka yang telah mengalami metastasis ke tulang, sehingga dianggap sangat berperan pada metastasis tersebut.<sup>9</sup>

## METODE

Penelitian dilakukan secara potong silang, dengan mengambil sampel di Poliklinik dan Ruang Perawatan Bedah Onkologi RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, RS Ibnu Sina dan RS Labuang Baji mulai bulan September 2011 sampai Januari 2012 dan di Unit Penelitian FK UNHAS Makassar untuk pemeriksanya. Uji IL8 dengan *Human Kit IL-8 ELISA abcam* berdasarkan asas uji sandwich ELISA.

Patokan sampel pasien kanker payudara yang metastasis adalah yang sudah bermetastasis ke organ berdasarkan foto dada dan atau USG hati dan atau *bone scan*. Pasien kanker payudara nonmetastasis adalah yang tanpa metastasis berdasarkan foto dada dan atau USG hati dan atau *bone scan* dan atau disertai pembesaran kelenjar getah bening terkait

area payudara. Kanker payudara tahap lanjut adalah kanker yang diidap pasien terdiri dari tahapan: III A, III B, III C dan IV. Kanker payudara tahap dini adalah kanker yang diidap pasien terdiri atas tahapan: I, II A, II B. Besar sampel ditentukan berdasarkan rumus besarnya, sehingga diperoleh minimal sebanyak 56 sampel. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov* untuk menentukan sebarannya dan uji *Mann-Whitney* untuk membandingkan kadar IL8 di kanker payudara berdasarkan: status metastasis dan tahapan, serta penetapan nilai *cut off* yang dilakukan dengan menggunakan kurva ROC, selanjutnya hasil disajikan dalam bentuk tabel.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian dilakukan selama masa waktu September 2011 sampai Januari 2012, diperoleh 56 subjek penelitian kelompok kanker payudara, yang terdiri dari 44 orang kelompok nonmetastasis dan 12 yang metastasis. Rentang umur di kelompok kanker payudara berkisar antara 30–70 tahun. Berdasarkan diagnosis histopatologis ditemukan *adenocarcinoma* sebanyak 22 orang (39,3%). Berdasarkan tahapan ditemukan 12 orang (21,4%) yang dini, sebanyak 32 orang (57,1%) yang lanjut lokal dan 12 orang (21,4%) yang lanjut metastasis (lihat Tabel 1).

Kanker payudara merupakan penyebab kematian akibat kanker tertinggi di perempuan, yaitu sekitar 19% dan lebih dari 50% pasien ditemukan dalam tahapan lanjut.<sup>1</sup> Umur tertinggi pasien berkisar antara umur 40–50 tahun.<sup>10</sup> Umur tertinggi pasien kanker payudara yang diperiksa pada penelitian ini berkisar antara 41–50 tahun sebanyak 26 sampel (46%), terdiri dari: empat yang metastasis, 22 yang bukan dan yang tahapan lanjut sebanyak 78,5%. Kebahayaan kejadian kanker payudara bertambah sebanding dengan peningkatan umur yang seiring kenaikan tertinggi sebelum menopause. Hubungan ini diduga karena pengaruh pajanan terkait hormon yang lama dan faktor kebahayaan lain yang memerlukan waktu lama untuk dapat mengimbang agar kanker terjadi.<sup>10</sup> Kadar IL-8 berdasarkan umur memperlihatkan nilai yang tinggi pada rentang umur antara 30–40 tahun, baik di kanker payudara metastasis maupun nonmetastasis. Hasil ini dapat menggambarkan bahwa kanker payudara yang terjadi pada usia yang lebih muda, memiliki kecenderungan berkembang lebih kuat dibandingkan pada usia yang lebih tua.<sup>11</sup> Kemungkinan hal ini disebabkan pada usia muda reseptor estrogen biasanya negatif.

Rerata kadar IL-8 di kanker payudara berdasarkan status metastasis ditemukan lebih tinggi. Pada penelitian ini analisis kadar IL-8 antara kanker

**Tabel 1.** Ciri subjek penelitian berdasarkan umur, diagnosis histopatologis dan tahapan terkait

Variabel	Metastasis (n=12)		Nonmetastasis (n=4(n=4))		Jumlah keseluruhan (n=56)	
<b>Umur (tahun)</b>	N	%	N	%	N	%
30–40	5	41,7	14	31,8	19	33,9
41–50	4	33,3	22	50	26	46,42
51–60	1	8,3	5	11,36	6	10,7
61–70	2	16,7	3	6,81	5	8,9
<b>Diagnosis</b>						
Adenocarcinoma	2	16,7	20	45,45	22	39,3
Invasif ductal	5	41,7	15	34,09	20	35,7
Kanker payudara	5	41,7	9	20,45	14	25
Tahapan						
Dini			12	27,27	12	21,4
Lanjut lokal			32	72,72	32	57,1
Lanjut metastasis	12	100			12	21,4

Keterangan: n = Jumlah sampel

payudara metastasis dan yang bukan menunjukkan hasil yang tidak bermakna (lihat Tabel 2). Hal tersebut berbeda dengan telitian yang dilakukan oleh Ahmed dkk<sup>12</sup> yang menemukan ada perbedaan bermakna antara kanker payudara metastasis dan yang bukan.<sup>12</sup> Perbedaan hasil tersebut mungkin disebabkan karena jumlah sampel yang tidak homogen, sebaran sampel yang tidak normal, atau kemungkinan juga saat sel melepaskan diri dari tumor primer dan menginvasi ke pembuluh darah dan kelenjar getah bening terdekat IL-8 tetap dihasilkan oleh sel tersebut untuk memudahkan angiogenesis. Dengan demikian, sel tumor tersebut dapat menginvasi ke kelenjar getah bening,<sup>13</sup> akan tetapi keberadaan pembesaran kelenjar lokal masih merupakan tahap nonmetastasis. Ketidakbermaknaan ini juga mungkin disebabkan karena pendekripsi keberadaan metastasis dilakukan dengan metode yang kekhasan dan kepekaannya rendah.

Deteksi ada metastasis di paru dilakukan dengan menggunakan foto dada, sedangkan hasilnya hanya dapat melihat gumpalan tumor dengan ukuran lebih dari satu (1) cm, sehingga bentuknya yang berukuran kurang dari itu belum terdeteksi secara cermat.<sup>14</sup> Deteksi ada metastasis di hati menggunakan USG perut menurut telitian oleh Quaia dkk<sup>15</sup> menunjukkan kepekaan 56,3% dan kekhasannya 63%.<sup>15</sup>

Hasil analisis kadar IL-8 pada kanker payudara menurut tahapannya di pasien kanker payudara tahap dini dan lanjut dengan uji statistik, diperoleh nilai  $p=0,009$ . Hal ini berarti terdapat perbedaan bermakna antara kadar IL-8 stadium dini dan yang lanjut (lihat Tabel 2). Telitian yang dilakukan oleh Benoy dkk<sup>5</sup> juga menemukan hubungan yang bermakna antara kanker payudara tahapan dini dan lanjut.<sup>5</sup> Hal ini dapat diterangkan bahwa di tahapan lanjut, IL-8 dihasilkan dalam kadar yang lebih tinggi untuk membantu

**Tabel 2.** Kadar IL-8 berdasarkan status metastasis, kelompok umur dan tahapannya

$\Sigma$ sampel) (n=56)	Kadar IL-8 (pg/mL)			P(*)
	min	Max	Rerata ± SD	
Kanker payudara				
Metastasis	12	7,99	30,21	13,74±8,25
Nonmetastasis	44	7,4	37,59	10,49±5,80
Kelompok umur (tahun)				
Metastasis				
30–40	5	7,99	30,2	16,42±10,8
41–50	4	8,04	12,24	9,68±1,79
51–60	1		27,98	
61–70	2	7,99	8,09	8,01±0,035
Nonmetastasis				
30–40	14	7,43	37,59	13,20±9,49
41–50	22	7,34	12,45	8,1±1,58
51–60	5	8	16,09	12,72±3,52
61–70	3	7,58	8,13	8±0,33
Tahapan				
Dini	12	7,34	8,78	8,03±0,50
Lanjut	44	7,43	37,59	12,05±7,11

(\*) uji Mann-Whitney

**Tabel 3.** Kepekaan dan kekhasan kadar IL-8 di kanker payudara di berbagai *cut off point*

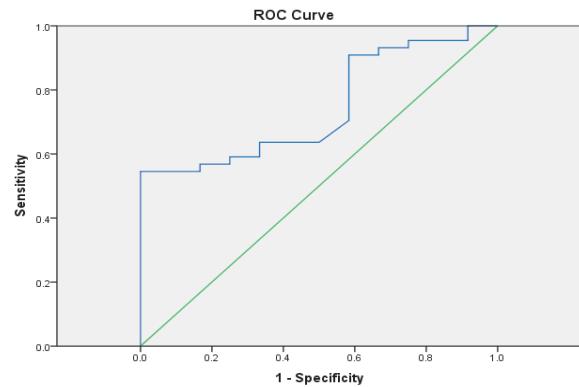
Cut off point IL-8 (pg/mL)	Tahapan		Kepekaan %	Kekhasan %
	Lanjut	Dini		
8,33	Tinggi	26	4	59
	Rendah	18	8	67
8,4	Tinggi	26	3	59
	Rendah	18	9	75
8,53	Tinggi	25	3	56
	Rendah	17	9	75

angiogenesis dan secara langsung berperan dalam metastatis kanker payudara dengan membantu penggerakan sel tumor dan dengan mengimbas invasi sel kanker.<sup>6</sup> Interleukin-8 sebagai salah satu sitokin yang berperan dalam angiogenesis dilepaskan oleh sel kanker dan mengaktifkan sel endotel pembuluh darah tumor untuk melakukan angiogenesis. Sel tumor yang terlepas dari kanker primer menginviasi jaringan sehat di sekitarnya, masuk ke dalam kelenjar getah bening dan sistem edaran darah, kemudian mensekresi enzim proteolitik yang menyebabkan sel dapat menginfiltasi ke pembuluh darah dan kemudian sel kanker membentuk tumor sekunder di tempat baru dengan berproliferasi dan mengimbas neoangiogenesis untuk memastikan vaskularisasi yang cukup.<sup>5,7,13</sup>

Interleukin-8 juga mengimbas *Tumor-Assosiated Macrophages* (TAM) dan mensekresi faktor pertumbuhan sel, kemudian IL-8 bersama faktor pertumbuhan berperan dalam pemindahan sel kanker dan pertumbuhan sel tersebut di tempat penyebarannya.<sup>7</sup>

Penentuan *cut off point* kadar IL-8 di tahapan kanker payudara telitian menunjukkan bahwa di pasien kanker payudara tahap dini masih terdapat kadar IL-8 yang tinggi, sehingga dilakukan pengujian untuk menentukan nilai *cut off point* yang sebenarnya. Tujuan penentuan nilai *cut off point* pada penelitian ini untuk mengetahui gambaran kadar IL-8 yang sebenarnya, tetapi belum dapat dijadikan acuan (lihat Gambar 1).

Penentuan nilai *cut off point* kadar IL-8 yang sesuai dilakukan dengan mencari kadarnya mulai dari yang sebanyak 8,33 pg/mL, 8,40 pg/mL dan 8,53 pg/mL. Masing-masing kadar  $\geq 8,33$  pg/mL,  $\geq 8,40$  pg/mL dan  $\geq 8,53$  pg/mL sebagai nilai tinggi dan kadar  $< 8,33$  pg/mL,  $< 8,40$  pg/mL dan  $< 8,53$  pg/mL sebagai nilai rendah. Kadar terbaik adalah IL-8 8,40 pg/mL, nilai ini merupakan nilai terbagus untuk membedakan antara kanker payudara tahap lanjut dan dini dengan nilai *Area Under Curve* (AUC) 0,75 (selang kepercayaan 95% 0,61- 0,88) (lihat Tabel 3). Penentuan nilai *cut off point* pada penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran kadar IL-8 yang menjadi batasan kanker



**Gambar 1.** Kurva ROC kadar IL-8 antara tahapan lanjut dan dini.

payudara tahap dini dan lanjut pada penelitian ini. Dengan demikian hal tersebut belum dapat digunakan sebagai acuan, karena jumlah sampel yang kurang untuk menentukan nilai *cut off point* yang terbaik. Keterbatasan penelitian ini adalah jumlah sampel yang tidak homogen dan penyebarannya tidak normal serta sampel kanker payudara dengan ulkus tidak dikeluarkan. Penyaringan keberadaan metastasis kanker masih kurang khas, sehingga mikrometastasis belum dapat terdeteksi.

## SIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan telitian ini, dapat disimpulkan antara kanker payudara metastasis dan tidak, tidak ada perbedaan bermakna kadar IL-8-nya, walaupun rerata kadarnya lebih tinggi di kanker yang disebut pertama. Antara kanker payudara tahap lanjut dan yang dini terdapat perbedaan bermakna kadar IL-8-nya. Dalam hal ini rerata kadar IL-8 lebih tinggi di tahap lanjut. Kadar IL-8 dapat menggambarkan perjalanan penyakit kanker payudara berdasarkan tahapannya. Para peneliti kajian ini menyarankan perlu ada penelitian lebih lanjut dengan metode penjaringan metastasis kanker yang lebih khas seperti CT-Scan dan MRI untuk memperkuat telitian ini. Diperlukan penentuan nilai *cut off point* dengan jumlah sampel yang lebih

besar. Untuk menentukan nilai ramalan perjalanan penyakit disarankan penelitian memakai kelompok pilihan khusus.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Subarkah A. Kanker Payudara. [www.klinikindonesia.com](http://www.klinikindonesia.com) (diakses 12 april 2011).
2. Komen SG. Facts For Life Metastatic Breast Cancer. [www.komen.org](http://www.komen.org) (diakses 12 april 2011).
3. Desen W, Japaries W. Tumor Daerah Toraks dalam Buku Ajar Onkologi Klinik. Ed 2., Jakarta, Balai Penerbit FKUI, 2011; 366–383.
4. Hunt KK, Rob GGL, Strom EA, Ueno NT, Buzdar AU, Freedman, RS. Breast Cancer. 2<sup>nd</sup> Ed., Philadelphia, Springer, 2008; 1–18.
5. Benoy IH, Salgado R, Dam PV. Increased Serum Interleukin-8 in Patients with early and metastatic Breast Cancer Correlates with Early Dissemination and Survival. *Clin Cancer Res*, 2004; 10: 7157–7162.
6. Baruch AB. Breast Cancer Progression: A “ Vicious cycle” of Pro - Malignancy Activities is mediated by Inflammatory Cells, Chemokines and Cytokines In Cancer Growth and Progression. series Ed., the Netherlands, Springer, 2005; 189–217.
7. Waugh JJ, Wilson C. The Interleukin-8 Pathway in Cancer. *Clin Cancer res*, 2008; 14 (21) November 1: 6735–41.
8. Lyon DE, McLain NL. Cytokine Comparisons Between Women With Breast Cancer and Women With a Negative Breast Biopsy: *Nurs Res*. 2008; 57(1): 51–58.
9. Prosnitz LR, Iglehart JD, Winer, EO. In: Rubin P and Williams JP editors. Clinical Breast Cancer. In: Oncology A Multidisciplinary Approach for Physicians and Students. 8<sup>th</sup> Ed., Philadelphia, Saunders Company, 2001; 724–748.
10. Azamris. Analisis Faktor Risiko pada Pasien Kanker Payudara di Rumah Sakit Dr. M. Djamil Padang. Padang, Cermil Dunia Kedokteran, 2006; 152: 53–56.
11. Rasjidi I. Kanker Payudara dalam 100 Question & Answer Kanker pada Wanita. Jakarta, Elex Media Komputindo, 2010; 17–55
12. Achmed OI, Adel AM, Diab DR, Gobran NS. Prognostic value of serum levels of interleukin-6 and interleukin-8 in metastatic breast cancer patients: *Egypt J Immunol*, 2006; 13 (2): 61–68.
13. Kresno SB. Angiogenesis dan Metastasis dalam Ilmu Dasar Onkologi, Ed kedua., Jakarta, Badan Penerbit FKUI, 2011; 220–230.
14. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Kanker paru pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia, Jakarta, Balai Pustaka, 2006; 2–7.
15. Quaia E, D'Onofrio M, Palumbo A, Rossi S, Bruni S, Cova M. Comparison of Contrast-enhanced Ultrasonography versus baseline ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in metastatic disease of the liver. In: Diagnostic performance and confidance. *Eur Radiol*. 2006; 7(16): 1599–609.

# PROTEIN TERKAIT APOPTOSIS PADA LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT

(*Apoptosis Related Protein in Acute Lymphoblastic Leukemia*)

Syahrul Chilmi<sup>1</sup>, Ingga Gebyarani<sup>2</sup>, Laurentia Ima Monica<sup>2</sup>, Japendi Rizall Pavliando<sup>2</sup>, Susanto Nugroho<sup>2</sup>, Edi Widjajanto<sup>1</sup>

## ABSTRACT

Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is a type of leukemia that is often found in children with a variety of molecular patomechanisms. The process of apoptosis is one that plays an important role in ALL patomechanism and it is influenced by a variety of proteins that are pro-apoptotic and antiapoptotic. This study was conducted to determine the role of these pro- and antiapoptosis proteins ratios in the apoptotic susceptibility of primary culture cells ALL measured by Annexin V, propidium iodide and mitotracker RedCMOS. FACS Calibur Flowcytometry was used to determine the immunophenotype and the expression of various proapoptotic proteins such as caspase-3, Bax, p53 and antiapoptotic proteins such as survivin, Bcl-2 and MDM2. The same method was also used to measure apoptosis markers such as annexin-v, propidium iodide and mitotracker RedCMOS. As for determining the role of various proteins to apoptosis, the researchers analyzed the comparative figures of the intensity of expression of each protein and compared with the percentage of cells undergoing apoptosis. On the four (4) primary ALL cells cultured isolates, the researchers obtain the intensity of expression: Bax/Bcl-2, p53/MDM2 different, whereas the comparative figures of caspase-3/survivin was relatively same. Based on this research, it can be concluded, that the vulnerability of apoptosis in vitro correlates strongly to influence the results of several apoptotic proteins such as survivin/caspase-3, bax/bcl-2 and p53/MDM2. Comparative figures of p53/MDM2 is the most influential factor on apoptosis resistance in ALL children compared with other relevant proteins.

**Key words:** ALL, proapoptotic proteins, antiapoptotic proteins

## ABSTRAK

Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) merupakan salah satu jenis leukemia yang sering dijumpai di anak-anak dengan berbagai patomekanisme molekul yang dapat berbeda satu dengan yang lain. Proses apoptosis merupakan salah satu yang berperan penting di patomekanisme dan hal ini dipengaruhi oleh berbagai protein yang bersifat proapoptosis maupun antiapoptosis. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui peran protein pro- dan antiapoptosis tersebut terhadap kerentanan apoptosis di sel kultur primer ALL yang diukur menggunakan annexin v, propidium iodide dan mitotracker RedCMOS. Untuk menentukan imunofenotipe dan ekspresi berbagai protein proapoptosis seperti, kaspase-3, Bax, p53 dan protein antiapoptosis seperti: survivin, Bcl-2 dan MDM2 dengan digunakan flositometri FACS Calibur. Metode yang sama juga digunakan untuk mengukur petanda apoptosis seperti: annexin-v, propidium iodide, serta mitotracker RedCMOS. Sedangkan untuk menentukan peranan berbagai protein tersebut terhadap apoptosis, para peneliti menganalisis angka banding intensitas ekspresi setiap protein tersebut dan membandingkannya dengan persentase sel yang mengalami apoptosis. Dari empat (4) isolat sel kultur primer ALL, para peneliti mendapatkan intensitas ekspresi: Bax/Bcl-2, p53/MDM2 yang berbeda, sedangkan angka banding kaspase-3/survivin yang relatif sama. Didasari telitian ini, dapat disimpulkan, bahwa kerentanan apoptosis dalam kondisi *in vitro* berhubungan kuat dengan pengaruh hasilan beberapa protein apoptosis seperti: kaspase-3/survivin, bax/bcl-2 dan p53/MDM2. Angka banding p53/MDM2 merupakan faktor yang paling berpengaruh terhadap resistensi apoptosis di LLA anak dibandingkan dengan protein yang bersangkutan lainnya.

**Kata kunci:** LLA, protein proapoptosis, protein antiapoptosis

## PENDAHULUAN

Leukemia Limfoblastik Akut (LAA) merupakan keganasan klon sumsum tulang yang terjadi di prekursor seri limfoid (limfoblast) dan berakibat pertumbuhan sel hematopoietik yang normal di sumsum tulang terhambat. Leukemia limfoblastik terjadi karena ada perkembangan yang berhenti (*arrest of development*) seri limfoid pada tahap awalnya

(limfoblast), hal ini disebabkan karena ekspresi gen tertentu yang abnormal sebagai akibat translokasi kromosom.<sup>1</sup> Saat ini, hanya sekitar 20–30% dari pasien LAA dewasa mengalami remisi komplit dengan aturan kemoterapi baku. Sedangkan untuk anak, sebanyak 30% mengalami kegagalan pengobatan yang menggunakan aturan baku seperti: glukokortikoid, L-asparaginase, *anthracycline* dan *thiopurine*.<sup>2</sup> Pada setiap tahap pengobatan yang menggunakan

<sup>1</sup> Laboratorium Patologi Klinik FK Universitas Brawijaya/RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang. E-mail: stilerus26@gmail.com

<sup>2</sup> Laboratorium Ilmu Kesehatan Anak FK Universitas Brawijaya/RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang

gabungan agen kemoterapi dan kortikosteroid masih menunjukkan kemungkinan kekambuhan yang tinggi. Untuk menurunkan kebahayaan kekambuhan, peningkatan dosis terbukti mampu menurunkan persentasenya. Namun, hal tersebut akan menyebabkan peningkatan kebahayaan dampak samping. Kegagalan pengobatan terjadi karena pasien tidak berespons terhadap agen kemoterapi yang diberikan.<sup>2</sup> Apoptosis merupakan kejadian fisiologis, tempat sel berperan secara aktif dalam proses kehancuran di dalam dirinya sendiri.<sup>3</sup> Apoptosis berperan penting untuk berbagai penyakit, terutama yang terkait keganasan. Protein yang telah terbukti berperan dalam proses apoptosis antara lain: p53, MDM2, Bax, Bcl-2, survivin dan kaspase-3. Setiap molekul tersebut ada yang berperan memicu kematian sel dan ada juga berperan sebaliknya untuk menekan jalannya apoptosis.<sup>4</sup>

P53 merupakan sebuah protein proapoptosis yang bekerja sebagai penekan tumor dengan cara mendorong sel untuk mengalami kematiannya. Keberadaan molekul p53 penting bagi sel kanker, karena yang bersangkutan berfungsi menekan proliferasi sel dan memicu kematiannya.<sup>5</sup> Sedangkan MDM2 adalah protein yang berperan kuat menekan ekspresi p53 dengan cara bekerja sebagai ligase ubiquitin E3 dan mengenali domain transaktivasi gugus N molekul p53 dan menghambat aktivasi transkripsi p53.<sup>5</sup>

Apoptosis dini dapat ditandai dengan ekspresi *phosphatidyl serine* pada bagian luar membran sel tanpa adanya kerusakan membran inti atau fragmentasi DNA. Ekspresi *phosphatidyl serine* sendiri dapat dideteksi menggunakan petanda *annexin v*, sedangkan kerusakan membran inti sel dapat ditandai dengan masuknya *propidium iodide* kedalam inti sel.<sup>6</sup> Apoptosis juga dapat terjadi melalui jalur intrinsik dengan mekanisme depolarisasi membran mitokondria, dimana kondisi tersebut dapat dikenali menggunakan petanda *Mitotracker RedCMOS*.<sup>6</sup>

Beberapa penelitian melaporkan adanya ketidakteraturan protein proapoptosis seperti Bax yang merupakan homolog antagonis protein antiapoptosis Bcl-2. Angka banding Bax/Bcl-2 merupakan salah satu faktor penting dalam menentukan resistensi atau kepekaan sel leukemia terhadap pengobatan.<sup>6</sup> Sementara peran angka banding protein lain seperti kaspase3/survivin, dan p53/MDM2 masih belum diteliti, terutama jika dibandingkan dengan petanda apoptosis dini seperti *annexin v*, *propidium iodide* dan depolarisasi membran mitokondria yang dapat menggambarkan apoptosis jalur intrinsik.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan angka banding protein proapoptosis dan antiapoptosis tersebut terhadap apoptosis *in vitro*

pada sel kultur primer ALL yang diukur menggunakan *annexin v*, *propidium iodide* dan *mitotracker RedCMOS*.

## METODE

Diagnosis LLA ditetapkan berdasarkan hasil menilai darah tepi dan sumsum tulang pasien anak yang menunjukkan morfologi sel limfoblast yang sesuai dengan penggolongan LLA French-American-British (FAB). Flositometri, dilakukan penentuan imunofenotipe di sampel darah tepi menggunakan *FACS Calibur* dengan petanda CD19 (PerCP, Biolegend cat. 302228), CD20 (FITC, Biolegend cat. 302304), CD3 (PerCP, Biolegend cat. 344814), CD5 (PE, Biolegend cat. 300608) dan CD7 (PE/Cy5, Biolegend cat. 343110). Sedangkan untuk pengukuran ekspresi protein apoptosis menggunakan petanda kaspase-3 (E-8, FITC, Santa Cruz Biotech, Inc, cat. sc-7272), survivin (PE, R&D Systems cat. IC6472P), p53 (FITC, Santa Cruz Biotech, Inc, cat. sc-126), MDM2 (PE), Bax (FITC, Santa Cruz Biotech, Inc, cat. sc-20067) dan Bcl-2 (PE, Santa Cruz Biotech dan Inc, cat. sc-509). Pengukuran ekspresi protein apoptosis tersebut dilakukan segera setelah sampel darah tepi diambil. Analisis angka banding ekspresi protein tersebut menggunakan Program *CellQuest Pro FACS Calibur* untuk menentukan angka banding antara ekspresi protein proapoptosis dan protein antiapoptosis. Penggunaan angka banding protein proapoptosis dan antiapoptosis bertujuan untuk lebih menggambarkan peranan protein yang bersangkutan pada apoptosis *in vitro* dan hal tersebut lebih baik daripada nilai individualnya. Angka banding protein yang dianalisis pada penelitian ini antara lain adalah: kaspase-3/survivin, Bax/Bcl-2 dan p53/MDM2.

Kultur sel primer LLA dengan isolat primer sel *limfoblast* berasal dari empat (4) pasien ALL anak. Isolasi sel mononuklear dari darah tepi pasien menggunakan larutan *Ficoll-Paque Plus* (GE cat. 17-1440-02) dan selanjutnya dikultur di media RPMI 1640 (*Invitrogen*, cat. 23400-021) dengan 10% FBS (*Invitrogen*, cat. 10437-028) dan 1,25% *Penicillin Streptomycin* (*Sigma-Aldrich*, cat. P4333). Suspensi sel kemudian diinkubasi pada suhu 37°C dengan kepekatan CO<sub>2</sub> sebesar 5% selama tiga (3) hari. Sel kemudian dipanen dan diukur aktivitas apoptosisnya menggunakan *Mitochondrial Membrane Potential/ Annexin V Apoptosis Kit with MitoTracker® Red and Alexa® Fluor 488 annexin V*, serta *Annexin V* (FITC, BioLegend cat. 640906) dan *Propidium Iodide* (PE, BioLegend, cat. 421301).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Angka banding ekspresi protein proapoptosis dengan protein antiapoptosis

Isolat sel mononuklear darah tepi diperiksa imunofenotipnya (Tabel 1) dan diukur ekspresi protein proapoptosinya (kaspase-3, Bax dan p53) dan protein antiapoptosinya (survivin, Bcl-2 dan MDM2) menggunakan *FACS Calibur*. Data hasil flositometri, kemudian dianalisis menggunakan skala histogram (*CellQuest Pro*) untuk menentukan intensitas ekspresinya (Gambar 1). Dari empat (4) isolat pasien LLA didapatkan rerata paling tinggi jika angka banding p53/MDM2 (1,55), kemudian diikuti dengan angka banding kaspase-3/survivin (1) dan Bax/Bcl-2 (0,79). Sedangkan jumlah keseluruhan angka banding di subjek antara lain: A.L2 (3,73), B.L2 (3,68), I.L1 (3,4) dan R.L2 (2,57) (Tabel 2).

Analisis statistik menunjukkan ada kenasaban positif kuat antara jumlah keseluruhan angka banding protein apoptosis terhadap terjadinya apoptosis dini (jumlah antara AnV<sup>+</sup>PI<sup>-</sup> dengan AnV<sup>+</sup>Mito<sup>-</sup>) dengan  $p=0,009$  dan  $R=0,991$  (Tabel 2).

Petanda AnV<sup>+</sup>PI<sup>-</sup> menunjukkan persentase kelompok sel yang mengekspresikan annexin V tanpa mengekspresikan *propidium iodide*, kondisi ini terdapat pada sel yang berada pada tahap apoptosis dini. Apoptosis dini dapat ditandai dengan ekspresi *phosphatidyl serine* pada bagian luar membran sel tanpa adanya kerusakan membran inti atau fragmentasi DNA. Ekspresi *phosphatidyl serine* sendiri dapat dideteksi menggunakan petanda *annexin v*, sedangkan kerusakan membran inti sel dapat dikenali dengan petanda *propidium iodide*.<sup>6</sup>

Petanda AnV<sup>+</sup>Mito<sup>-</sup> menunjukkan ekspresi *annexin v* (ekspresi *phosphatidyl serine*) tanpa adanya aktivitas respirasi mitokondria (membran mitokondria mengalami depolarisasi). *Mitotracker RedCMOS* merupakan petanda kimia adanya aktivitas respirasi mitokondria yang menunjukkan adanya kehidupan sel. Apoptosis dini dapat juga digambarkan dengan ekspresi *phosphatidyl serine* pada bagian luar membran sel dan adanya penurunan aktivitas respirasi mitokondria, hal ini sesuai dengan mekanisme apoptosis melalui jalur intrinsik.<sup>7</sup>

Jumlah keseluruhan persentase petanda apoptosis dini menggunakan AnV<sup>+</sup>PI<sup>-</sup> dan AnV<sup>+</sup>Mito<sup>-</sup> dapat menggambarkan persentase jumlah keseluruhan sel yang mengalami apoptosis dini. Perbandingan angka banding antara protein proapoptosis dan antiapoptosis dengan petanda apoptosis dini diharapkan dapat menggambarkan peranan protein tersebut terhadap kerentanan apoptosis dini sel LLA pada kondisi *in vitro*.

Sedangkan hubungan antara jumlah keseluruhan angka banding protein apoptosis terhadap petanda apoptosis AnV<sup>+</sup>PI<sup>-</sup> tidak bermakna ( $p=0,284$ ) dan terhadap petanda apoptosis AnV<sup>+</sup>Mito<sup>-</sup> juga demikian ( $p=0,09$ ). Hal ini menunjukkan bahwa protein proapoptosis dan protein antiapoptosis bekerja secara sinergis dalam memicu perjalanan apoptosis (Tabel 2 dan Tabel 3).

Meskipun petanda apoptosis AnV<sup>+</sup>Mito<sup>-</sup> tidak bermakna secara statistik, tetapi nilai  $p$ -nya ( $p=0,09$ ) lebih mendekati kemaknaan  $p=0,05$  daripada petanda AnV<sup>+</sup>PI<sup>-</sup> ( $p=0,284$ ). Hal ini menunjukkan bahwa perjalanan apoptosis yang terjadi mungkin baru sebatas disfungsi mitokondria dan belum mengalami kematian sel secara struktural (kerusakan membran

**Tabel 1.** Ciri subjek penelitian

Kode pasien	Umur (tahun)	Jenis kelamin	Jumlah leukosit darah tepi	FAB	Imunofenotipe
A.L2	3	Laki-laki	$21,6 \times 10^3/\mu\text{L}$	ALL-L2	CD19+CD20+CD5+CD3+CD7+
B.L2	12	Laki-laki	$76,13 \times 10^3/\mu\text{L}$	ALL-L2	CD19-CD20-CD5-CD3-CD7-
I.L1	6	Laki-laki	$10,5 \times 10^3/\mu\text{L}$	ALL-L1	CD19-CD20-CD5+CD3-CD7+
R.L2	8	Laki-laki	$143 \times 10^3/\mu\text{L}$	ALL-L2	CD19+CD20+CD5+CD3-CD7-

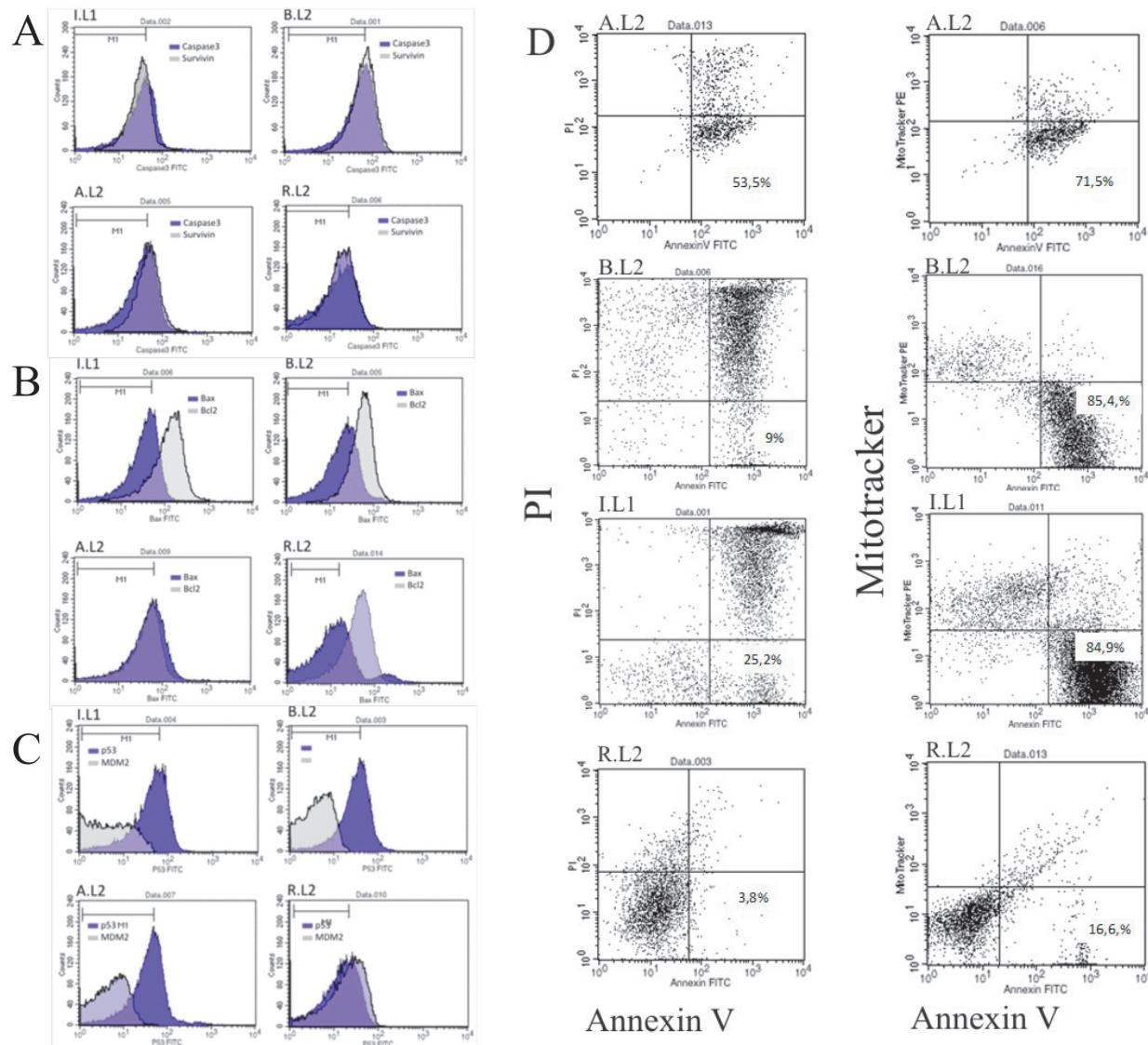
**Tabel 2.** Angka banding protein proapoptosis/antiapoptosis dan petanda apoptosis

Kode pasien	Kaspase-3/ survivin	Bax/Bcl-2	p53/MDM2	Jumlah keseluruhan angka banding	AnV <sup>+</sup> PI <sup>-</sup>	AnV <sup>+</sup> Mito <sup>-</sup>	Jumlah AnV <sup>+</sup> PI <sup>-</sup> dan AnV <sup>+</sup> Mito <sup>-</sup>
A.L2	0,96	1	1,77	3,73	13,4	2,5	15,9
B.L2	0,96	0,8	1,92	3,68	4,4	5,8	10,2
I.L1	1,1	0,7	1,6	3,4	2,4	5,6	8
R.L2	1	0,67	0,9	2,57	0,05	0,19	0,24
Rerata	1,00	0,79	1,55	3,34	5,06	3,52	8,58

**Tabel 3.** Hasil uji kenasaban dan regresi antara jumlah keseluruhan angka banding dengan petanda apoptosis AnV<sup>+</sup>PI<sup>-</sup> dan AnV<sup>+</sup>Mito<sup>-</sup>

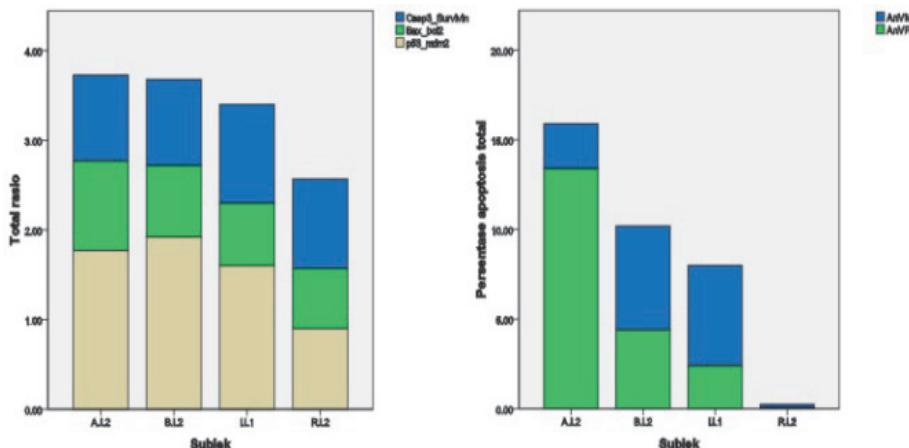
Tolok Ukur	AnV <sup>+</sup> PI <sup>-</sup>	AnV <sup>+</sup> Mito <sup>-</sup>	Jumlah Keseluruhan AnV <sup>+</sup> PI <sup>-</sup> dan AnV <sup>+</sup> Mito <sup>-</sup>
Kaspase 3/survivin	p=0,496 R=0,504	p=0,853 R=0,417	p=0,922 R=0,780
Bax/Bcl-2	p=0,014* R=0,986	p=0,622 R=0,378	p=0,310 R=0,690
P53/MDM2	p=0,400 R=0,600	p=0,054 R=0,946	p=0,022* R=0,978
Jumlah keseluruhan angka banding	p=0,284 R=0,716	p=0,09 R=0,910	p=0,009* R=0,991

nilai p<0,05



**Gambar 1.** Analisis skala histogram

**Keterangan:** Skala kaspase-3/survivin (A), skala Bax/Bcl-2 (B), skala p53/MDM2 (C), analisis *flowcytometry annexin-v/mitotracker* dan *annexin-v/propidium iodide* (D)



**Gambar 2.** Linieritas antara jumlah keseluruhan angka banding protein apoptosis dengan persentase jumlah keseluruhan sel apoptosis

inti). Hubungan antara tiap angka banding protein apoptosis dengan jumlah keseluruhan apoptosis yang terjadi adalah sebagai berikut: kaspase 3/survivin ( $p=0,922$ ,  $R=0,780$ ), Bax/Bcl-2 ( $p=0,310$ ,  $R=0,690$ ) dan p53/MDM2 ( $p=0,022$ ,  $R=0,978$ ). Uji regresi angka banding p53/MDM2 dengan jumlah keseluruhan kematian sel menunjukkan kenasaban positif kuat dengan  $R=0,978$ . Hasil ini menunjukkan bahwa angka banding p53/MDM2 merupakan faktor yang paling berpengaruh terhadap kejadian kematian sel secara keseluruhan. Di Gambar 2, ditunjukkan ada linieritas antara jumlah keseluruhan angka banding protein apoptosis dengan kemunculan petandanya. Hal ini dapat dimaknai, bahwa semakin rendah nilai angka banding protein apoptosisnya maka akan semakin rendah pula persentase sel yang mengalaminya. Pengaturan apoptosis dapat melalui jalur ekstrinsik dan intrinsik. Jalur ekstrinsik dimulai ketika ligan reseptor kematian (seperti ligan Fas) berikatan dengan reseptornya. Interaksi tersebut memicu penggerahan molekul penyesuaian dan menghasilkan pecahan prokaspase 8 menjadi bentuk aktifnya. Aktivasi prokaspase 8 saja tidak cukup untuk memulai rangkaian proteolitik yang diperlukan untuk apoptosis. Kaspase 8 juga dapat memecah protein Bcl-2 yang bersifat proapoptosis dan protein Bid. Selanjutnya akan menyebabkan pembentukan pori di membran luar mitokondria. Pori membran luar mitokondria yang terbuka akan menyebabkan pelepasan protein proapoptosis mitokondria (AMPs). AMPs dapat memicu aktivasi kaspase dan apoptosis. Pemecahan Bid oleh kaspase 8 merupakan jalur yang menghubungkan antara yang terkait apoptosis ekstrinsik dengan yang intrinsik.<sup>6</sup>

Jalur apoptosis intrinsik diatur oleh permeabilitas membran mitokondria. Aktivitas anti-apoptosis kelompok Bcl-2 tertentu (seperti Bcl-2 dan Bcl-XL)

dapat diimbangi oleh imbasan kelompok Bcl-2 yang bersifat proapoptosis (seperti Bax, Bad dan Bak). Pada kondisi seperti ini, angka banding kelompok proapoptosis menjadi lebih besar, kemudian menyebabkan pembentukan pori membran luar mitokondria. Dampak lebih lanjut adalah pelepasan AMPs untuk mengaktifasi kaspase dan mengimbas apoptosis.<sup>8</sup>

Perubahan permeabilitas membran diatur oleh beberapa protein mitokondria yang menyusun kompleks pori transisi permeabilitas membran. Dalam kondisi normal, kompleks pori transisi tertutup atau di tingkat daya hantar yang rendah. Sejumlah rangsangan terkait penyakit seperti bahan kimia tertentu, dapat menyebabkan kompleks pori transisi permeabilitas membran membuka dan menyebabkan edema di matriks mitokondria dan peningkatan permeabilitas membran luar mitokondria (karena ada kerusakan fisik mitokondria). Ketika membran luar mitokondria rusak menjadi fragmen, maka AMPs akan dilepaskan untuk mengaktifasi kaspase dan mengimbas kematian sel.<sup>8</sup>

Faktor yang paling berpengaruh terhadap kematian sel, bukti yang didasari telitian percobaan menunjukkan bahwa gen p53 dan MDM2 saling berinteraksi untuk mengatur pertumbuhan sel. Protein p53 merupakan aktivator transkripsi yang berikatan dengan sekuen nukleotida yang khas dan mengaktifasi gen di sebelahnya (*adjacent gene*). Sedangkan p53 mutan kurang mampu mengaktifasi transkripsi dan ekspresi MDM2. Meski demikian, di beberapa jenis sel leukemia yang mengekspresikan p53 mutan (termasuk galur EU-6 dengan fenotipe homozigot mut/mut) menunjukkan ekspresi MDM2 dalam jumlah yang rendah dan hal ini mirip dengan yang terdapat di sel mononuklear sumsum tulang dan isolat sel limfosit perifer yang teraktivasi.<sup>9</sup> didasari gambaran

histogram petanda p53 dan MDM2 di empat isolat sel mononuklear pasien ALL yang berbeda di atas, tiga di antaranya menunjukkan ekspresi MDM2 dapat disimpulkan negatif ( $<10^2$ ) dan satu (1) isolat pasien dengan ekspresi MDM2 yang rendah. Hal tersebut sesuai dengan telitian di atas yang menyebutkan bahwa di leukemia tidak didapatkan ekspresi MDM2 meskipun beberapa di antaranya dapat terdeteksi dalam kadar yang rendah dan hal tersebut berkaitan dengan keberadaan p53 mutan.<sup>9</sup>

Analisis statistik pada penelitian ini menunjukkan bahwa angka banding p53/MDM2 merupakan faktor yang paling bermakna dan berpengaruh kuat ( $p=0,022$ ;  $R=0,978$ ) terhadap apoptosis yang muncul di kondisi *in vitro*. Ketika ekspresi MDM2 terdeteksi menyamai atau melebihi ekspresi p53, maka akan terjadi penurunan jumlah sel yang mengalami apoptosis dibandingkan dengan isolat sel yang tidak mengekspresikan MDM2. Hal ini sesuai dengan telitian Holleman, dkk<sup>8</sup> yang menyatakan bahwa MDM2 dapat dijadikan sebagai faktor peramalan perjalanan penyakit terhadap kemungkinan kekambuhan dini muncul dan bahkan dapat mengalami kegagalan pengobatan tahap pengimbasan di leukemia anak.<sup>10</sup>

Telitian lain juga dilakukan oleh Pallis, dkk<sup>11</sup> menggunakan sel leukemia mieloblastik akut, membuktikan bahwa p53 mutan berperan meningkatkan kepekaan membran mitokondria untuk mengalami depolarisasi, yaitu hasil akhir apoptosis spontan di kondisi *in vitro*.<sup>9</sup> Hasil meneliti tersebut juga menyebutkan bahwa apoptosis spontan di kondisi *in vitro* tidak dipengaruhi secara bermakna oleh Bcl-2, Bax, maupun Bcl-x dan hanya dipengaruhi oleh keberadaan p53 mutan.<sup>11</sup>

Mekanisme yang dapat dijelaskan dari telitian ini dengan yang sebelumnya adalah bahwa apoptosis intrinsik melalui depolarisasi membran mitokondria didominasi oleh pengaruh p53 mutan dan MDM2.<sup>9</sup> Ekspresi MDM2 yang terdeteksi dalam kadar rendah di leukemia akut ternyata sudah cukup mampu untuk menimbulkan resistensi terhadap apoptosis, terutama jika ekspresinya menyamai atau bahkan melebihi ekspresi p53. Hal lain yang dapat dijadikan sebagai catatan penting adalah keberadaan protein Bax, Bcl-2, survivin dan kaspase-3 yang selama ini dianggap mempunyai pengaruh penting sebagai petanda kejadian apoptosis, ternyata tidak dapat berfungsi sendiri-sendiri. Kondisi tersebut dapat dijelaskan dengan pemahaman bahwa perjalanan apoptosis adalah proses tertentu yang dinamis dan melibatkan banyak protein antiapoptosis maupun proapoptosis secara sinergis. Pemahaman tersebut dapat dibuktikan dengan keberadaan hubungan yang positif kuat dan

bermakna antara jumlah keseluruhan angka banding protein apoptosis (kaspase-3/survivin, Bax/Bcl-2 dan p53/MDM2) dengan jumlah keseluruhan yang disebut terakhir (jumlah antara AnV<sup>+</sup>PI<sup>-</sup> dengan AnV<sup>+</sup>Mito<sup>-</sup>) dengan  $p=0,009$  dan  $R=0,991$ .

## SIMPULAN

Kerentanan apoptosis dalam kondisi *in vitro* berhubungan kuat dengan pengaruh hasilan beberapa protein apoptosis seperti: survivin/kaspase-3, Bax/Bcl-2 dan p53/MDM2. Angka banding p53/MDM2 yang merupakan faktor yang paling berpengaruh terhadap resistensi apoptosis di LLA anak dibandingkan dengan rasio protein apoptosis lainnya.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Seiter K. Acute Lymphoblastic Leukemia. 2010. <http://www.emedicine.medscape.com/article/207631-overview> (accesed Des 27, 2010).
2. Klumper E. Invitro Cellular Drug Resistance in Children with Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. Blood 1995; 86: 3861–3868.
3. Schuler D, Szende B, Borsi JD, Marton T, Bocsi J, Magyarossy E, et al. Apoptosis as a possible way of destruction of lymphoblasts after glucocorticoid treatment of children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Hematol Oncol.1994; 11 (6): 641–9.
4. Menendez P, Vargas A, Bueno C, Barrena S, Almeida J, De Santiago M, et al. Quantitative analysis of bcl-2 expression in normal and leukemic human B-cell differentiation. Leukemia. 2004; 18 (3): 491–8.
5. Polyak K, Xia Y, Zweier JL, Kinzler KW, Vogelstein B. A model for p53-induced apoptosis. Nature.1997; 389: 300–305.
6. Pepper C, Hoy T, dan Bentley DP. Bcl-2/Bax ratios in chronic lymphocytic leukaemia and their correlation with *in vitro* apoptosis and clinical resistance. British Journal of Cancer 1997; 76 (7), 935–938.
7. Cross A, Moots RJ, Edwards SW. The dual effects of TNF $\alpha$  on neutrophil apoptosis are mediated via differential effects on expression of Mcl-1 and Bfl-1. Blood. 2008; 111(2).
8. Dejean LM, Martinez-Caballero S, Manon S, Kinnally KW. Regulation of the mitochondrial apoptosis-induced channel, MAC, by BCL-2 family proteins". Biochim. Biophys. 2005; Acta 1762 (2): 191–201.
9. Zhou M, Yeager AM, Smith SD, Findley HW. Overexpression of the MDM2 Gene by Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Cells Expressing the Wild-Type p53 Gene. Blood. 1995; 85: 1608–1614.
10. Holleman A, Boer MLd, Kazemier KM, Janka-Schaub GE, Pieters R. Resistance to different classes of drugs is associated with impaired apoptosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2003; 102: 4541–4546.
11. Pallis M, Grundy M, Turzanski J, Kofler R, Russell N. Mitochondrial membrane sensitivity to depolarization in acute myeloblastic leukemia is associated with spontaneous *in vitro* apoptosis, wild-type TP-53, and vicinal thiol/disulfide status. Blood. 2001; 98: 405–413.

# JAMUR DI PERALATAN NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT

(*Fungus on Instruments in The Neonatal Intensive Care Unit*)

Ariani Said, Ilda Handayani, Nurhayana Sennang

## ABSTRACT

*Fungus is the one of the micro organisms that causes nosocomial infections. Fungal infections are becoming more frequent occurred from the irrational use of broad spectrum antibiotics, steroids, cytostatica drugs, and chronic disease, and malignancy, babies with low birth weight and patients with decreased immunity. Neonatal Intensive Care Unit (NICU) is a room with specialized treatment, care and equipment to treat infants with high risk. The purpose of this study was to know by identification of the fungus species on the instrument at the NICU of dr. Wahidin Sudirohusodo hospital, Makassar at June 2011. The study design was a cross sectional one. The samples are the incubators and the Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) at the NICU of dr. Wahidin Sudirohusodo hospital. The sampling was done by rubbing swab on the incubator and CPAP. The identification of the fungus were carried out with lacto phenol cotton blue staining performed at the Central Public Health Laboratory, Makassar. The Streptomyces sp and Penicillium sp were identified at four incubators, Candida sp was identified at one incubator and so was the Aspergillus sp identified; The fungus that identified at the CPAP was only Penicillium sp. Based on this study it can be concluded that Penicillium sp, Streptomyces sp, Aspergillus sp, as well as Candida sp were found at all incubators and only Penicillium sp was found at CPAP.*

**Key words:** Fungus, instruments, NICU

## ABSTRAK

Jamur merupakan salah satu mikroorganisme penyebab infeksi nosokomial. Infeksi jamur dewasa ini semakin sering terjadi seiring penggunaan antibiotik berdaya kerja luas, steroid, obat-obatan sitostatika, penyakit kronik, keganasan, bayi dengan berat badan lahir rendah dan pasien dengan penurunan daya tahan tubuh. *Neonatal Intensive Care Unit (NICU)* merupakan ruangan tempat pengobatan, perawatan dan peralatan khusus untuk merawat bayi yang berkebahayaan tinggi. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui spesies jamur di peralatan ruang NICU RS. dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar pada bulan Juni 2011 dengan mengidentifikasinya. Rancangan penelitian adalah potong silang. Sampel yang digunakan adalah inkubator dan *Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)* yang berada di ruang NICU RS. dr. Wahidin Sudirohusodo. Pengambilan sampel dilakukan dengan usapan (*swab*) inkubator dan CPAP. Identifikasi jamur menggunakan pewarnaan *lactophenol cotton blue* yang dilakukan di Balai Besar Laboratorium Kesehatan Makassar. Jenis jamur yang ditemukan di keempat inkubator adalah *Streptomyces sp* dan *Penicillium sp*, sedangkan *Candida sp* ditemukan di satu inkubator, demikian pula *Aspergillus sp*. Di CPAP hanya ditemukan satu jenis spesies jamur yaitu *Penicillium sp*. Didasari telitian ini dapat disimpulkan, bahwa jamur *Streptomyces sp*, *Penicillium sp*, *Aspergillus sp* dan *Candida sp* ditemukan di inkubator, sedangkan di CPAP hanya ditemukan jenis jamur *Penicillium sp*.

**Kata kunci:** Jamur, peralatan, NICU

## PENDAHULUAN

Infeksi nosokomial adalah kejadian penyakit di rumah sakit yang menyerang pasien dan sedang dalam perawatan. Infeksi nosokomial terjadi karena ada pemindahan mikroba penyebab penyakit yang bersumber dari lingkungan rumah sakit dan perangkatnya. Infeksi dapat disebabkan oleh bakteri, virus maupun jamur. Angka infeksi nosokomial di ruang *Neonatal Intensive Care Unit (NICU)* meningkat selama sepuluh tahun terakhir. Jumlah keseluruhan bayi baru lahir yang mengalami infeksi nosokomial beragam antara 6,2–33%. Infeksi nosokomial akan mudah terjadi akibat daya tahan tubuh bayi yang masih lemah, yaitu dapat terjadi di: permukaan kulit,

selaput lendir mulut; dan dapat lebih dalam berupa diare, sepsis, selulitis dan radang selaput otak. Angka kematian akibat infeksi nosokomial akan lebih tinggi di bayi dengan berat badan lahir rendah daripada 2500 g.<sup>1–3</sup>

Infeksi jamur umumnya akibat pajanan dari sumber lingkungan dan aktivasi flora jamur endogen akibat penyakit dasar maupun sebagai akibat intervensi diagnostik dan pengobatan. Data yang ada menunjukkan bahwa angka kematian akibat infeksi jamur ini dapat mencapai antara 75–100%, sehingga hal ini menjadi sebuah tantangan besar bagi dunia medis saat ini. McNeil dkk<sup>5</sup> menerbitkan hasil analisis mengenai kecenderungan peningkatan kematian akibat penyakit infeksi di Amerika dan

mendapatkan bahwa terdapat peningkatan secara menonjol penyebab kematian terkait jamur. Yaitu pada tahun 1980 didapatkan kematian sebanyak 1.557 orang, kemudian pada tahun 1997 didapatkan hal yang sama sebanyak 6534 orang. Kebanyakan kematian terkait jamur ini berhubungan dengan infeksi *Candida*, *Aspergillus* dan *Cryptococcus sp.*<sup>5,6</sup>

Jamur merupakan salah satu mikroorganisme penyebab infeksi nosokomial. Jamur termasuk tumbuhan filum *Tallophyta* yang tidak mempunyai akar, batang, daun dan klorofil, sehingga hidup sebagai parasit atau saprofit di organisme lain termasuk manusia. Infeksi jamur dewasa ini semakin sering terjadi, seiring penggunaan antibiotik berdaya kerja luas, steroid, obat-obatan sitostatika, penyakit kronik dan keganasan, bayi dengan berat badan lahir rendah dan pasien berdaya tahan tubuh menurun.<sup>4</sup>

Frekuensi infeksi nosokomial pada bayi berat badan lahir rendah di unit perawatan intensif neonatus lebih tinggi daripada tempat lain di dalam rumah sakit dan berkisar antara 20–33%, kejadian ini meningkat sehubungan dengan lamanya rawat inap di rumah sakit dan umur kehamilan yang lebih rendah. Setiap patogen dapat membentuk koloni pada bayi, pekerja atau keluarga di unit perawatan intensif neonatus dan dapat ditularkan melalui kontak langsung atau tidak langsung melalui perantaraan bahan yang tercemar.<sup>7</sup>

Penelitian mengidentifikasi jamur di peralatan ruang NICU belum pernah dilakukan di RS dr. Wahidin Sudirohusodo, oleh karena itu para peneliti tertarik untuk mengkajinya.

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui spesies jamur di peralatan ruang NICU RS dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dengan mengidentifikasinya. Manfaat telitian ini diharapkan dapat menjelaskan jenis jamur yang ada di ruang NICU RS dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, sehingga dapat membantu peklinik dalam menentukan pilihan obat antimikotik yang akan diberikan kepada pasien. Dan di samping itu dapat mengetahui pula gambaran ketepatgunaan kegiatan sterilisasi peralatan di ruang NICU RS dr. Wahidin Sudirohusodo.

## METODE

Rancangan penelitian adalah potong lintang. Sampel adalah inkubator dan *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP) di ruangan *Neonatal intensive care unit* RS. dr. Wahidin Sudirohusodo pada bulan Juni 2011. Sampel diambil dari inkubator dan CPAP yang telah disterilkan sebelumnya dengan cara pengambilan memakai *swab* pada alat tersebut. Identifikasi jamur dilakukan di Balai Besar Laboratorium Kesehatan Makassar.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengambilan sampel dilakukan di ruang NICU RS Wahidin Sudirohusodo, yaitu tempat merawat bayi baru lahir sampai 30 hari yang memerlukan pengobatan dan perawatan khusus antara lain: bayi dengan berat badan lahir rendah, ikterus neonatorum dan hipotermi, RDN serta pasien dengan dugaan sepsis. Pengambilan sampel peralatan di ruang NICU untuk mengidentifikasi jenis jamur telah dilakukan di ruang NICU. Jamur yang teridentifikasi ada empat jenis yaitu: *Penicillium sp*, *Streptomyces sp*, *Aspergillus sp* dan *Candida sp*. Jenis jamur yang ditemukan di inkubator keempat adalah *Streptomyces sp* dan *Penicillium sp* (lihat Tabel 1).

Spesies jamur *aspergillus* yang teridentifikasi tersebut dapat menyebabkan *aspergillosis*. *Aspergillus sp* dapat ditemukan di lingkungan mana saja terutama di udara. *Aspergillus sp* dapat menyebabkan infeksi opportunistik, alergi dan keracunan di manusia dan dapat terjadi dalam berbagai organ.<sup>8</sup>

*Penicillium* dapat menyebabkan infeksi terutama di pasien dengan penurunan imunitas (*immune suppressed*), misalnya di pengidap HIV, penggunaan kortikosteroid, kemoterapi atau pascabedah.<sup>9</sup>

*Candida species* merupakan jamur penyebab penyakit dan termasuk urutan ketiga terkait infeksi nosokomial bayi prematur serta yang menyebabkan kematian kedua tertinggi. Hal ini dapat terjadi akibat cemaran faktor luar seperti: pemberian nutrisi lewat suntikan dan peralatan intravaskular dan juga karena pemindahan antar pasien dan juga dari petugas kesehatan kepada yang dirawatnya. Prematuritas dan bayi dengan berat lahir rendah sangat terkait dengan perkembangan infeksi nosokomial disebabkan oleh *Candida species*.<sup>10,11</sup>

Di telitian ini ditemukan jamur di inkubator dan CPAP walau telah disterilkan. Hal ini dapat disebabkan oleh karena penyimpanan peralatan yang telah disterilkan tidak ditempatkan di tempat khusus yang sesuai dengan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 1204/Menkes/SK/X/2004 tentang Persyaratan Kesehatan Lingkungan Rumah Sakit. Penyimpanan peralatan yang telah disterilkan harus

**Tabel 1.** Jenis jamur di inkubator dan CPAP di ruang NICU RS. WS

<b>Nama peralatan</b>	<b>Hasil kultur jamur</b>
Inkubator 1	<i>Streptomyces sp</i> , <i>Penicillium sp</i>
Inkubator 2	<i>Streptomyces sp</i> , <i>Penicillium sp</i> , <i>Aspergillus sp</i>
Inkubator 3	<i>Streptomyces sp</i> , <i>Penicillium sp</i> , <i>Candida sp</i>
Inkubator 4	<i>Streptomyces sp</i> , <i>Penicillium sp</i>
CPAP	<i>Penicillium sp</i>

disimpan di tempat (lemari) khusus setelah dikemas steril di ruangan pada suhu antara 18–22°C dan kelembapan 35–75%, ventilasi menggunakan sistem tekanan positif, dinding dan ruangan yang terbuat dari bahan yang halus, kuat dan mudah dibersihkan. Pertumbuhan jamur dapat dipengaruhi oleh faktor lingkungan yaitu suhu dan kelembapan ruangan. Pada saat diteliti, ruang penyimpanan inkubator yang telah disterilkan tidak dilengkapi dengan pendingin ruangan atau *air conditioner* dan pengukur suhu serta kelembapan. Dinding di ruang penyimpanan alat juga terlihat lembab.

Sterilisasi peralatan yang ada di ruang NICU termasuk inkubator dan CPAP, seharusnya dilakukan secara berkala dan sesuai baku sterilisasi alat, kemudian penempatan alat yang telah disterilkan ialah disimpan di lemari atau ruangan khusus. Peralatan yang telah disterilkan apabila tidak ditempatkan sesuai dengan baku akan memudahkan pertumbuhan jamur terjadi di peralatan tersebut.

## SIMPULAN DAN SARAN

Didasari telitian ini dapat diketahui bahwa jenis jamur yang ditemukan yaitu *Penicillium sp*, *Streptomyces sp*, *Aspergillus sp*, dan *Candida sp* di inkubator, sedangkan di CPAP yang ditemukan ialah jamur jenis *Penicillium sp*. Berdasarkan kajian tersebut, maka disarankan kepada pihak rumah sakit untuk secara terus-menerus mengupayakan pengendalian infeksi terutama pertumbuhan jamur di inkubator dan CPAP di ruang NICU. Pengendalian dapat dilakukan dengan menerapkan persyaratan sterilisasi dan tata laksana penyimpanan alat terkait sesuai dengan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 1204/Menkes/SK/X/2004 tentang

Persyaratan Kesehatan Lingkungan Rumah Sakit. Yaitu ruangan penyimpanan alat harus dilengkapi dengan sarana pengatur suhu dan kelembapan, demikian pula ventilasi menggunakan sistem tekanan positif.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Wahjono H. Peran Mikrobiologi Klinik Pada Penanganan Penyakit Infeksi. Pidato Pengukuhan, diucapkan pada Upacara Penerimaan Jabatan Guru Besar dalam Ilmu Mikrobiologi FK UNDIP, Semarang, 28 Juli 2007.
2. Zulkarnain I. Infeksi Nosokomial. Dalam Sudoyo, W.A dkk (ed), Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta, Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam FK Universitas Indonesia, 2006; 1749–51.
3. Nosocomial Infection in the NICU: A Medical Complication or Unavoidable Problem? Available at: <http://www.nature.com/jp/journal/v24/n6/full/7211120a.html> Accessed on: Maret 2011.
4. Saddu R, Rusli B. Tes-tes Kultur dan Identifikasi Kuman Gram Positif dan Jamur. Dalam: Kumpulan Penyakit Infeksi dan Kultur Sensitivitas Kuman dan Upaya Pengendaliannya. Makassar, Cahya Dinan Rucitra, 2007; 239–246.
5. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology on Invasive Candidiasis. In: A Persistent Public Health Problem. America Society for Microbiology Jurnal, 2007; 20 (1 Jan): 133–163.
6. Fridkin, Scott K, William R. Epidemiology of Nosocomial Infection. America Society for Microbiology Jurnal, 1996; 9 (4.Oct): 499–511.
7. Kliegman RM dkk. Janin dan Bayi Neonatus. Dalam: Ilmu Kesehatan Anak Nelson. Vol. 1, Ed., 15, Jakarta, Penerbit Buku Kedokteran EGC, 2000; 535–542.
8. Naidu J and S.M singh. Aspergillus chevalieri (Mangin) Thom and Church: a new opportunistic pathogen of human cutaneous aspergillosis. Mycoses. 1994; 37: 271–4.
9. Cheng NC, WW Wong, CP Fung and CY Liu. Unusual pulmonary manifestations of disseminated *Penicillium marneffei* infection in three AIDS patients. Med Mycol. 1998; 36: 429–432.
10. Asticciolin S, Nucleon E, Perotti G, Matti C, Sacco L and Pagani L. *Candida albicans* in a neonatal intensive care unit: antifungal susceptibility and genotypic analysis. New Microbiologia, 2007; 30: 303–307.
11. Clinical Updates National Foundation for Infectious Diseases. Fungal Infections. Epidemiology and Clinical Aspects of Unusual Fungal Nosocomial Infections. 1999; II (1 January): 1–3.

# **SARI CENTELLA ASIATICA ASLI BALI MENINGKATKAN SEKRESI TUMOUR NECROSIS FACTOR ALPHA (TNF- $\alpha$ ) PADA MENCIT YANG DIINFEKSIKAN SALMONELLA TYPHI**

*(Centella Asiatica Extract The Original Bali Increase Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ) Secretion on Mice Infected by Salmonella typhi)*

**I Nyoman Wande<sup>1</sup>, Sianny Herawati<sup>1</sup>, Ida Ayu Alit Widhiartini<sup>2</sup>, I Wayan Putu Sutirta Yasa<sup>1</sup>, Tjokorda Gede Oka<sup>1</sup>, Ni Made Linawati<sup>3</sup>**

## **ABSTRACT**

Tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) is a cytokine produced by macrophages and other mononuclear cells, is a good antibacterial agent against *Salmonella* spp, especially *Salmonella typhi*. *Centella asiatica* is an alternative drug that is expected as an immunostimulant in patients with typhoid fever. Comparing the effectiveness of *Centella asiatica* extract the original Bali as an immunostimulant and without stimulants in mice infected *Salmonella typhi* in terms of TNF- $\alpha$  secretion. This study is an experimental study with a post test only with control group design. A total of 20 mice were divided into 4 groups. The first and second groups each given *Centella asiatica* extract 75 mg/20 g bw (0.5 cc) and without a given extract for 4 weeks. Both groups were inoculated orally *Salmonella typhi* 10<sup>6</sup> per mL of bacteria in the second week. The third and fourth groups were given thiamphenicol with *Centella asiatica* extract 75 mg/20 g bw (0.5 cc) and thiamphenicol without any extract for 4 weeks respectively. Both groups were inoculated orally *Salmonella typhi* 10<sup>6</sup> per mL of bacteria in the first day. All groups terminated on fourth week and examination levels of TNF- $\alpha$  by ELISA and gall culture. The mean levels of TNF- $\alpha$  in groups (1–4) is 86.10±2.67 pg/mL, 32.81±11.33 pg/mL, 35.87±3.90 pg/mL and 19.21±2.19 pg/mL respectively. Based on the examination of the gall cultures this study showed positive results in the first and second groups, while a negative result on the third and fourth groups. Based on the One way ANOVA analysis on levels of TNF- $\alpha$ , there are significant differences between the first group with the second group ( $p<0.05$ ), and between the third and fourth groups also found significant differences ( $p<0.05$ ) increased levels of TNF- $\alpha$  in mice with *Salmonella typhi* infection given *Centella asiatica* extract.

**Key words:** *Centella asiatica extract, the original bali, salmonella typhi, tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), mice*

## **ABSTRAK**

Tumor Necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) adalah sitokin yang dihasilkan oleh makrofag dan sel berinti satu yang lain, sebagai antibakteri yang baik melawan *Salmonella* spp., khususnya *Salmonella typhi*. *Centella asiatica* adalah obat pilihan pengganti tertentu yang diperkirakan berperan sebagai imunostimulan bagi pasien demam tifoid. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ketepatgunaan sari *Centella asiatica* tumbuhan asli Bali sebagai imunostimulan dengan membandingkannya di mencit yang diinfeksi *Salmonella typhi* tanpa diberikan sari ditinjau dari sekresi TNF- $\alpha$ . Penelitian ini merupakan percobaan laboratorik dengan rancangan post test only with control group design. Jumlah keseluruhan mencit sebagai subjek penelitian sebanyak 20 ekor, yang dibagi menjadi empat kelompok. Kelompok pertama diberikan sari *Centella asiatica* 75 mg/20 g bb (0,5 cc) dan kelompok kedua tidak diberi selama empat (4) minggu. Kedua kelompok dimasukkan kuman *S.typhi* lewat rongga mulut sebanyak 10<sup>6</sup>/mL pada minggu kedua. Kelompok ketiga diberikan tiamfenikol ditambah sari *Centella asiatica* 75 mg/20g bb (0,5 cc) dan kelompok keempat hanya diberikan tiamfenikol masing-masing selama empat minggu. Kedua kelompok dimasukkan kuman *S.typhi* lewat rongga mulut sebanyak 10<sup>6</sup>/mL pada hari pertama perlakuan. Semua kelompok diterminasi pada minggu keempat dan diperiksa kadar TNF- $\alpha$  dengan ELISA dan kultur empedu. Rerata kadar TNF- $\alpha$  di setiap kelompok (1–4) yaitu 86,10±2,67 pg/mL; 32,81±11,33 pg/mL; 35,87±3,90 pg/mL dan 19,21±2,19 pg/mL. Berdasarkan pemeriksaan kultur empedu menunjukkan biakan positif di kelompok pertama dan kedua, sedangkan yang ketiga dan keempat menunjukkan benih negatif. Hasil uji statistik dengan analisis One way ANOVA di kadar TNF- $\alpha$  menunjukkan ada perbedaan yang bermakna antara kelompok pertama dan kedua ( $p<0,05$ ), sedangkan antara kelompok ketiga dan keempat juga menunjukkan ada perbedaan yang berarti ( $p<0,05$ ). Didasari telitian ini, dapat disimpulkan terjadi peningkatan kadar TNF- $\alpha$  di mencit dengan infeksi *Salmonella typhi* yang diberikan sari *Centella asiatica*.

**Kata kunci:** Sari *centella asiatica*, asli bali, *salmonella typhi*, tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), mencit

<sup>1</sup> Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Udayana. E-mail: wande\_nyoman@yahoo.com

<sup>2</sup> Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

<sup>3</sup> Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

## PENDAHULUAN

Demam tifoid masih merupakan penyakit endemis di Indonesia. Menurut data *Surveilens* Departemen Kesehatan Republik Indonesia, kekerapan kejadian demam tifoid di Indonesia pada tahun 1990 sebesar 9,2% per 10.000 penduduk dan pada tahun 1994 terjadi peningkatannya menjadi 15,4% per 10.000 penduduk. *Case Fatality Rate (CFR)* demam tifoid pada tahun 1996 sebesar 1,08% dari seluruh kematian yang terdapat di Indonesia.<sup>1</sup>

*Salmonella typhi* masuk ke dalam tubuh manusia melalui makanan dan air yang telah tercemari oleh kuman ini. Dosis yang menyebabkan seseorang terinfeksi *Salmonella* beragam, yaitu 10<sup>3</sup> sampai 10<sup>6</sup> colony-forming units.<sup>2</sup> Kuman akan masuk ke dalam saluran cerna bagian atas menuju ke usus halus. Jika respons imunitas humorai mukosa imunoglobulin A (Ig A) usus kurang baik, maka kuman akan menembus sel epitel terutama *mikrofold* (sel M).<sup>3</sup> Penampakan secara histologis akan menunjukkan ada yang diinfiltasi oleh makrofag (*typhoid cells*) yang mengandung bakteri, eritrosit dan limfosit yang mengalami kemunduran. Agregasi makrofag ini disebut *typhoid nodules*. *Typhoid nodules* paling sering ditemukan di usus, kelenjar getah bening mesenterika, limpa, hati dan sumsum tulang. Kadang proses ini dapat terjadi di ginjal, buah pelir dan kelenjar parotid. Makrofag dapat mengaktifkan sitokin proinflamasi, yaitu: TNF- $\alpha$ , IL-1, IFN- $\beta$  dan IFN- $\alpha$ . Makrofag juga merupakan sumber *arachidonate metabolites* dan *reactive oxygen intermediates*.<sup>3</sup>

Daun piduh (*Centella asiatica*) yang juga disebut sebagai Antanan atau Pegagan merupakan tanaman liar yang terdapat di seluruh Indonesia, berasal dari Asia tropik. Kandungan kimia yang terdapat ialah: *Asiaticoside*, *thankuniside*, *isothankuniside*, *madecassoside*, *brahmoside*, *brahminoside*, *brahmic acid*, *madasiatic acid*, *meso-inositol*, *centellose* dan *carotenoids*. Di samping itu terdapat juga garam mineral seperti: garam kalium, natrium, magnesium, kalsium, besi, *vellarine* dan zat samak. Senyawa glikosida *triterpenoida* yang disebut *asiaticoside* dan yang sejenis, berkhasiat anti lepra (Morbus Hansen). Di beberapa buku dan telitian disebutkan, daun piduh memiliki khasiat menurunkan demam, kelainan saluran cerna, selain itu khusus untuk kelainan hati dan kandung empedu, asma, serta bronkhitis. Di samping itu juga berkhasiat mempercepat penyembuhan luka, mempertajam daya ingat, sebagai antiinflamasi, campak, gizi untuk sistem imun dan juga penambah nafsu makan.<sup>4,5</sup>

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui ketepat-gunaan sari *Centella asiatica* asli tumbuhan di Bali

untuk demam tifoid, sehingga diharapkan keberadaan khasiat imunostimulan ini dapat digunakan sebagai pengobatan pendukung di samping yang utama.

## METODE

Penelitian ini merupakan kajian percobaan dengan *post test only with control group design*. Yaitu membandingkan ketepat-gunaan sari *Centella asiatica* atau daun piduh (EDP) dan tanpa imunostimulan di mencit yang diinfeksi *Salmonella typhi* terhadap sekresi sitokin TNF- $\alpha$  dan kultur darah.

Daun piduh diperoleh di Desa Ketewel, Kecamatan Sukawati kabupaten Gianyar. Daun yang dipilih adalah daun yang berwarna hijau, utuh dan segar kemudian dikeringkan. Setelah kering, daun piduh digerus dengan *blender*, kemudian ditimbang sebanyak 100 gram dan ditambahkan 300 mL etanol dan diaduk selama satu (1) jam pada suhu kamar. Campuran tersebut selanjutnya disaring dengan kertas *Whatman* no. 42. Saringan yang terbentuk diuapkan dengan *rotary evaporator*.<sup>6</sup>

Sebanyak 20 ekor mencit dibagi dalam empat kelompok subjek penelitian. Kelompok pertama dan kedua masing-masing diberikan sari *Centella asiatica* sebanyak 75 mg/20 g bb (0,5 cc) dan tanpa bahan tersebut selama empat (4) minggu. Kedua kelompok dimasukkan kuman *S.typhi* (*strain virulens*) 10<sup>6</sup>/mL lewat rongga mulut pada minggu kedua. Kelompok ketiga diberikan tiamfenikol (30 mg/kgbb/hr) dan sari *Centella asiatica* 75 mg/20 g bb (0,5 cc) selama empat (4) minggu, sedangkan kelompok keempat diberikan tiamfenikol (30 mg/kgbb/hari) tanpa sari selama empat (4) minggu. Kedua kelompok juga dimasukkan kuman *S.typhi* 10<sup>6</sup>/mL lewat rongga mulut pada minggu pertama. Semua kelompok diterminasi pada akhir minggu keempat dan diperiksa kadar TNF- $\alpha$  dan kultur empeduanya.

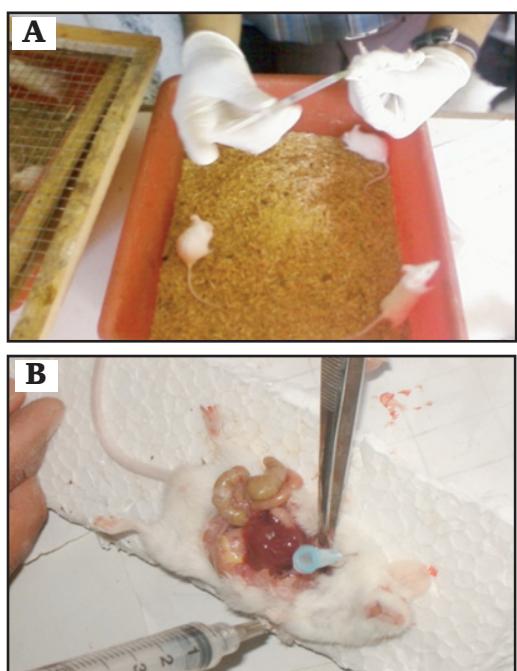
*Linked Immunosorbent Assay (ELISA), Double Antibody Sandwich Streptavidine Biotin Test (Mouse TNF- $\alpha$  BMS607/2, Bender MedSystems, Vienna, Austria, Europe).* Spesimen yang digunakan dalam pemeriksaan kadar TNF- $\alpha$  yaitu plasma heparin yang dipisahkan dengan pemusingan berkecepatan 4.000 rpm selama 10 menit.

Data telitian diuji homogenitasnya dengan *Levene's Test* pada taraf kemaknaan 5%. Perbedaan kelompok dianalisis dengan *OneWay ANOVA* dengan taraf kemaknaan 5%. Kemudian dianalisis lebih lanjut dengan *Least Significant Difference (LSD)* pada taraf kemaknaan 5%. Data dianalisis dengan program SPSS versi 14.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Sebanyak 20 ekor mencit galur *Balb/c* yang berumur antara 8–12 minggu, berkelamin jantan, dengan berat badan 60 gram dan sehat, dibagi ke dalam empat kelompok perlakuan. Kelompok pertama diberikan sari dan dimasukkan kuman *S.typhi*, Kelompok kedua tanpa diberikan sari, hanya dimasukkan kuman *S.typhi*. Kelompok ketiga diberikan obat tiamfenikol, ekstrak dan dimasukkan kuman *S.typhi*, sedangkan kelompok keempat hanya diberikan obat tiamfenikol selain kuman *S.typhi*. Terminasi hewan coba dilakukan pada akhir minggu ke empat untuk diambil darah dan organ ususnya.

Darah hewan coba ditampung dalam wadah kedap udara yang mengandung *Lithium heparin*, kemudian dipusingkan dengan kecepatan 4.000 rpm selama 10 menit. Plasma yang terbentuk dipisahkan ke dalam tabung *aliquot* sebanyak 500  $\mu$ L. Periksaan kadar TNF- $\alpha$  plasma dapat dilihat di Tabel 1.



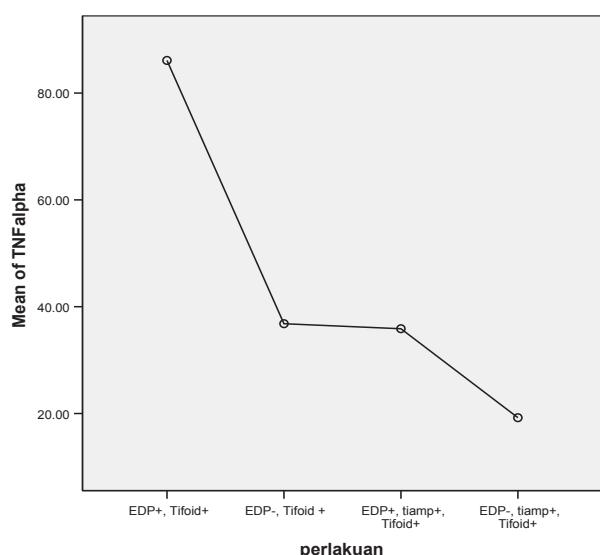
**Gambar 1.** A. Hewan coba diberikan sari *Centella asiatica*.  
B. Saat terminasi hewan coba.

**Tabel 1.** Kadar TNF- $\alpha$  plasma hewan coba di setiap kelompok perlakuan

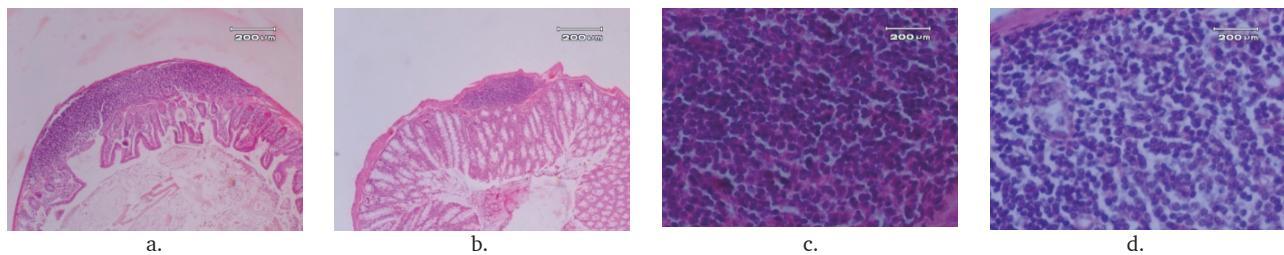
No	Kadar TNF- $\alpha$ (pg/mL)			
	Sari +, <i>S.typhi</i> +	Sari -, <i>S.typhi</i> +	Tiamf +, Sari +, <i>S.typhi</i> +	Tiamf +, Sari -, <i>S.typhi</i> +
1	86,10	37,87	36,10	21,31
2	81,58	37,12	31,52	16,07
3	86,74	39,87	32,33	18,45
4	87,87	36,55	39,87	21,31
5	88,25	32,66	39,53	18,93
Rerata	86,10 $\pm$ 2,67	36,81 $\pm$ 2,63	35,87 $\pm$ 3,90	19,21 $\pm$ 2,19

Berdasarkan uji normalitas data dengan *Shapiro-wilk* menunjukkan data bersebaran normal ( $p>0,05$ ). Uji homogenitas dengan *Levene's Test* menunjukkan bahwa keempat kelompok memiliki ragaman homogen ( $p= 0,430$ ). Pada uji *One-way ANOVA* menunjukkan ada perbedaan yang bermakna kadar TNF- $\alpha$  antara keempat kelompok ( $p=0,000$ ). Hasil uji *Post Hoc* dengan LSD, menunjukkan bahwa mencit yang diberikan sari daun piduh serta diinfeksi *S.typhi* menghasilkan peningkatan kadar TNF- $\alpha$  yang bermakna dibandingkan dengan yang tanpa diberikan ( $p=0,000$ ). Tahap pengobatan di mencit dengan infeksi *S.typhi* yang diberikan sari daun piduh dan obat tiamfenikol menunjukkan ada peningkatan yang bermakna kadar TNF- $\alpha$  dibandingkan dengan mencit yang terinfeksi *S.typhi* walau hanya mendapat obat yang sama ( $p=0,000$ ) (lihat Gambar 2).

Pada pemeriksaan kultur empedu menunjukkan ada pertumbuhan kuman *S.typhi* di kelompok pertama dan kedua, sedangkan setelah pengobatan dengan tiamfenikol di kelompok ketiga dan keempat tidak menunjukkan ada pertumbuhan kuman *S.typhi* di biakan yang sejenis.



**Gambar 2.** Means Plot setiap kelompok perlakuan.



**Gambar 3.** (a). Hiperplasi plaque Peyer's di mencit yang diberikan sari *Centella asiatica*. (b). Lebih besar dibandingkan dengan tanpa diberikan sari. (c). Tampak proliferasi sel limfosit pada pemberian sari *Centella asiatica*. (d). Lebih besar dibandingkan dengan tanpa diberikan sari

Amatan organ usus halus di setiap kelompok menunjukkan hiperplasi plaque Peyer's di mencit yang mendapatkan sari *Centella asiatica*. Mencit dengan infeksi *S.typhi* yang mendapat sari menunjukkan ada proliferasi limfosit dan hiperplasi plaque Peyer's lebih besar dibandingkan dengan mencit yang terinfeksi *S.typhi* tetapi tanpa mendapatkan sari *Centella asiatica*. Begitu juga pada tahap pengobatan, mencit yang terinfeksi *S.typhi* yang mendapat bahan tambahan sari *Centella asiatica* menunjukkan ada proliferasi limfosit dan hiperplasi plaque Peyer's yang lebih besar dibandingkan dengan mencit terkait, tetapi tanpa diberikan bahan tambahan sari (lihat Gambar 3).

Pegagan (daun piduh atau *Centella asiatica*) mengandung berbagai bahan aktif dan yang terpenting adalah triterfenoid safonin, termasuk *asiaticoside*, *centelloside*, *madecassoside* dan asam asiatik. Komponen yang lain adalah flavonoid, minyak atsiri, samak, fitosterol, asam amino dan karbohidrat.<sup>7</sup>

Mekanisme *Centella asiatica* untuk mengaktifkan makrofag belum jelas. Namun, diduga komponen pegagan seperti triterfenoid ditangkap oleh makrofag melalui reseptor protein G.<sup>8</sup> Protein G dengan GDP yang terdapat di dalam membran sel, akan mendekati ligan tersebut. Sesudah itu GDP akan digantikan oleh GTP, sehingga protein G tersebut menjadi aktif. Ikatan α protein G dengan GTP menuju ke *adenylycyclase* (protein efektor) yang akan mengaktifkan *adenylycyclase* dan mengubah ATP menjadi cAMP sebagai *second messenger*.

Xu dkk<sup>9</sup> melaporkan bahwa pemberian sari *Centella asiatica* meningkatkan fosforilasi sel yang berlanjut dengan peningkatan cAMP.<sup>9</sup> Pada tahun 1993, Fuente dkk<sup>10</sup> melaporkan keberadaan hubungan antara fungsi protein kinase C dengan tugas makrofag.<sup>10</sup>

Telitian ini menunjukkan bahwa pemberian sari daun piduh kepada mencit yang terinfeksi *S.typhi* meningkatkan kadar TNF-α dibandingkan dengan mencit yang tidak diberi. Kelompok mencit yang diberikan sari daun piduh terlebih dahulu dan kemudian diinfeksikan kuman *S.typhi* pada minggu kedua menunjukkan kadar TNF-α bermakna lebih

tinggi ( $86,10 \pm 2,67$  pg/mL) dibandingkan dengan kelompok mencit terkait, tetapi tanpa diberikan sari yang sama ( $36,81 \pm 2,63$  pg/mL). Pada tahap pengobatan, kelompok mencit dengan infeksi *S.typhi* yang diberikan sari daun piduh dan tiamfenikol menunjukkan kadar TNF-α bermakna lebih tinggi ( $35,87 \pm 3,90$  pg/mL) dibandingkan dengan kelompok mencit yang terkait, tetapi diberikan tiamfenikol tanpa sari yang sama. Kondisi ini menunjukkan bahwa pemberian sari daun piduh dapat meningkatkan aktivitas makrofag dan sel berinti satu lainnya yang dapat dilihat dari sekresi TNF-α di darah tepi mencit. Kwon dkk<sup>11</sup> mendapatkan bahwa ultrasonifikasi sari etanol daun piduh meningkatkan kadar TNF-α dan kadar IL-6 yang diseikresikan oleh sel limfosit T. Lebih lanjut didapatkan bahwa dengan penambahan sari daun piduh menyebabkan aktivasi sel *Natural Killer (NK)* meningkat sebanyak 10%.<sup>11</sup>

Mekanisme utama pertahanan tubuh terhadap *S.typhi* pertama kali melalui perlawanannya oleh neutrofil, kemudian diikuti oleh sel berinti satu. Sel inflamasi tersebut menghasilkan sitokin TNF-α, *interferon-gamma* (IFN-γ), IL-1, IL-2, IL-6 dan IL-8. Sel *Kupffer* merupakan tempat utama untuk menghasilkan TNF-α dalam hati.<sup>12,13</sup> TNF-α adalah sitokin yang dihasilkan oleh makrofag dan sel berinti satu lainnya, merupakan agen antibakterial yang baik terhadap *Salmonella spp.* khususnya *S.typhi*. TNF-α berhubungan dengan IFN-γ, IL-2 dan sitokin, yang dapat menetralisasi bakteri invasif, di samping fagositosis oleh makrofag.<sup>14</sup>

Telitian yang dilakukan oleh Besung<sup>15</sup> menunjukkan bahwa mencit dengan infeksi *S.typhi* yang diberikan sari *Centella asiatica* menunjukkan peningkatan aktivitas dan kemampuan fagositosis makrofag secara bermakna seiring dengan dosis sari *Centella asiatica* yang diberikan meningkat.<sup>15</sup>

Aktivitas makrofag tidak hanya ditentukan oleh bahan yang bersifat imunostimulan, melainkan harus dipicu oleh isyarat yang berasal dari antigen yang masuk ke dalam tubuh. Dinding sel *S.typhi* yang tersusun dari: polisakarida dan toksin yang dihasilkan kuman, segera dikenali oleh sel fagositik sebagai

antigen. Keberadaan antigen ini akan menyebabkan makrofag teraktivasi, selanjutnya berpindah ke arah sumber rangsangan. Selama inflamasi sel fagositik meninggalkan aliran darah menuju tempat infeksi sebagai respons terhadap bahan kimia (kemoatraktan) yang dihasilkan oleh kuman tersebut.<sup>16</sup> Makrofag yang sedang fagositosis atau makrofag yang sedang aktif akan mengeluarkan berbagai sitokin proinflamasi seperti: TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-2 dan IL-6 yang berfungsi untuk mengaktifasi makrofag atau sel limfosit T yang lain.<sup>17</sup>

Periksaan kultur empedu di kelompok yang diberikan tiamfenikol menunjukkan tidak ada pertumbuhan kuman *S.typhi*, baik yang diberikan sari maupun tanpa *Centella asiatica*. Sedangkan di kelompok mencit tanpa diberikan pengobatan dengan tiamfenikol menunjukkan ada pertumbuhan kuman *S.typhi* pada pemeriksaan kultur empedu. Hal ini menunjukkan bahwa sari *Centella asiatica* kurang kuat dalam membunuh *S.typhi* secara langsung, sehingga kuman *S.typhi* masih dapat tumbuh. Hal ini dapat dilihat pada pemeriksaan kultur empedu. Kandungan *Centella asiatica* seperti triterpenoid safonin dan flavonoid mampu berperan sebagai imunostimulan, sehingga meningkatkan aktivitas metabolisme di dalam sel makrofag. Metabolisme yang meningkat di dalam sel akan meningkatkan enzim dan bahan lain yang berperan dalam fagositosis, sehingga kemampuannya semakin meningkat.<sup>15</sup>

## SIMPULAN

Didasari telitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian sari *Centella asiatica* kepada mencit yang diinfeksi kuman *Salmonella typhi* menunjukkan peningkatan kadar TNF- $\alpha$  yang bermakna. Di samping itu pemberian sari *Centella asiatica* dapat meningkatkan proliferasi limfosit serta hiperplasi plaque Peyer's di mencit yang terinfeksi *Salmonella typhi*.

Perlu diteliti lebih lanjut mengenai pemberian sari *Centella asiatica* bagi infeksi *S.typhi* ditinjau dari sekresi sitokin antiinflamasi dan mencari penganalisis yang paling kuat yang terkandung dalam *Centella asiatica* asli Bali.

## DAFTAR PUSTAKA

- Widodo D, Demam Tifoid. Dalam: Sudoyo AW, dkk. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Ed Ke-5, Jakarta, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI, 2007; 1752–6.
- Lesser CF, Samuel I, and Miller. Salmonellosis. In: Kasper DL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16<sup>th</sup> Ed., New York, McGraw-Hill, 2005; 897–900.
- Lee TP, Stephen L, and Hoffman. Typhoid Fever. In: Stricland GT. Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases. 8<sup>th</sup> Ed., Philadelphia, W.B Saunders Company, 2000; 471–483.
- Bagchi GD, Puri HS. Centella asiatica II. Herba Hungarica. 1989; 28 (1–2): 127–134.
- Kartnig T. Clinical applications of Centella asiatica (L.) Urban. In herbs, spices and medicinal plants. In: Cracker LE, Simon JE (eds.). Recent advances in botanic horticulture and pharmacology; Oryx Press: Phoenix, AZ, USA, 1988; vol.3, pp. 145–173.
- Antony B, Santhakumari G, Merina B, Sheeba V, Mukkadan J. Hepatoprotective effect of Centella asiatica (L) I carbon tetrachloride-induced liver injury in rats. Indian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2006; vol. 68, no. 6. pp. 772–776.
- Satake T, Kamiya K, An Y, Oishi T, Yamamoto J. The anti thrombotic active constituents from Centella asiatic. Biol. Pharm. Bull. 2007; 30 (5): 935–940.
- Ito Y, Pandey P, Place A, et al. The novel triterpenoid 2-cyano-3, 12-dioxoolean-1,9-dien-28-oic acid induces apoptosis of human myeloid leukemia cells by a caspase-8-dependent mechanism. Cell Growth & Differentiation. 2000; 11: 261–267.
- Xu Y, Cao Z, Khan I, Lou Y. Gotu Cola (*Centella asiatica*) extract enhances phosphorylation of cyclic AMP response element binding protein in neuroblastoma cells expressing amyloid beta peptide. Journal of Alzheimer's Disease. 2008; 13 (3): 341–349.
- Fuente MDL, Bernaez, Del-Rio M, Hernanz A. Stimulation of murine peritoneal macrophage functions by neuropeptide Y and peptide YY involvement of protein kinase C. Immunology. 1993; 80: 259–265.
- Kwon MC, Han JG, Ha JH, et al. Immuno-regulatory effect on *Centella asiatica* L. Urban extraction solvent associated with ultrasonification process. Korean Journal of Medical Crop Science. 2008; 16: 294–300.
- Eckmann L, Kagnoff MF, Fierer J. Epithelial cells secrete the chemokine interleukin-8 in response to bacterial entry. Infect. Immun. 1993; 61: 4569–74.
- McCormick BA, Parkos CA, Colgan SP, Carnes DK, Madara JL. Apical secretion of a pathogen-elicited epithelial chemoattractant activity in response to surface colonization of intestinal epithelia by *Salmonella typhimurium*. J. Immunol. 1998; 160: 455–66.
- Andrade DR, Andrade JDR. Typhoid fever as cellular microbiological model. Rev. Inst. Med. Trop. 2003; 45 (4): 185–191.
- Besung INK. Ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) meningkatkan aktivasi makrofag peritoneum dan titer antibodi pada mencit yang diinfeksi *Salmonella typhi*. Dalam Disertasi Program Pascasarjana Universitas Udayana. Denpasar. 2010; 1–92.
- Oadrhiri Y, Silibile Y. Phagocytic and killing of intracellular pathogens: Interaction between cytokines and antibiotics. Curr. Opin. Infect. Disease. 2000; 13 (3): 233–45.
- Spellberg B, Edward JE, Jr. Type 1/type 2 immunity in infectious disease. Clin. Infect. Dis. 2001; 32: 76–102.

# WAKTU PENYIMPANAN TROMBOSIT TERKAIT JUMLAH DI KONSENTRAT TROMBOSIT

(*Storaging Time of Thrombocyte on Platelets Count in its Concentrates*)

Raehana Samad<sup>1</sup>, Agus Alim Abdullah<sup>1</sup>, Kusriny A.P<sup>2</sup>, Mansyur Arif<sup>1</sup>

## ABSTRACT

The transfusion of thrombocyte concentrate is one of the important medical approaches to make the platelet count raised in patients with thrombocytopenia. The TC could change during the storage process, so the in vitro storing should be considered to minimize the alterations on the platelet count. The study was aimed to know the impact of storage time to maintain the platelet count stability in TC of transfusion blood by evaluating it. A study with Time Series design was performed in 30 samples of TC of transfusion blood collected from 30 blood donors. The samples were collected from the bag tube of TC and the test is performed as soon as possible by using haematological analyzer (Sysmex KX-21) with an impedance method, the rest of the samples was stored in an agitator on 22±2°C to perform a repeated count on day 5<sup>th</sup> and 7<sup>th</sup>. The collected data was analyzed with “Paired T Test”. The results of this study showed that the platelet count in TC of transfusion blood was decreased in the fifth day compared to the first day, but the decreased matter is insignificant, statistically ( $p=0.13$ ). While after seventh (7) day, the platelet count is decreased significantly ( $p=0.00$ ). The researchers concluded that the storage of TC for seven (7) days could not maintain the stability of the platelet count of the transfusion blood. Therefore is suggested, a further study to evaluate the impact of storage time on platelets viability. So the quality of platelets in TC of transfusion blood can be evaluated.

**Key words:** Platelets count, storage time, thrombocyte concentrate

## ABSTRAK

Transfusi Konsentrat Trombosit (KT) adalah salah satu tindakan medis yang penting untuk meningkatkan jumlah trombosit bagi pasien trombositopenia. Selama penyimpanan KT dapat mengalami berbagai perubahan, sehingga penyimpanan di in vitro harus diperhatikan dalam upaya mengurangi perubahan yang terjadi di sejumlah trombosit. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh waktu penyimpanan dalam menjaga stabilitas jumlah trombosit di KT darah transfusi dengan menilainya. Penelitian dilakukan dengan menggunakan rancangan deretan waktu di 30 sampel KT darah transfusi dari 30 pendonor darah sukarela. Sampel diambil dari selang kantong KT dan pemeriksaan jumlah trombosit segera dilakukan dengan menggunakan hematological analyzer (Sysmex KX-21) dengan metode impedans. Kemudian sisa sampel disimpan dalam agitator pada suhu 22±2°C untuk dihitung kembali pada hari kelima dan ketujuh. Data yang diperoleh dianalisis dengan “uji T berpasangan”. Telitian ini menunjukkan bahwa jumlah trombosit KT darah transfusi mengalami penurunan pada hari kelima dibandingkan dengan hari pertama, tetapi penurunan tersebut tidak bermakna secara statistik ( $p=0,13$ ), sedangkan penurunan jumlah trombosit bermakna setelah hari ketujuh ( $p=0,00$ ). Kesimpulan dari penelitian ini adalah, bahwa penyimpanan KT selama tujuh hari tidak dapat mempertahankan stabilitas jumlah trombosit darah transfusi dan disarankan untuk diteliti lebih lanjut. Yaitu sebaiknya kajian dilakukan juga untuk menilai pengaruh waktu penyimpanan terhadap viabilitas trombosit, sehingga dapat menilai mutu trombosit dari KT darah transfusi tersebut.

**Kata kunci:** Jumlah trombosit, waktu penyimpanan, konsentrat trombosit

## PENDAHULUAN

Transfusi Konsentrat Trombosit (KT) adalah salah satu tindakan medis yang penting untuk meningkatkan jumlah trombosit di pasien trombositopenia. Volume rerata KT darah transfusi adalah antara 30–50 cc setiap unit-nya yang dapat meningkatkan jumlah trombosit rerata antara 5000–10000/uL setelah dilakukan di orang dewasa.<sup>1,2</sup>

Trombosit (platelet) adalah keping darah pembeku dengan ukuran lebih kecil daripada sel yang lain

dan berjumlah sekitar 150.000–400.000/mm<sup>3</sup> di orang dewasa.<sup>3</sup> Trombosit berperan penting dalam mekanisme pembekuan darah dengan melepaskan zat di tempat cedera atau luka dan bersama dengan faktor pembeku lain akan membentuk anyaman protein yang kuat (fibrin).<sup>4</sup> Faal koagulasi tersebut akan berakhir dengan pembentukan sumbat trombosit (platelet plug) yang dapat menghentikan perdarahan lebih lanjut.<sup>5</sup>

Konsentrat trombosit adalah bagian dari darah utuh yang berisi KT yang dipisahkan dengan cara

<sup>1</sup> Bagian Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin/RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. E-mail: raesa\_73@yahoo.co.id

<sup>2</sup> UPTD Transfusi Darah Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan. Jl. Perintis Kemerdekaan Km.11 Makassar

memusingkan.<sup>3,6</sup> Trombosit memiliki masa hidup yang lebih singkat daripada sel darah merah dan hanya bertahan hidup antara 8–10 hari secara *in vivo*. Kelangsungan hidup di *in vitro* bahkan lebih singkat, yaitu tiga hari tanpa goyangan dan paling lama lima hari dengan kegiatan penggoyang (agitator). Selama penyimpanan KT dapat mengalami berbagai perubahan, sehingga penyimpanan di *in vitro* harus diperhatikan dalam upaya mengurangi perubahan yang terjadi di sejumlah trombosit tersebut. Hal itu disebabkan, karena suasana di *in vitro* sangat berbeda dengan lingkungan *in vivo*.<sup>6</sup> Cara menyimpan darah di *in vitro* harus dapat memenuhi persyaratan sebagai berikut, yaitu harus mempertahankan sel darah tetap hidup dan sel darah tetap berfungsi.<sup>4</sup>

Faktor yang harus diperhatikan untuk memenuhi persyaratan tersebut adalah: kondisi suhu penyimpanan dan terdapat antikoagulan. Suhu penyimpanan KT berkisar  $22\pm2^\circ\text{C}$  dengan menggunakan antikoagulan *Citrate Phosphate Dextrose Adenine acid* (CPDA-1).<sup>1</sup>

Telitian yang dilakukan oleh Triyono dkk<sup>7</sup> menunjukkan, bahwa tidak terjadi perubahan yang bermakna di tolok ukur biokimia (LDH, pH,  $\text{pCO}_2$ ,  $\text{pO}_2$ , glukosa dan laktat) selama penyimpanan pada hari kesatu (1), lima (5) dan tujuh (7) di KT darah transfusi.<sup>7</sup> Vucetic *et al* pada tahun 2007<sup>8</sup> menunjukkan hasil yang berbeda, yaitu bahwa terjadi perubahan tolok ukur biokimia pada penyimpanan KT selama lima hari, tetapi hal tersebut tidak mempengaruhi daya kerja trombosit.<sup>8</sup> Berbeda dengan telitian Subota *et al*<sup>9</sup> yang menyatakan bahwa terjadi kerusakan sel paling sedikit selama penyimpanan KT.<sup>9</sup>

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh waktu penyimpanan dalam menjaga stabilitas sejumlah trombosit di KT darah transfusi dengan milainya. Manfaat penelitian ini adalah menambah kejelasan ilmiah tentang pengaruh lama penyimpanan terhadap jumlah trombosit di KT darah transfusi dan dapat dijadikan dasar untuk meneliti lebih lanjut dalam hubungan dengan peningkatan jumlah trombosit di resipiennya.

## METODE

Penelitian dilakukan dengan menggunakan rancangan deretan waktu di 30 sampel KT darah transfusi dari 30 pendonor darah sukarela yang telah memenuhi persyaratannya dan telah lolos uji penyaringan terhadap Penyakit Menular Lewat Transfusi Darah (PMLTD) yaitu: Hepatitis B dan C, Sifilis serta HIV. Aktivitas pembuatan KT dilakukan di laboratorium UPTD Transfusi Darah Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan dan pemeriksaan jumlah trombosit dilakukan di Balai Laboratorium

Kesehatan (BLK) Makassar pada bulan April sampai Juli 2011. Sampel diambil dari selang kantong KT dan pemeriksaan jumlah trombosit segera dilakukan dengan menggunakan *haematological analyzer* (*Sysmex KX-21*) dengan metode impedans, kemudian sisa sampel disimpan dalam inkubator trombosit yang menggunakan agitator pada suhu  $22\pm2^\circ\text{C}$  untuk dihitung kembali pada hari kelima dan ketujuh.

Data dianalisis menggunakan program statistik dengan uji T berpasangan (*Paired T test*) kemudian dipersajikan dalam bentuk tabel dan gambar.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Ciri umum pendonor dan sampel KT

Penelitian ini menggunakan 30 sampel KT dari 30 pendonor darah sukarela. Di tabel 1 dipertunjukkan, bahwa sebagian besar sampel berasal dari kelompok laki-laki (77%) dengan golongan darah A yang terbanyak (40%). Volume KT setiap unit kantong darah yang terbanyak adalah antara 41–50 cc (86%).

### Jumlah trombosit sampel KT dengan waktu penyimpanan yang berbeda

#### Hari pertama (H1) dan hari kelima (H5)

Hasil hitung jumlah trombosit sampel KT darah transfusi dengan waktu pemeriksaan yang berbeda, yaitu pada hari pertama (sesaat setelah pembuatan) dibandingkan dengan hari kelima diperlihatkan di Tabel 2. Tabel 2 menunjukkan bahwa terdapat penurunan jumlah trombosit setelah penyimpanan hari kelima, akan tetapi penurunan tersebut tidak bermakna secara statistik ( $p=0,13$ ).

Perubahan jumlah trombosit sangat dipengaruhi oleh suhu penyimpanan dan volume antikoagulan yang harus sesuai dengan darah donornya dalam mempertahankan jumlah trombosit KT darah transfusi yang disimpan selama beberapa hari. Penyimpanan KT pada suhu  $22\pm2^\circ\text{C}$  di agitator dan darah donornya

**Tabel 1.** Ciri umum pendonor darah dan sampel KT

Variabel	n (30)		(%)
<b>Pendonor</b>			
Jenis Kelamin	Laki-laki	23	(77)
	Perempuan	7	(23)
Golongan Darah	A	12	(40)
	B	10	(27)
	AB	0	(0)
	O	8	(33)
<b>Konsentrasi trombosit</b>			
Volume setiap unit (cc)	31–40	4	(14)
	41–50	26	(86)

**Tabel 2.** Jumlah trombosit yang diperoleh dari sampel KT pada hari pertama dan kelima

Waktu pemeriksaan	Jumlah trombosit ( $10^3/\mu\text{L}$ )		$p^*$
	Rerata	Simpang baku	
Hari pertama	1464,6	255,54	
Hari kelima	1457,4	263,09	0,13

\*Uji T berpasangan

yang tertampung harus seimbang dengan volume antikoagulan CPDA-1 yang telah tersedia dalam kantong darah, sehingga jumlah trombosit dapat dipertahankan stabilitasnya bila komponen tersebut tidak dengan segera digunakan.

### Hari pertama (H1) dan hari ketujuh (H7)

Hasil hitung jumlah trombosit di sampel KT darah transfusi dengan waktu pemeriksaan yang berbeda, yaitu pada hari pertama (sesaat setelah pembuatan) dibandingkan dengan hari ketujuh diperlihatkan di Tabel 3. Tabel di bawah menunjukkan bahwa terdapat penurunan jumlah trombosit yang bermakna secara statistik setelah penyimpanan tujuh hari ( $p=0,00$ ). Hal tersebut memperlihatkan bahwa kelangsungan hidup trombosit secara *in vitro* selama tujuh hari penyimpanan tidak dapat mempertahankan stabilitas jumlah trombosit di KT darah transfusi. Hal ini dapat diperlihatkan dengan jelas di Gambar 1.

Triyono dkk<sup>7</sup> melaporkan hal yang berbeda, bahwa perubahan yang bermakna tidak terjadi di sejumlah trombosit selama penyimpanan hari kesatu (1), lima (5) dan tujuh (7) di KT darah transfusi.<sup>7</sup> Subota *et al*<sup>9</sup> yang menyatakan bahwa terjadi kerusakan sel minimal selama penyimpanan KT.<sup>9</sup>

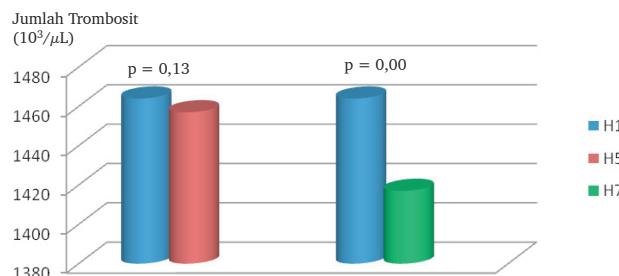
### SIMPULAN DAN SARAN

Telitian ini memperlihatkan, bahwa penyimpanan KT sampai hari ketujuh tidak dapat mempertahankan stabilitas sejumlah trombosit darah transfusi. Keterbatasan telitian ini adalah akibat jumlah sampel yang terbatas, sehingga disarankan untuk mengkaji lebih lanjut dengan menggunakan jumlah sampel yang lebih banyak dan sebaiknya menilai pula pengaruh waktu penyimpanan terhadap daya hidup trombosit, sehingga dapat menilai mutu trombosit di KT darah transfusinya.

**Tabel 3.** Jumlah trombosit yang diperoleh dari sampel KT pada hari pertama dan ketujuh

Waktu pemeriksaan	Jumlah trombosit ( $10^3/\mu\text{L}$ )		$p^*$
	Rerata	Simpang baku	
Hari Pertama	1464,6	255,54	
Hari Ketujuh	1417,4	256,07	0,00

\*uji T berpasangan



**Gambar 1.** Perbandingan antara jumlah trombosit di KT hari pertama, kelima dan ketujuh.

### DAFTAR PUSTAKA

- Depkes RI. Pengolahan Darah. Dalam: Teknologi Transfusi Darah. Materi Inti 7 Pelatihan Crash Program Petugas Teknis Transfusi Darah, Jakarta, Pusdiklat SDM Kesehatan Badan PPSDM Depkes RI, 2009; 27–8: 46–8.
- Ronald A, Richard A Pherson. Ilmu kedokteran Transfusi. Dalam: Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan Laboratorium. Ed 11., Jakarta, EGC, 2004; 356.
- Bain JB, Lewis MS, Bates I. Basic Haematological Techniques. In: Dacie and Lewis Practical Haematology, 10<sup>th</sup> Ed., Philadelphia, Churchill Livingstone, 2009; 51.
- Depkes RI. Komponen dan Fungsi Darah. Dalam: Serologi Golongan Darah, Modul 3. Jakarta, Pusdiklat SDM Kesehatan Badan PPSDM Depkes RI, 2003; 3.
- Bakta M. Hemostatis. Dalam: Hematologi Klinik Ringkas Cetakan I. Jakarta, EGC, 2007; 234.
- Devine DV, Serrano K. The Platelet Storage Lesion. Clin Lab Med 30. Canada, Elsevier Inc. 2010; 476.
- Triyono, Teguh, Nulyono B. Analisis Profil Platelet Storage Lesion (PSL) pada Thrombocyte Concentrate (TC) Selama Penyimpanan di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Yogyakarta, Perpustakaan Universitas Gadjah Mada (UGM), 2007; 1.
- Vucetic D, Taseski J, Radic MS, Regovic V. Biochemical Changes in Thrombocyte Concentrates Stored for 5 Days. Vojnosanit Pregl. 2000 Sep-Oct; 57 (5): 29,34.
- Subota V, Balint B, Vojvodic D, Pejovic J. Evaluation of Platelet Activation Parameter as Quality Markers for the Stored Platelets. Journal of Medical Biochemistry. JMB 2007; 26 (4): 282.

# KADAR ASAM URAT SERUM DAN KOMPONEN SINDROM METABOLIK

(*Serum Uric Acid and Metabolic Syndrome Component*)

MI Diah P<sup>1</sup>, Banundari Rachmawati<sup>2</sup>, Purwanto AP<sup>2</sup>

## ABSTRACT

The incidence of metabolic syndrome (MetS) is significantly increasing. The elevated serum uric acid (SUA) level is correlated with the metabolic risk of cardiovascular. The relationship between SUA levels and components of MetS has been inconsistent. The aim of this study was to know the correlation between SUA level and component of MetS by analyzing. This study was a cross-sectional design conducted on healthy people at the Medical Check Up (MCU) Clinic, Dr. Moewardi Hospital, Surakarta from June 2012 until February 2013. MetS was defined according to the 2005 International Diabetes Federation (IDF) criteria. The statistical analysis was done by Student's T test, Pearson or Spearman correlation coefficients. The researchers considered  $p < 0.05$  as statistically significant with a 95% confidence interval. A total of 80 healthy subjects, (range 19–57 years) were enrolled into this study. MetS was diagnosed in 40 persons where men (62.5%) were more than women and the non-MetS in women (62.5%) were more than men. In this study, a positive correlation was found between SUA and systolic blood pressure, diastolic blood pressure and waist circumference (Pearson  $r = 0.354, 0.495, 0.399$ , respectively,  $p < 0.05$ ) in women, but not in men. The SUA was positively correlated with systolic blood pressure, diastolic blood pressure and waist circumference, particularly in women. A long term study is needed to investigate the consequence of increasing the SUA level in metabolic disorders and hormonal influences as well.

**Key words:** Serum uric acid, metabolic syndrome components

## ABSTRAK

Kejadian gejala atau Sindrom Metabolik (SM) semakin meningkat. Peningkatan kadar serum asam urat berasas dengan kebahayaan metabolik kardiovaskular. Hubungan antara kadar serum asam urat dengan komponen SM tidak konsisten. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui kenasabhan antara kadar serum asam urat dengan komponen SM dengan menganalisisnya. Penelitian dilakukan menurut rancangan potong lintang di subjek yang sehat dengan pemeriksaan di poliklinik *Medical Check Up* (MCU) RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada bulan Juni 2012–Februari 2013. Batasan SM berdasarkan patokan *International Diabetes Federation* (IDF) 2005. Analisis statistik yang digunakan pada penelitian ini adalah *Student's T test*, *Pearson* atau *Spearman*, yang bermakna pada  $p < 0,05$ ; dan selang kepercayaan 95%. Jumlah keseluruhan 80 subjek yang sehat (berusia 19–57 tahun). Diagnosis SM di 40 subjek dengan jumlah laki-laki (62,5%) lebih banyak daripada perempuan, non-SM dengan jumlah perempuan (62,5%) lebih banyak daripada laki-laki. Pada perempuan didapatkan kenasabhan positif antara kadar serum asam urat dengan tekanan darah sistole, diastole dan lingkar perut ( $Pearson r = 0,354; 0,495; 0,399$ ; berurutan,  $p < 0,05$ ), tetapi tidak bagi laki-laki. Kadar serum asam urat berasas positif dengan tekanan darah sistole, diastole dan lingkar perut terutama untuk perempuan. Para peneliti berpendapat perlu diteliti lebih lanjut dalam waktu jangka panjang untuk mengetahui akibat peningkatan kadar serum asam urat terhadap penyakit metabolik dan perubahan terkait hormon.

**Kata kunci:** Serum asam urat, komponen sindrom metabolik

## PENDAHULUAN

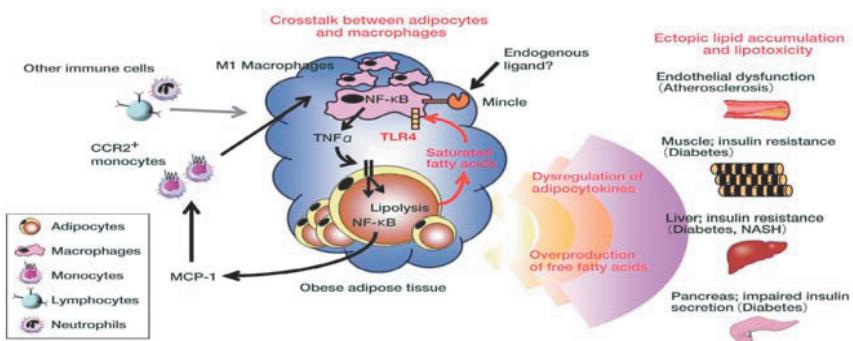
Kegemukan merupakan masalah kesehatan masyarakat dan ekonomi yang utama. Jumlah penyakitnya meningkat di seluruh dunia, baik itu di negara barat maupun Indonesia.<sup>1</sup> Kegemukan merupakan salah satu komponen Sindrom Metabolik (SM). Telitian di Jakarta pada tahun 2006 mendapatkan jumlah penyakit SM sebesar 26,3% dengan komponen terbesar yaitu kegemukan sentral (59,4%). Pemeriksaan kegemukan sentral mampu meramalkan ada atau tidak ada SM dibandingkan dengan komponen yang lain.<sup>2</sup>

Kegemukan dibataskan sebagai kondisi abnormal atau penumpukan lemak berlebihan (adiposa) di jaringan yang mampu menurunkan kesehatan.<sup>1</sup> Kejadian komplikasi diabetes atau penyakit kardiovaskular diketahui berhubungan dengan setiap komponen SM. Telitian yang dilakukan di Indonesia menunjukkan bahwa kegemukan sentral merupakan komponen yang paling banyak ditemukan di individu dengan SM.<sup>2</sup>

Kegemukan sentral memegang kunci peranan kuat, karena banyak telitian yang membuktikan hubungan antara penyakit kardiovaskuler dengan komponen SM

<sup>1</sup> Divisi Endokrinologi dan Penyakit Metabolik, Bagian Patologi Klinik RSUD Dr. Moewardi/FK UNS Surakarta. E-mail: mi\_diahp@yahoo.co.id.

<sup>2</sup> Divisi Endokrinologi dan Penyakit Metabolik, Bagian Patologi Klinik FK UNDIP/RSUP Karyadi Semarang



**Gambar 1.** Inflamasi jaringan adiposa dan penumpukan lemak ektopik (CCR2, C-C chemokine receptor 2; MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1; Mincle, macrophage-inducible C-type lectin; NASH dan non-alcoholic steatohepatitis).<sup>4</sup>

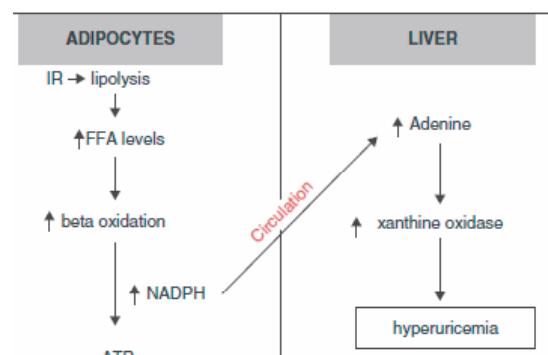
yaitu lingkar perut. Kegemukan sentral terjadi di stres oksidatif dan komplikasi diabetik. Kegemukan sentral, yang diperiksa dengan lingkar perut merupakan langkah awal untuk mengetahui SM.<sup>3</sup>

Penumpukan lemak jaringan berlebihan (adiposa) merupakan organ metabolismik yang aktif mensekresi adipositokin ke dalam edaran darah dan mempengaruhi kerja insulin. Di telitian tertunjukkan bahwa kegemukan berhubungan dengan kondisi kronik, termasuk juga inflamasi derajat rendah yang mencetuskan resistensi insulin. Keseimbangan pembuatan adipositokin yaitu pro dan antiinflamasi di kegemukan abdominal, berperan penting pada perkembangan berbagai segi SM. Telitian menunjukkan bahwa terdapat infiltrasi makrofag ke dalam jaringan adiposa di pasien yang kegemukan memacu jalur aktifasi inflamasi. Infiltrasi ini berhubungan dengan perkembangan resistensi insulin dan penumpukan lemak di tempat yang bukan semestinya. (ektopik). Penumpukan lemak ektopik di manusia dengan kegemukan menunjukkan peran makrofag di patofisiologinya (lihat Gambar 1).<sup>4</sup>

Asam urat merupakan oksidasi dan hasil akhir dari metabolisme nukleotida purin. Di manusia, urikase hati mengubah urat menjadi alantoin, yaitu substansi yang menurunkan kadar asam urat. Pada proses akhir, asam urat dieksresi melalui ginjal.<sup>5,6</sup>

Peningkatan kadar serum asam urat berhubungan dengan peningkatan kebahayaan kardiovaskular, penyakit serebrovaskular, aterosklerosis dan DM tipe 2. Gejala terkait metabolik juga meningkatkan jumlah penyakit tertentu terkait beberapa tolok ukur SM yaitu: kegemukan, dislipidemia dan tekanan darah tinggi. Telitian lainnya menunjukkan jumlah penyakit tertentu komponen SM meningkat tajam dengan keberadaan peningkatan kadar serum asam urat. Peningkatan kadar serum asam urat didapatkan lebih tinggi di perempuan daripada laki-laki.<sup>5,7</sup>

Asam urat berperan ganda, yaitu sebagai prooksidan (di dalam sel) atau antioksidan (di dalam plasma atau ekstrasel).<sup>8-10</sup> Asam urat mampu



**Gambar 2.** Resistensi insulin mencetuskan hiperurikemia.<sup>10</sup>

mengubah radikal bebas dan antioksidan terbanyak di plasma manusia, juga dapat menghilangkan oksigen tunggal dan radikal bebas. Serum asam urat berhubungan dengan stres oksidatif. Asam urat berperan sebagai prooksidan dalam kondisi stres oksidatif melalui aktifasi Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (NADP) oxidase dan jalur xanthine oxidase (lihat Gambar 2).<sup>10</sup> Asam urat dapat memicu stres oksidatif di berbagai sel, termasuk adiposit. Perubahan inflamasi dan oksidatif di adiposit menyebabkan ada SM di tikus gemuk. Beberapa kajian menunjukkan bahwa asam urat memicu menghasilkan Tumour Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Asam urat mampu menghambat bioavailabilitas oksida nitrat, yang berperan penting bagi kerja insulin untuk penerimaan glukosa. Hiperurisemia lebih dipertimbangkan sebagai hasil resistensi insulin daripada prekursornya.<sup>9</sup>

Hiperurikemia sering didapatkan di pasien dengan SM, walaupun secara klinis masih menjadi pertahanan dan diremehkan.<sup>9</sup> Serum asam urat berhubungan dengan inflamasi. Pemeriksaan petanda inflamasi secara langsung sangat mahal, rumit dan tidak dapat dilakukan secara rutin di laboratorium. Serum asam urat merupakan petanda inflamasi dan faktor kebahayaan metabolismik kardiovaskuler yang dapat diperiksa secara mudah, murah, cepat dan rutin dilakukan di laboratorium. Demikian juga

penghambat *xanthine oxidase* sebagai pengobatan kadar asam urat relatif aman, murah dan mudah didapatkan. Pada pengkajian ini, para peneliti bertujuan untuk mengetahui kenasaban antara kadar asam urat serum dan komponen SM karyawan di RSUD Dr Moewardi yang memeriksakan kesehatan rutin dengan menganalisisnya.

## METODE

Penelitian ini dirancang potong lintang untuk mengetahui kenasaban antara kadar serum asam urat dan komponen SM di RSUD Dr. Moewardi Surakarta antara Juni 2012 sampai Februari 2013. Penelitian dilaksanakan di Poliklinik MCU RSDM Surakarta serta Instalasi Laboratorium Patologi Klinik Sub Bagian Kimia Klinik RSDM Surakarta. Populasi sasaran adalah semua subjek yang memeriksakan diri di MCU RSDM, Surakarta. Pengambilan sampling dilakukan secara berurutan sesuai patokan kesertaan yaitu: pasien kegemukan abdominal; usia kelompok dewasa; menyetujui dan menandatangani lembar persetujuan tindakan. Patokan tidak disertakan meliputi: kondisi infeksi atau inflamasi ditandai dengan kadar CRP  $\geq 10$  mg/dL atau jumlah keseluruhan leukosit  $>11,10^3$  / $\mu$ L; sedang minum obat antiinflamasi atau antioksidan; riwayat atau sedang menderita penyakit hati, ditandai dengan peningkatan kadar SGPT 3 kali di atas harga rujukan ( $\text{♂} >135$  IU/L,  $\text{♀} >102$  IU/L).

Perkiraan besar sampel berdasarkan rumus besarnya untuk rancangan penelitian analisis kenasaban yaitu 80 subjek.<sup>11</sup> Variabel bebas pada penelitian ini adalah kadar asam urat, sedangkan variabel tergantung meliputi: glukosa, kolesterol HDL, trigliserida, tekanan darah sistolik dan diastolik, serta lingkar perut.

Subjek penelitian mengikuti penatalaksanaan sesuai tata langkah yang berlaku di MCU. Semua periksa dicatat dan dikumpulkan dalam bentuk formulir terpadu, data yang diperoleh dianalisis dengan perhitungan statistik dan disusun dalam tabel hasil meneliti. Pengukuran lingkar perut di titik tengah di antara batas bawah arkus kosta dan batas atas krista iliaka garis tengah aksila, menggunakan pita meteran non elastis, berketelitian 0,1 cm dan dilingkarkan mendatar melewati perut. Pengukuran dilakukan pada waktu akhir hembusan napas keluar yang normal.

Serum darah diperiksa menggunakan alat spektrofotometer ADVIA 1800. Cara pengukuran asam urat dengan metode urikase/peroksidase dan penentuan glukosa menggunakan glukosa heksokinase II (GLUH). Sedangkan kolesterol HDL yaitu secara enzimatik dan trigliserida menggunakan metode glicerol-blanked.

Gejala metabolismik diberi batasan berdasarkan patokan International Diabetes Federation (IDF) tahun

2005, yaitu kelompok faktor kebahayaan meliputi: kegemukan sentral (lingkar perut sesuai suku bangsa, untuk orang Asia: laki-laki  $\geq 90$  cm dan  $\geq 80$  cm untuk perempuan), ditambah paling tidak dua patokan lain yaitu : trigliserida  $\geq 150$  mg/dL atau pengobatan menurunkan kadar trigliserida, kolesterol HDL  $<40$  (lelaki) dan  $<50$  (perempuan) atau pengobatan khusus, tekanan darah  $\geq 130/85$  mmHg atau pengobatan farmakologis untuk tekanan darah tinggi dan glukosa darah puasa  $\geq 100$  mg/dL atau diabetes (termasuk toleransi glukosa terganggu).<sup>3,12</sup> Tekanan sistolik dan diastolik diperiksa tiga kali di lengan kiri menggunakan *sphygmomanometer aneroid*, setelah istirahat selama 10 menit dengan sikap duduk, hasil direratakan setelah tiga kali pemeriksaan.

Hasil mengukur dikelompokkan menjadi dua yaitu SM atau non-SM (memenuhi atau tidak memenuhi patokan SM). Kadar asam urat serum berbeda untuk setiap jenis kelamin, sehingga hasil yang didapat dikelompokkan sendiri, laki-laki atau perempuan. Variabel disajikan dalam bentuk rerata  $\pm$  Simpang Baku (SB). Penelitian ini dilaksanakan sesudah meminta persetujuan Komisi Etika Penelitian Biomedis Manusia di Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/RSDM Surakarta dan persetujuan pasien bersangkutan. Untuk hal yang disebutkan terakhir, setelah yang bersangkutan dijelaskan tujuan dan tata langkah penelitiannya. Data dianalisis menggunakan uji T dan kenasaban Pearson atau Spearman dengan kemaknaan  $p \leq 0,05$  dan selang kepercayaan 95%. Analisis statistik diolah menggunakan program komputer.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Ciri dasar penelitian disajikan di Tabel 1. Subjek penelitian sebanyak 80 orang (berusia antara 19–57 tahun), rerata usia  $\pm$  SB yaitu  $45,15 \pm 9,28$  tahun, jumlah komponen SM  $2,56$  (1,09), IMT  $27,36 \pm 3,37$ , serum asam urat  $5,50 \pm 1,56$  mg/dL, lingkar perut  $93,39 \pm 7,63$  cm, glukosa  $109,16 \pm 77,61$  mg/dL, kolesterol HDL  $47,86 \pm 10,10$  mg/dL, trigliserida  $185,01 \pm 127,81$  mg/dL, tekanan darah sistolik  $117,88 \pm 14,47$  mmHg dan tekanan darah diastolik  $81,75 \pm 11,45$  mmHg. Subjek dengan SM sebanyak 40 (50%) dan non-SM 40 (50%). Dalam telitian didapatkan SM laki-laki 62,5% dan non-SM perempuan 62,5%.

Di dua kelompok, SM dan non-SM didapatkan perbedaan yang bermakna terkait jumlah komponen SM meliputi: glukosa darah puasa, kolesterol HDL, trigliserida, tekanan darah sistolik dan diastolik ( $p=0,001$ ;  $0,001$ ;  $0,001$ ;  $0,006$ ;  $0,010$ ; secara

**Tabel 1.** Ciri dasar subjek penelitian

Ciri	Gejala metabolik		Jumlah keseluruhan (n=80)	p†
	SM (n=40)	Non-SM (n=40)		
Usia (tahun)				
Rerata ± SB	44,52±9,45	45,78±9,20	45,15±9,28	0,550
Termuda– tertua	24–57	19–56	19–57	
Jumlah komponen SM				
Rerata ± SB	3,48(0,68)	1,65(0,48)	2,56(1,09)	0,001#
Minimum–maksimum	3–5	1–2	1–5	
Indeks Masa Tubuh (IMT)				
Rerata ± SB	27,65±3,30	27,08±3,47	27,36±3,37	0,449
Minimum – maksimum	23–39	18–36	18–39	
Asam urat (mg/dL)				
Rerata ± SB	5,65±1,78	5,37±1,3	5,50±1,56	0,417
Minimum–maksimum	0,90–8,90	2,70–8,40	0,90–8,90	
Lingkar perut (cm)				
Rerata ± SB	94,68±7,78	92,10±7,36	93,39±7,63	0,132
Terpendek–terpanjang	81–120	81–114	81–120	
Glukosa darah puasa (mg/dL)				
Rerata ± SB	101,00±101,63*	81,03±15,73	109,16±77,61	0,001#
Minimum–maksimum	56–505	42–124	42–505	
Kolesterol HDL (mg/dL)				
Rerata ± SB	43,20±6,72	52,52±10,80	47,86±10,10	0,001#
Minimum–maksimum	26,6–63,8	31,9–83,2	26,6–83,2	
Trigliserida (mg/dL)				
Rerata ± SB	246,05±146,38	123,98±63,39	185,01±127,81	0,001#
Minimum–maksimum	55–589	50–313	50–589	
Tekanan darah sistolik (mmHg)				
Rerata ± SB	122,25±15,81	113,50±12,52	117,88±14,47	0,006#
Minimum–maksimum	60–110	90–140	90–150	
Tekanan darah diastolik (mmHg)				
Rerata ± SB	85,00±12,81	80,00±8,93*	81,75±11,45	0,010#
Minimum–maksimum	60–110	60–100	60–110	

(\* median, † uji T, # bermakna p≤0,05, IK 95%)

Jumlah komponen SM	Kadar asam urat serum (mg/dL)		Jumlah keseluruhan n (rerata)	p†
	Laki-laki n (rerata ± SB)	Perempuan n (rerata ± SB)		
1 komponen	5(6,94±1,15)	9(4,40±1,32)	14(5,31±1,75)	0,004#
2 komponen	10(6,23±0,83)	16(4,87±0,78)	26(5,39±1,03)	0,001#
3 komponen	15(6,01±1,76)	10(3,95±1,10)	25(5,18±1,82)	0,003#
4 komponen	8(6,86±0,66)	3(4,83±2,03)	11(6,31±1,42)	0,025#
5 komponen	2(6,60±0,28)	2(6,85±2,90)	4(6,73±1,69)	0,914

(n jumlah, † uji T, # bermakna p≤0,05, IK 95%)

berurutan). Namun untuk: usia, IMT, lingkar perut dan asam urat untuk kedua kelompok adalah sama ( $p=0,550$ ; 0,449; 0,417; secara berurutan). Di kelompok SM didapatkan hasil rerata yang lebih tinggi daripada non-SM, meliputi jumlah komponen, glukosa, trigliserida, tekanan darah sistolik, diastolik (rerata = 3,48, 101 mg/dL, 246,05 mg/dL, 122,25 mmHg, 85 mmHg; secara berurutan) dan kolesterol HDL yang lebih rendah (43,20 mg/dL).

Sebagian besar subjek mempunyai dua (2) sampai tiga (3) komponen SM. Di Tabel 2 dipaparkan jumlah komponen SM berdasarkan kadar serum asam urat.

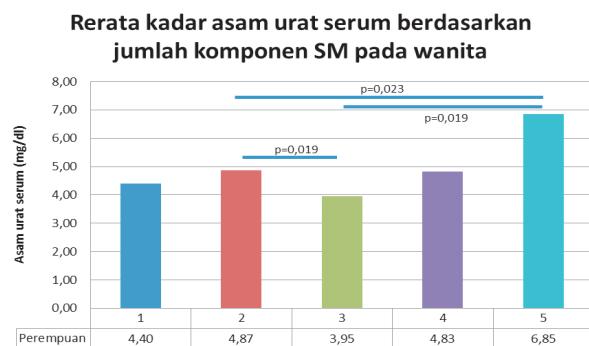
Telitian sebelumnya menunjukkan kadar asam urat secara bermakna lebih tinggi di laki-laki daripada perempuan. Hal ini sesuai dengan temuan pada penelitian yang para pengkaji lakukan ini. Pada penelitian ini, kadar serum asam urat berbeda bermakna antara laki-laki dan perempuan satu (1) sampai dengan empat (4) komponen ( $p=0,004$ ; 0,001; 0,003; 0,025; berurutan), tetapi tidak terdapat di yang terdiri dari lima (5) ( $p=0,914$ ).

Gambar 1 menunjukkan rerata asam urat dengan jumlah komponen SM di perempuan, didapatkan perbedaan bermakna antara jumlah komponen SM

**Tabel 3.** Kenasaban antara kadar serum asam urat dan komponen SM

Komponen SM	Laki-laki (n=40)		Perempuan (n=40)	
	r	p	r	p
Tekanan darah sistolik	0,056	0,732	0,354	0,025*
Tekanan darah diastolik	0,063	0,698	0,495	0,001
Lingkar perut	0,118	0,469	0,399	0,011
Kolesterol HDL	-0,004	0,981	0,075	0,646
Trigliserida	0,016	0,921	0,206	0,203*
Glukosa darah puasa	0,137*	0,398	0,134	0,411#

(r = kenasaban Pearson, #Spearman, \*log, bermakna  $p \leq 0,05$ , IK 95%)



**Gambar 1.** Rerata kadar serum asam urat dengan jumlah komponen SM di perempuan dalam kajian ini. (Uji T, bermakna pada  $p \leq 0,05$ ; IK 95%)

di yang dua (2) dan tiga (3) buah, yang tiga (3) dan lima buah (5), serta dengan yang dua (2) dan lima (5) ( $p=0,019$ ;  $0,019$ ;  $0,023$ ; secara berurutan). Hasil ini sesuai dengan yang tercantum di tabel 2 yang menunjukkan bahwa di perempuan didapatkan kadar asam urat yang paling tinggi di lima (5) komponen dan terendah di yang tiga (3) buah  $6,85 \pm 2,90$ ;  $3,95 \pm 1,10$  mg/dL, secara berurutan. Hal ini menunjukkan semakin tinggi jumlah komponen SM, maka semakin tinggi pula kadar serum asam urat. Di laki-laki tidak ada perbedaan kadar serum asam urat yang bermakna antara jumlah komponen SM ( $p > 0,05$ ).

Antara kadar serum asam urat dengan komponen SM tidak didapatkan kenasaban di laki-laki (lihat Tabel 3). Namun, terdapat kenasaban antara kadar serum asam urat dengan tekanan darah sistole ( $r=0,354$ ;  $p=0,025$ ), diastole ( $r=0,495$ ;  $p=0,001$ ) dan lingkar perut di perempuan ( $r=0,399$ ;  $p=0,011$ ).

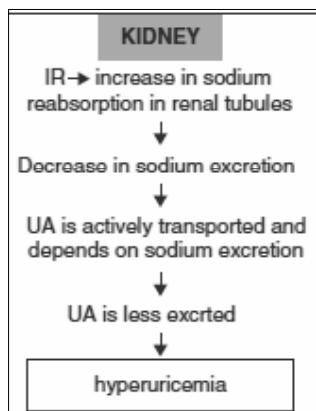
Pada penelitian ini, SM didiagnosis dengan menggunakan patokan IDF tahun 2005, di 40 subjek. Yaitu dengan laki-laki (62,5%) lebih banyak daripada perempuan. Non-SM di perempuan (62,5%) lebih banyak daripada laki-laki. Dalam telitian sebelumnya terdapat keragaman suku bangsa, dengan jumlah SM yang hampir sama antara laki-laki dan perempuan (24% vs 23,4%). Namun, tidak untuk perempuan Afrika-Amerika dan Meksiko-Amerika, yaitu dengan

angka kejadian 57% vs 31% untuk laki-laki.<sup>13</sup> Pada nondiabetik orang Eropa dari delapan populasi didapatkan angka kejadian SM yang sesuai patokan modifikasi menurut *World Health Organization* (WHO) yang secara umum lebih tinggi di laki-laki dibandingkan dengan perempuan.<sup>14</sup>

Kadar serum asam urat di SM lebih tinggi daripada non-SM, walaupun tidak bermakna ( $5,65 \pm 1,78$  vs  $5,37 \pm 1,3$  mg/dL; secara berurutan,  $p=0,417$ ). Terdapat stres oksidatif di SM dan asam urat dapat mengimbangi oksidatif.<sup>9</sup> Bahkan di rentang kadar asam urat yang normal, kebahayaan SM meningkat sesuai kenaikan kadar asam urat. Telitian sebelumnya menunjukkan, bahwa di kelompok SM, kadar serum asam urat lebih tinggi daripada kelompok pembanding.<sup>15</sup> Insulin bekerja di tubulus ginjal, menyebabkan penurunan pembersihan asam urat. Hal ini dapat menjelaskan mengapa kadar asam urat di SM tinggi.<sup>10</sup>

Di perempuan didapatkan perbedaan bermakna antara jumlah komponen SM di yang terdiri dari dua (2) dan tiga (3) komponen, tiga (3) dan lima (5), serta dua (2) dan lima (5) ( $p=0,019$ ;  $0,019$ ;  $0,023$ ; secara berurutan). Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi jumlah komponen SM, maka semakin tinggi pula kadar serum asam urat di perempuan. Laki-laki dan perempuan mempunyai kadar asam urat yang berbeda, hal ini menyebabkan peningkatan kadar asam urat berkebahayaan di ginjal dan kardiovaskular berhubungan dengan ramalan perjalanan penyakit di perempuan yang memburuk.<sup>9</sup> Pengaruh vaskular sehubungan ada interaksi antara kadar asam urat dan hormon seksual belum dapat dijelaskan dengan baik. Pengetahuan hubungan ini akan membantu memahami dampak samping peningkatan kadar serum asam urat, terutama di perempuan.

Telitian ini tidak menunjukkan kenasaban antara kadar serum asam urat dan komponen SM di laki-laki. Namun, tidak di perempuan, yaitu ada kenasaban antara kadar serum asam urat dengan tekanan darah sistole ( $r=0,354$ ;  $p=0,025$ ), diastole ( $r=0,495$ ;  $p=0,001$ ) dan lingkar perut ( $r=0,399$ ;  $p=0,011$ ). Peningkatan kadar asam urat dengan keberadaan resistensi insulin, akan meningkatkan reabsorpsi



**Gambar 2.** Resistensi insulin mencetuskan peningkatan reabsorpsi natrium di ginjal, sehingga terjadi hiperurisemia.<sup>10</sup>

natrium ginjal dan menurunkan ekskresi asam urat. Di samping itu terjadi juga: pembentukan oksida nitrat di endotel; peningkatan ketebalan dindingnya dan secara tidak langsung ada peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis, sehingga meningkatkan kebahayaan metabolik kardiovaskular (lihat Gambar 2).<sup>10</sup>

Telitian ini secara jelas menunjukkan hubungan antara peningkatan kadar asam urat dan SM serta peningkatan kebahayaan penyakit kardiovaskular terutama di perempuan. Telitian yang dilakukan oleh *the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension* (LIFE), mendapatkan hasil pada setiap peningkatan 0,16 mg/dL kadar serum asam urat setelah disesuaikan dengan skor kebahayaan Framingham. Yaitu didapatkan *Hazard Ratio* (HR) 1,013 (1,01,025; p=0,0457) untuk kejadian kardiovaskuler di perempuan. Data dari *the First National Health and Nutrition Study* (NHANES I) menunjukkan, bahwa setiap peningkatan kadar asam urat 1,01 mg/dL akan meningkatkan kebahayaan strok iskemik di perempuan sebesar 48%.<sup>6</sup>

Hubungan antara kadar asam urat, tekanan darah dan lingkar pinggang di perempuan dapat disebabkan karena di subjek ini memasuki masa menopause (usia  $47,38 \pm 8,40$  tahun). Berdasarkan survei Perkumpulan Menopause Indonesia tahun 2005, rerata usia perempuan menopause di Indonesia sekitar  $49 \pm 0,20$  tahun. Kondisi perimenopause dimulai antara 5–10 tahun atau lebih sebelum menopause sebenarnya. Indung telur berhenti menghasilkan sejumlah besar estrogen setelah menopause. Kadar estrogen yang menurun akan meningkatkan kebahayaan metabolik kardiovaskular.<sup>16,17</sup>

## SIMPULAN DAN SARAN

Telitian ini menunjukkan, bahwa di laki-laki kadar serum asam urat tidak berasab dengan komponen SM.

Dalam telitian ini, didapatkan kenasaban yang positif antara kadar serum asam urat dan tekanan darah sistole, diastole, serta lingkar perut di perempuan (p=0,025; 0,001; 0,011; secara berurutan).

Para peneliti berpendapat, bahwa diperlukan penelitian berkelanjutan pada waktu jangka panjang untuk mengetahui akibat peningkatan kadar serum asam urat terhadap penyakit metabolismik dan perubahan hormonal yang berhubungan dengan peran asam urat sebagai faktor kebahayaan di kardiovaskulernya.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Björntorp P, John W. International Textbook of Obesity. New York, Wiley, 2001; 546.
2. Soegondo S, Purnamasari D. Sindrom Metabolik. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata KM, Setiati S. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. 5<sup>th</sup> Ed., Jakarta, Interna Publishing, 2009; 1865–72.
3. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. The Metabolic Syndrome—a New Worldwide Definition. Lancet, 2005; 366 (9491): 1059–62.
4. Suganami T, Tanaka M, Ogawa Y. Adipose Tissue Inflammation and Ectopic Lipid Accumulation. Endocr J, 2012; 59 (10): 849–57.
5. Wiik BP, Larstorp AC, Høiegggen A, Kjeldsen SE, Olsen MH, Ibsen H, et al. Serum Uric Acid is Associated with New-onset Diabetes in Hypertensive Patients with Left Ventricular Hypertrophy, The LIFE Study. Am J Hypertens, 2010; 23 (8): 845–51.
6. Gagliardi AC, Miname MH, Santos RD. Uric Acid: A Marker of Increased Cardiovascular Risk. Atherosclerosis, 2009; 202 (1): 11–7.
7. Ogbera AO, Azenabor AO. Hyperuricaemia and the Metabolic Syndrome in Type 2 DM. Diabetol Metab Syndr, 2010; 2: 24.
8. Sautin YY, Johnson RJ. Uric acid: the Oxidant-Antioxidant Paradox. NNN, 2008; 27: 608–19.
9. Borges RL, Ribeiro AB, Zanella MT, Batista MC. Uric Acid as a Factor in TheMetabolic Syndrome. Curr Hypertens Rep, 2010; 12 (2): 113–9.
10. Simao AN, Lozovoy MA, Dichi I. The Uric Acid Metabolism Pathway as a Therapeutic Target in Hyperuricemia Related to Metabolic Syndrome. Expert Opin Ther Targets, 2012; 16 (12): 1175–87.
11. Machin D, Campbell MJ, Tan SB, Tan SH. Sample Size Tables for Clinical Studies. 3<sup>rd</sup> Ed., 2009; 153–7.
12. Cirillo P, Sato W, Reungjui S, Heinig M, Gersch M, Sautin Y, et al. Uric Acid, the Metabolic Syndrome and Renal Disease. JASN, 2006; 17 (12 Suppl 3):165–8.
13. Bray GA. The Metabolic Syndrome and Obesity. Totowa, Humana Press SpringerLink, 2007; 303.
14. Byrne CD, Wild SH. The Metabolic Syndrome. England, John Wiley & Sons, 2005; 418.
15. Simao ANC, Dichi JB, Barbosa DS, Cecchini R, Dichi I. Influence of Uric Acid and Gamma-glutamyltransferase on Total Antioxidant Capacity and Oxidative Stress in Patients with Metabolic Syndrome. Nutrition, 2008; 24: 678–81.
16. Soewondo P. Menopause, Andropause dan Somatopause. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata KM, Setiati S. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. 5<sup>th</sup> Ed., Jakarta, Interna Publishing, 2009; 2078–82.
17. Khosla S, Arrighi HM, Melton LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Dunstan C, et al. Correlates of Osteoprotegerin Levels in Women and Men. Osteoporosis Int, 2002; 13 (5): 394–9.

# **HOSPITAL ACQUIRED PNEUMONIA ONSET DAN BAKTEREMIA**

*(Hospital Acquired Pneumonia Onset and Bacteremia)*

**Bellya Affan Roes<sup>1</sup>, Dewi Kartika T<sup>2</sup>, Basti Andriyoko<sup>2</sup>**

## **ABSTRACT**

*Hospital acquired pneumonia (HAP) is significantly impact the patient morbidity and mortality that cause etiologic identification becomes a microbiological emergency in HAP. The etiologic identification based on the onset of pneumonia is important to determine the specific pathogens, that impact patient prognosis and prevent bacteremia. The aim of the study is to know the bacterial profile and antibiotic susceptibility pattern of early onset HAP by determination, late onset HAP and HAP with bacteraemia in the intensive care setting. The design of this study was retrospective descriptive. The data was collected from the Clinical Microbiology Laboratory, Department of Clinical Pathology and the medical record from Dr. Hasan Sadikin hospital Bandung, from April 2013–March 2013. From the 61 episodes of HAP, 18 were early onset HAP and 43 were late onset HAP, including five (5) related to (8.2%) HAP with bacteraemia. Klebsiella pneumoniae is the most common etiology of the early onset HAP (22.2%), with the highest susceptibility (75%) to amikacin, meropenem, and tigecycline. Acinetobacter baumannii is the most common etiology of the late onset HAP (27.9%), with the highest susceptibility (75%) to amikacin and cotrimoxazole. The most common etiology of HAP with bacteraemia is Klebsiella pneumoniae confirmed ESBL (40%) with the highest susceptibility to amikacin and meropenem (100%). Based on this study, it can be concluded that the most common bacterial profile of the early onset HAP is K. pneumoniae, while for the late onset HAP is A. baumannii, and HAP with bacteraemia is K. pneumoniae confirmed ESBL. All of them have the highest susceptibility to amikacin.*

**Key words:** Hospital acquired pneumonia, early onset, late onset HAP, bacteraemia

## **ABSTRAK**

*Hospital Acquired Pneumonia (HAP) secara bermakna mempengaruhi angka kesakitan dan angka kematian pasien, sehingga penyebab penyakit HAP menjadi kegawatdaruratan dalam lingkup bidang Mikrobiologi. Identifikasi penyebab penyakit HAP berdasarkan permulaan timbulnya dapat menentukan infeksi patogen yang khas dan dapat mempengaruhi ramalan perjalanan penyakit pasien dan mencegah bakteremia. Tujuan kajian ini adalah untuk mengetahui pola dan kepekaan bakteri pada early onset dan late onset HAP, serta yang bersangkutan dengan bakteremia di Ruang Perawatan Intensif. Penelitian ini bersifat deskriptif retrospektif, menggunakan data dari Laboratorium Mikrobiologi Klinik Departemen Patologi Klinik dan rekam medik RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, masa waktu April 2012–Maret 2013. Dari 61 peristiwa HAP, didapatkan 18 kejadian early onset dan 43 late onset HAP, dengan lima (5) (8,2%) di antaranya mengalami bakteremia. Klebsiella pneumoniae merupakan penyebab penyakit tersering terkait kejadian early onset HAP (22,2%), dengan kepekaan tertinggi (75%) terhadap: amikasin, meropenem dan tigesiklin. Acinetobacter baumannii merupakan penyebab tersering late onset HAP (27,9%), dengan kepekaan tertinggi terhadap amikasin dan kotrimoksazol (75%). Penyebab bakteremia tersering adalah Klebsiella pneumoniae yang diperkuat ESBL (40%) dengan kepekaan tertinggi terhadap amikasin dan meropenem (100%). Berdasarkan kajian ini dapat disimpulkan, bahwa pola bakteri tersering di early onset HAP adalah K. pneumoniae, sedangkan late onset HAP adalah A. baumannii dan yang dengan bakteremia adalah K. pneumoniae confirmed ESBL. Ketiga hal tersebut memiliki kepekaan tertinggi terhadap amikasin.*

**Kata kunci:** Hospital acquired pneumonia, early onset, late onset HAP, bacteraemia

## **PENDAHULUAN**

*Hospital Acquired Pneumonia (HAP) adalah infeksi akut di parenkim paru, yang didapat setelah pasien dirawat di rumah sakit selama 48 jam atau lebih. Sebelum masuk rumah sakit semua infeksi yang terjadi di pasien telah disingkirkan. Hospital acquired pneumonia mencakup yang berhubungan dengan penggunaan ventilator (*ventilator acquired pneumonia*),*

ataupun yang tidak berhubungan dengannya, serta akibat pascabedadah. Pasien pengidap penyakit berat yang dirawat dalam waktu lama dapat mengalami HAP lebih dari satu kali (>1 peristiwa HAP), yang ditandai dengan gejala yang berbeda dari infeksi sebelumnya dan hasil biakkannya pun berbeda.<sup>1–4</sup>

Sampai saat ini HAP masih menjadi masalah besar di bidang medis di banyak negara bahkan di wilayah

<sup>1</sup> Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin Bandung. E-mail: bellya.affan@yahoo.com

<sup>2</sup> Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran.

yang lebih maju. *Hospital acquired pneumonia* diketahui sebagai penyebab kematian tersering di antara infeksi di rumah sakit dan penyebab kematian utama di *Intensive Care Unit* (ICU). Menurut *American Thoracic Society* (ATS), pada tahun 2005, HAP merupakan salah satu infeksi nosokomial tersering yang terjadi di ICU dengan angka kejadian mencapai 25% dari seluruh infeksi di ICU atau antara 5–10 kasus per 1000 pasien yang dirawat di rumah sakit.<sup>5</sup> Pasien yang mengidap infeksi rumah sakit sebagian besar adalah: anak-anak, orang tua di atas 65 tahun, mereka yang: berpenyakit berat, imunosupresif, yang berpenyakit kardiopulmonal dan mereka yang mendapatkan tindakan bedah torakoabdominal. Peramalan perjalanan penyakit HAP menjadi buruk di pasien yang berusia di atas 60 tahun.<sup>6,7</sup>

Permulaan timbulnya HAP merupakan variabel epidemiologis yang penting, karena berguna untuk menentukan faktor kebahayaan terhadap infeksi penyakit yang khas dan peramalan perjalanan penyakit pasien. *Hospital acquired pneumonia* dapat dibagi menjadi *early onset* HAP dan *late onset* HAP. *Early onset* HAP diartikan sebagai yang timbul ketika pasien mendapat perawatan selama empat (4) hari atau kurang. Sedangkan *late onset* HAP diartikan sebagai yang timbul setelah pasien dirawat lebih dari empat (4) hari. *Early onset* HAP memiliki ramalan perjalanan penyakit lebih baik, karena disebabkan oleh bakteri yang masih peka terhadap antibiotik. *Late onset* HAP lebih disebabkan oleh patogen akibat *Multidrugs-Resistant* (MDR) dan berhubungan dengan angka kesakitan dan kematian pasien.<sup>5</sup>

Kejadian bakteremia di kasus HAP tidak banyak ditemukan. Beberapa telitian memperlihatkan kasus bakteremia di pasien HAP sebanyak 6–10% dan hal tersebut membuktikan bahwa pemeriksaan kultur darah tidak berguna sebagai alat diagnostik HAP. Walau demikian, pemeriksaan biakan darah sampai saat ini merupakan tata langkah yang ditetapkan dalam pengelolaan HAP oleh Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI).<sup>4,7–9</sup> Di samping itu penelitian yang dilakukan oleh Magret, dkk<sup>6</sup>, menunjukkan bahwa bakteremia merupakan faktor bebas kebahayaan terkait kejadian angka kematian di HAP dan dapat memperburuk ramalan perjalanan penyakit pasien dengan meningkatkan laju kematian sampai 50%.<sup>6</sup> Pasien dengan HAP dikatakan mengalami bakteremia apabila didapatkan satu atau lebih biakan darah positif yang tidak berhubungan dengan sumber infeksi lain yang disertai sekurang-kurangnya satu biakan positif dari bahan pemeriksaan yang berasal dari saluran napas, yang keduanya menghasilkan mikroorganisme yang sama dan pemeriksaan tersebut dilakukan dengan perbedaan waktu ≤48 jam.<sup>6</sup>

*Hospital acquired pneumonia* memberikan pengaruh yang sangat bermakna terhadap ramalan perjalanan penyakit pasien, karena diketahui dapat meningkatkan angka kesakitan dan kematian, memperpanjang waktu perawatan, dan memperbesar biaya yang dikeluarkan selama itu. Oleh karena pengaruh terhadap angka kesakitan dan kematian tersebut, maka penyebab penyakit HAP menjadi masuk kegawatdarurat dalam bidang Ilmu Mikrobiologi.<sup>2</sup> Pengetahuan akan pola dan uji kepekaan kuman penyebab HAP terhadap antibiotik, serta hal yang berkemampuan yang menyebabkan bakteremia menjadi penting. Yaitu agar peklinik dapat dengan cepat dan tepat menentukan macam pengobatan antibiotik tanpa menunggu hasil biakan dan uji kepekaan yang memerlukan waktu lama. Di samping itu, pembagian pola dan uji kepekaan bakteri berdasarkan permulaan timbul penyakit akan lebih mempersempit kemungkinan bakteri penyebabnya menyerbu dan memperbesar kemungkinan pemberian antibiotik yang tepat.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pola dan kepekaan bakteri dalam kasus *early* dan *late onset* HAP, serta keberadaan penyakit yang sama dengan bakteremia di pasien yang dirawat di Ruang Intensif RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung pada masa waktu April 2012 sampai dengan Maret 2013.

## METODE

Metode meneliti ini adalah dengan rancangan deskriptif retrospektif menggunakan data dari Laboratorium Mikrobiologi Klinik Departemen Patologi Klinik dan rekam medik pasien terkait dari RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, masa waktu April 2012 sampai dengan Maret 2013. Data yang dikumpulkan meliputi: umur, jenis kelamin, diagnosis, tempat perawatan, hasil biakan dan uji kepekaan sputum dan darah, serta lama rawat inapnya. Patokan kesertaan adalah semua pasien dengan diagnosis HAP, yang didapat di Ruang Perawatan Intensif disertai data periksaan biakan sputum dan darah secara bersamaan dalam waktu ≤ 48 jam. Patokan tidak disertakan karena data penelitian yang bersangkutan tidak lengkap.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Selama masa waktu April 2012 sampai dengan Maret 2013 didapatkan 128 pasien dengan diagnosis HAP di Ruang Perawatan Intensif, tetapi hanya 34 orang yang memiliki data lengkap dan memenuhi patokan kesertaan. Dari 34 pasien didapatkan 61 peristiwa HAP, hal itu dikarenakan sebanyak 14 orang (41,2%), mengalami lebih dari satu (1)

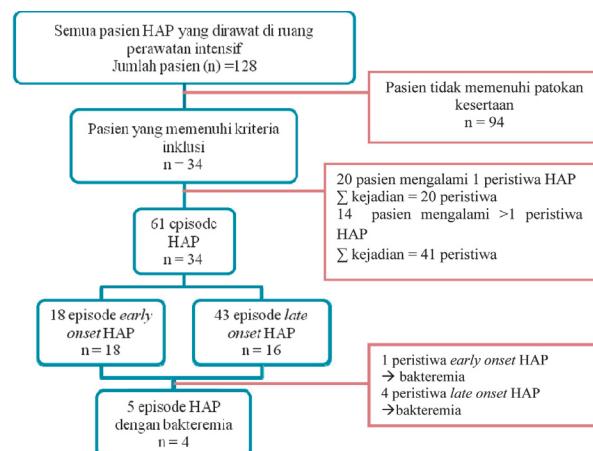
kejadian HAP selama mendapat perawatan di Ruang Intensif. Berdasarkan permulaan timbul penyakitnya didapatkan 18 (29,5%) peristiwa *early onset* HAP di 18 pasien dan 43 (70,5%) kejadian *late onset* HAP di 16 orang dan lima (5) kejadian (8,2%) di antaranya mengalami bakteremia. Lima peristiwa bakteremia tersebut ditemukan di empat (4) pasien, dikarenakan di salah satu orang didapatkan dua (2) kejadian bakteremia. Alur subjek penelitian dapat dilihat di gambar 1. Ciri subjek penelitian berdasarkan jumlah pasien (n=34) dapat dilihat di Tabel 1. Jumlah yang berjenis kelamin laki-laki sama banyak dengan yang perempuan. Pasien yang berusia  $\leq 60$  tahun lebih banyak (61,8%) dibandingkan dengan yang berusia  $> 60$  tahun (38,2%). Sebagian besar pasien dirawat akibat penyakit keganasan (32,4%) dan sebanyak 97,1% orang yang dirawat selama lebih dari lima (5) hari.

Pola bakteri dari biakan dahak di peristiwa *early onset* HAP dapat dilihat dalam Gambar 2. Pola bakteri dari biakan dahak di peristiwa *late onset* HAP dapat dilihat dalam Gambar 3. Pola bakteri dari biakan dahak dan darah di HAP dengan bakteremia, dapat dilihat dalam Gambar 4. Pola kepekaan antibiotik berdasarkan bakteri yang tersering di *early* dan *late onset* HAP, serta penyakit yang sama dengan bakteremia dapat dilihat dalam Gambar 5.

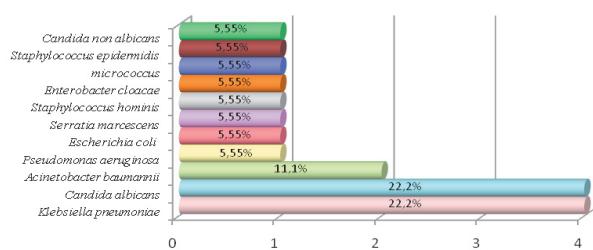
Pemeriksaan biakan dahak dan darah secara bersamaan di pasien HAP merupakan hal yang diharuskan oleh PDPI dan disarankan oleh ATS.<sup>5,7</sup> Walau demikian dari 128 pasien HAP yang didapat pada penelitian, hanya 34 orang yang melakukan pemeriksaan biakan dahak dan darahnya. Pemeriksaan biakan darah di HAP masih menjadi hal yang masih dipertentangkan. Kejadian bakteremia di pasien HAP yang rendah (6–10%) dan beberapa telitian

**Tabel 1.** Ciri pasien (n=34)

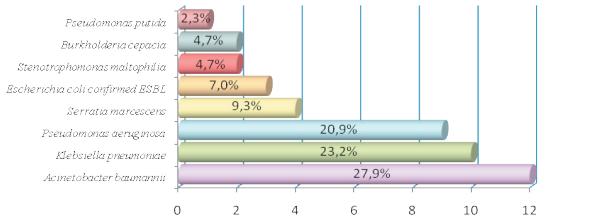
Ciri pasien	Jumlah (%)
Usia: (rerata $\pm$ SB/SD = 50,9 $\pm$ 19,7)	
≤60 tahun	21(61,8)
>60 tahun	13(38,2)
Jenis pasien:	
Laki-laki	17(50,0)
Perempuan	17(50,0)
Penyakit yang mendasari:	
Keganasan	11(32,4)
Kardiovaskular	10(29,4)
Pascabedadah	6(17,6)
Infeksi	5(14,7)
Penyakit otoimun	2(5,9)
Lama rawat inap:	
<lima (5) hari	1(2,9)
≥lima (5) hari	33(97,1)
Tempat perawatan:	
Intensive Care Unit (ICU)	32(94,1)
Cardiac Intensive Care Unit (CICU)	2(5,9)



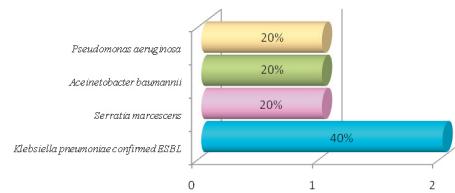
**Gambar 1.** Alur subjek penelitian



**Gambar 2.** Pola bakteri dalam biakan dahak *early onset* HAP

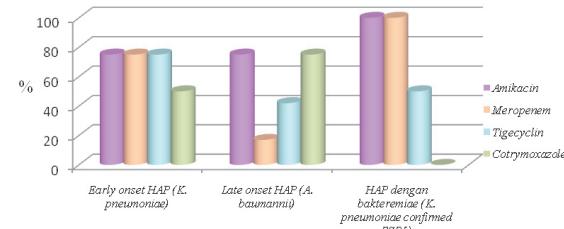


**Gambar 3.** Pola bakteri dari biakan dahak di *late onset* HAP  
ESBL: Extended Spectrum Beta Lactamase



**Gambar 4.** Pola bakteri dari biakan dahak dan darah di HAP dengan bakteremia.

ESBL: Extended Spectrum Beta Lactamase



**Gambar 5.** Pola kepekaan antibiotik berdasarkan bakteri yang tersering ada di *early* dan *late onset* HAP, serta penyakit yang sama dengan bakteremia

yang menunjukkan pemeriksaan darah tidak peka untuk diagnosis VAP yang merupakan bagian dari HAP, sehingga menjadi pertimbangan untuk tidak memeriksa biakan darah.<sup>8,9</sup> Di bagian Penyakit Dalam RSUP Dr. Hasan Sadikin, pemeriksaan biakan darah bagi pasien HAP tidak dilakukan rutin, karena hanya dilakukan untuk mereka yang kondisinya berat dan atau disertai tanda bakteremia. Pasien HAP yang menjadi subjek penelitian, sebanyak 61,8% berusia ≤60 tahun. Jumlah yang banyak pasien HAP ≤60 tahun pada penelitian ini dapat dikarenakan ada faktor kebahayaan lain di pengidap tersebut. Yaitu penyakit yang mendasari mengapa pasien tersebut dirawat, karena yang diidap merupakan penyakit yang memang sering berhubungan dengan kejadian HAP. Penyakit tersebut antara lain adalah: keganasan, pascabedah, penyakit kardiovaskuler, infeksi berat (radang selaput otak) dan penggunaan imunosupresan akibat menderita penyakit otoimun.<sup>6</sup>

Bakteri tersering menyebabkan *early onset* HAP pada penelitian ini, (lihat Gambar 2) adalah: *Klebsiella pneumoniae* sebanyak (22,2%), yang 50% merupakan: *K. pneumoniae confirmed extended spectrum beta lactamase* (ESBL), *Acinetobacter baumannii* (11,1%), *Pseudomonas aeruginosa* (5,55%), *Escherichia coli* (5,55%), *Serratia marcescens* (5,55%), *Staphylococcus hominis* (5,55%), *Enterobacter cloacae* (5,55%), *Micrococcus* (55,5%) dan *Staphylococcus epidermidis* (55,5%). Kebanyakan penyebab *early onset* HAP adalah bakteri Gram negatif, hal tersebut sesuai dengan pedoman diagnosis yang dikeluarkan oleh PDPI dan ATS. *Early onset* HAP biasanya disebabkan oleh bakteri yang peka terhadap antibiotik dan mempunyai ramalan perjalanan penyakit yang baik dan tidak disebabkan oleh bakteri MDR.<sup>5,7</sup> Bakteri: *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S marcescens*, dan *E. cloacae* merupakan bakteri yang berkemampuan untuk menyebabkan MDR.<sup>7</sup> Kajian ini tidak meneliti lebih lanjut apakah bakteri penyebab *early onset* HAP tersebut adalah bakteri MDR atau bukan, tetapi bakteri yang ditemukan di pasien tersebut dapat disebabkan oleh: penggunaan antibiotik beranah luas yang tidak memadai, penggunaan alat bantu respirasi mekanik dan rawat inap yang lama. Yaitu kejadian yang sering ditemukan di pasien di Ruang Perawatan Intensif.<sup>10,11</sup> Data penggunaan antibiotik sebelum dirawat di Ruang Intensif yang tidak ada menjadi salah satu keterbatasan penelitian ini.

*Candida spp.* dan *Staphylococcus epidermidis* ditemukan di *early onset* HAP dapat merupakan pencemar di biakan dahak apabila pengambilan sampel tidak dilakukan dengan benar.<sup>11</sup> Walau demikian *Candida spp.* dapat menyebabkan HAP di: pasien yang berdaya tahan tubuh rendah (*immunocompromised*),

pascacangkok organ dan juga yang mengidap neutropenia.<sup>5</sup>

Gambar 3 memperlihatkan pola kuman di biakan dahak pasien dengan late onset HAP yang di rawat di Ruang Intensif. Berikut persentase kuman secara berurutan mulai dari yang paling banyak sampai yang paling sedikit: *Acinetobacter baumannii* (27,9%), *Klebsiella pneumoniae* (23,2%) dengan tujuh dari 10 (70%) di antaranya terpastikan ESBL, *Pseudomonas aeruginosa* (20,9%), *Serratia marcescens* (9,3%), *Escherichia coli confirmed ESBL* (7,0%), *Stenotrophomonas maltophilia* (4,7%), *Burkholderia cepacia* (4,7%) dan *Pseudomonas putida* (2,3%). Seluruh penyebab late onset HAP pada penelitian ini adalah bakteri Gram negatif dan yang berkemampuan MDR, sesuai dengan pedoman diagnosis PDPI dan ATS.<sup>5,7</sup>

Pola kuman penyebab bakteremia di HAP seperti yang terlihat di Gambar 4 secara berurutan yaitu: *K. pneumoniae confirmed ESBL* (40%), yang diikuti oleh *S. marcescens* (20%), *A. baumannii* (20%) dan *P. aeruginosa* (20%). Keempat (4) bakteri tersebut diketahui adalah terkait penyakit (patogen) dan sering kali menyebabkan infeksi akibat perawatan di rumah sakit, terutama di Ruang Perawatan Intensif.<sup>5,6</sup> Bakteri yang ditetapkan sebagai ESBL adalah yang resisten terhadap golongan sefalonsporin generasi ketiga (3) dan monobaktam, tetapi tidak berpengaruh terhadap golongan sepamisin ataupun karbapenem.<sup>12</sup> Resistensi terhadap pengobatan antibiotik awal di pasien yang terinfeksi bakteri ESBL dapat menyebabkan kejadian bakteremia yang tinggi.<sup>13,14</sup>

Amikasin mempunyai kepekaan yang tinggi untuk pasien dengan *early onset* HAP, *late onset* dan penyakit yang sama tetapi karena bakteremia. Amikasin adalah antibiotik golongan aminoglikosida yang sangat aktif melawan hampir semua bakteri Gram negatif, bahkan yang resisten terhadap gentamisin. Amikasin bekerja dengan cara menghambat pembuatan protein di bakteri dan diketahui dapat bertahan dalam waktu lama di dalam darah.<sup>5</sup> Pada penelitian ini meropenem berkepekaan tertinggi terhadap *K. pneumoniae* dan *K. pneumoniae confirmed ESBL*. Kerja meropenem tidak dapat dihambat oleh bakteri ESBL, sehingga tepatguna untuk pengobatan infeksi yang disebabkan oleh *K. pneumoniae confirmed ESBL*.<sup>12,15</sup>

*Acinetobacter baumannii* merupakan bakteri penyebab penyakit berupa infeksi akibat perawatan di rumah sakit yang saat ini sulit dikendalikan. *Acinetobacter baumannii* didapat sebagai penyebab penyakit tersering di late onset HAP pada penelitian ini. Pilihan pengobatan untuk *A. baumannii* adalah tigesiklin.<sup>16</sup> Hal ini tidak sesuai dengan telitian ini yang memperlihatkan kepekaan terhadap tigesiklin

sebesar 40% (di bawah amikasin dan kotrimoksazol). Hal ini dapat dijelaskan oleh telitian Peleg, dkk<sup>16</sup> dan Ruzin, dkk,<sup>17</sup> yang memperlihatkan ekspresi yang berlebihan dari *multidrug efflux pump* di isolat *Acinetobacter* yang secara bersamaan memperlihatkan penurunan kepekaan terhadap tigesiklin.<sup>16,17</sup> Berbeda dengan kajian ini, telitian Soroush dkk,<sup>18</sup> menunjukkan kepekaan *A. baumannii* tertinggi terhadap amikasin, yaitu sebesar 81,2%, sesuai dengan telitian ini, tetapi rendah terhadap kotrimoksazol (23,4%).<sup>15</sup> Kepekaan *A. baumannii* yang berbeda-beda terhadap kotrimoksazol dimungkinkan karena ada ketidaksamaan fenotipe dan pembentukan dari isolat *A. baumannii* yang dapat menghasilkan kepekaan yang berbeda terhadap antibiotik.<sup>19</sup>

## SIMPULAN

*Klebsiella pneumoniae* merupakan penyebab penyakit tersering terdapat di *early onset* dengan kepekaan tertinggi terhadap: amikasin, meropenem dan tigesiklin. *Acinetobacter baumannii* merupakan penyebab tersering *late onset* HAP dengan kepekaan tertinggi terhadap amikasin dan kotrimoksazol. Penyebab HAP dengan bakteremia yang tersering adalah *Klebsiella pneumoniae confirmed ESBL* dengan kepekaan tertinggi terhadap amikasin dan meropenem. Semua bakteri sebagai penyebab tersering di *early onset* dan *late onset* HAP, serta penyakit yang sama dengan bakteremia memiliki kepekaan tertinggi terhadap amikasin.

## DAFTAR PUSTAKA

- Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia: Developing Drugs for Treatment. U.S. Department of Health and Human Services. Clinical/Antimicrobial Revision 1. [Diunduh 5 Juni 2013] 2010. Tersedia dari: <http://www.biologicsconsulting.com/file.aspx?DocumentId=VJvedXvNtk2HLApIhS8MPg%2Bi0fuI4EmUdrPuAqephU4%6D>.
- Manseur MG, Bendary S. Hospital-acquired pneumonia in critically ill children: Incidence, risk factors, outcome and diagnosis with insight on the novel diagnostic technique of multiplex polymerase chain reaction. The Egyptian Journal of Medical Human Genetics, 2012; 13 (1): 99–105.
- Bartlett JG. Hospital-Acquired Pneumonia. [Diunduh 10 Juni 2013]. 2012. Tersedia dari: [http://www.merckmanuals.com/professional/pulmonary\\_disorders/pneumonia/hospital-acquired\\_pneumonia.html?qt=&sc=&alt](http://www.merckmanuals.com/professional/pulmonary_disorders/pneumonia/hospital-acquired_pneumonia.html?qt=&sc=&alt).
- CDC. Guidelines for Prevention of Nosocomial Pneumonia. Centers for Disease Control and Prevention. [diunduh 10 Juni 2012]. 1997. Tersedia dari: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00045365.htm>.
- American Thoracic Society. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated and Healthcare-associated Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171 (4): 388–416.
- Magret M, Lisboa T, Loeches IM, et al. Bacteremia is an independent risk factor for mortality in nosocomial pneumonia: a prospective and observational multicenter study. Critical Care 2011; 15: R62
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Pneumonia Nosokomial Pedoman Diagnosis & Penatalaksanaan Di Indonesia. PDPI. [Dunduh 12 Juni 2013]. 2003. Tersedia dari: <http://www.klikpdpi.com/konsensus/pnemosokomial/pnemosokomial.pdf>.
- Luna CM, Videla A, Mattera J, et al. Blood Cultures Have Limited Value in Predicting Severity of Illness and as a Diagnostic Tool in Ventilator-Associated Pneumonia. CHEST 1999; 116 (4): 1075–1084.
- Rello J, Mirelis B, Alonso C, Prats G. Lack of usefulness of blood cultures to diagnose ventilator-associated pneumonia. Eur Respir J, 1991; 4 (8): 1020.
- Ibrahim HE, Ward S, Sherman G, Kollef MH. A Comparative Analysis of Patients with Early-Onset vs Late-Onset Nosocomial Pneumonia in the ICU Setting. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2009; 53: 2714–8.
- Vandepitte J, Verhaegen J, Engbaek, et al. Basic laboratory Procedures in Clinical Bacteriology. 2<sup>nd</sup> Ed., Singapore, World Health Organization, 2003; 60–75.
- CDC. Laboratory Detection of Extended-Spectrum β-Lactamases (ESBL). Atlanta. [diunduh 13 Juli 2013]. 2010. Tersedia dari: [http://www.cdc.gov/hai/settings/lab/lab\\_esbl.html](http://www.cdc.gov/hai/settings/lab/lab_esbl.html).
- Lee CH, Su LH, Li CC, Chien CC, et al. Microbiologic and Clinical Implications of Bacteremia Due to Extended-Spectrum-β-Lactamase-Producing Klebsiella pneumoniae with or without Plasmid-Mediated AmpC β-Lactamase DHA-1. Antimicrob. Agents Chemother. 2010; 54 (December, 12): 5395–5398.
- Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. Antibiotic therapy for Klebsiella pneumoniae bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. Clin Infect Dis. 2004; 39 (1, Jul): 31–7.
- Li J, Nation RL, Owen RJ, Wong S, et al. Antibiograms of Multidrug-Resistant Clinical Acinetobacter baumannii: Promising Therapeutic Options for Treatment of Infection with Colistin-Resistant Strains. Clinical Infectious Diseases 2007; 45 (5): 594–8.
- Peleg AY, Adams J, Paterson DL. Tigecycline Efflux as A Mechanism for Nonsusceptibility in *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51 (6): 2065–9.
- Ruzin A, Keeney D, Bradford PA. AdeABC Multidrug Efflux Pump is Associated with Decreased Susceptibility to Tigecycline in *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* Complex. J Antimicrob Chemother 2007; 59 (5): 1001–4.
- Soroush S, Ashtiani MT, Taheri-Kalani M, Emaneini M, et al. Antimicrobial Resistance of Nosocomial Strain of *Acinetobacter baumannii* in Children's Medical Center of Tehran: A 6-Year Prospective Study. Acta Medica Iranica 2010; 48 (3): 178–84.
- Trajkovska-Dokic E, Kotevska V, Kaftandzieva A, Jankoska G, et al. Phenotypic and Genetic Relationship of *Acinetobacter baumannii* Isolates. Contributions, Sec. Biol. Med. Sci., XXXII/2. 2011; 157–168.

# KADAR TSH DI MULTIDRUG RESISTANCE TUBERCULOSIS TERKAIT ETIONAMID

(*TSH Level in Multidrug Resistance Tuberculosis Related to Ethionamid*)

Suparyatmo,<sup>1</sup> B. Rina A.S,<sup>1</sup> Harsini,<sup>2</sup> Musayadah<sup>1</sup>

## ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is an infection caused by *Mycobacterium tuberculosis* and health problem and cause of death worldwide. MDR-TB occurs in patients who are inadequate and irregular in treatment. WHO strategy for MDR-TB is taking anti-tuberculosis (OAT) which has the effect of second-line heavier. Ethionamide one second-line OAT is administered orally and has a side effect of hypothyroidism. A cross-sectional descriptive study was conducted on 18 patients with MDR-TB from July 2012–March 2013. One patient has been excluded due to hypothyroidism. Increased TSH levels exceeded the cut-off occurred in 2 of 4 people after 1 month of treatment, 3 of 3 people after the 5th month of treatment, 1 of 4 people after 6 months of treatment and 1 of 3 people after month 9 treatment. Only 1 person who had increased levels of  $TSH > 10 \mu\text{IU}/\text{mL}$ . Conclusion: in patients with MDR-TB evaluation is required to determine the levels of TSH hypothyroidism.

**Key words:** MDR-TB, ethionamid, TSH level

## ABSTRAK

Tuberkulosis (TB) merupakan infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* dan menjadi masalah kesehatan dan penyebab kematian di seluruh dunia. *Tuberculosis-Multidrug Resistant* (TB-MDR) timbul pada pasien TB yang tidak adekuat dan tidak teratur dalam pengobatan. Strategi WHO untuk TB-MDR adalah menggunakan obat anti TB (OAT) lini kedua yang mempunyai dampak lebih berat. Etionamid salah satu OAT lini kedua yang diberikan secara oral dan mempunyai dampak samping hipotiroid. Penelitian kajian potong lintang ini dilakukan pada 18 pasien TB-MDR dari bulan Juli 2012–Maret 2013. Satu pasien dikeluarkan karena hipotiroid. Peningkatan kadar TSH melebihi *cut off* terjadi pada 2 dari 4 orang setelah bulan ke-1 pengobatan, 3 dari 3 orang setelah bulan ke-5 pengobatan, 1 dari 4 orang setelah bulan ke-6 pengobatan dan 1 dari 3 orang setelah bulan ke-9 pengobatan. Hanya 1 orang yang mengalami peningkatan kadar  $TSH > 10 \mu\text{IU}/\text{mL}$ . Simpulan: pada pasien TB-MDR diperlukan penilaian kadar TSH untuk mengetahui adanya hipotiroid.

**Kata kunci:** TB-MDR, etionamid, kadar TSH

## PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular yang disebabkan basil *Mycobacterium tuberculosis* dan menjadi masalah kesehatan penyebab kematian di seluruh dunia. *World Health Organization* (WHO) sudah mencanangkan TB sebagai *Global Emergency*. Pada tahun 2009 hasil data WHO bahwa terdapat kejadian kasus, yaitu yang dilaporkan oleh lima Negara, bahwa kasus terbanyak adalah di India (1,6–2,4 juta), diikuti Cina (1,1–1,5 juta), Afrika selatan (0,4–0,59 juta), Nigeria (0,37–0,55 juta) dan Indonesia (0,35–0,52 juta).<sup>1,2</sup>

*Tuberculosis-Multi Drug Resistant* (TB-MDR) merupakan masalah terbesar terhadap pencegahan dan pemberantasan TB di dunia. Kelompok kerja WHO *Green Light Committee* membuat strategi pengobatan TB-MDR dengan menggunakan Obat Anti Tuberkulosis (OAT) lini kedua.<sup>2–4</sup>

Pemantauan pengaruh samping selama pengobatan harus dilakukan, karena OAT lini kedua berdampak samping yang lebih berat dan lebih sering daripada OAT lini pertama. Deteksi awal pengaruh samping OAT lini kedua dapat memudahkan penanganannya. Sehingga ramalan perjalanan penyakit menjadi lebih baik. Pengaruh samping yang jarang dilaporkan adalah terjadinya hipotiroid.<sup>4–7</sup>

TB-MDR merupakan *M. Tuberculosis* yang resisten terhadap rifampisin dan isoniazid (INH) dengan atau tanpa OAT yang lainnya. Rifampisin dan INH merupakan dua obat yang berperan sangat penting dalam pengobatan tuberkulosis dan diterapkan dalam strategi *Directly Observed Treatment Short-Course* (DOTS).<sup>2,3,8</sup>

Secara umum resistensi terhadap obat anti TB dibagi menjadi: Resisten primer yaitu jika pasien sebelumnya tidak pernah mendapat pengobatan OAT

<sup>1</sup> Bagian/SMF Patologi Klinik dan Laboratorium Fakultas Kedokteran UNS/RSUD dr. Moewardi. E-mail: musya.msy@gmail.com

<sup>2</sup> Bagian/SMF Pulmonologi Fakultas Kedokteran UNS/RSUD dr. Moewardi

kurang dari satu bulan; Resisten inisial, yaitu jika pasien sudah mempunyai riwayat OAT sebelumnya atau belum pernah; Resisten sekunder, yaitu jika pasien sudah mempunyai riwayat pengobatan minimal satu (1) bulan.

Terdapat lima jenis golongan resisten terhadap obat TB yaitu: *Mono-resistance* yaitu kekebalan terhadap salah satu OAT; *Poly-resistance* yaitu kekebalan terhadap lebih dari satu OAT, selain INH dan Rifampisin; *Multidrug-resistance* yaitu kekebalan terhadap sekurang-kurangnya INH dan rifampisin; *Extensive drug-resistance* yaitu TB-MDR ditambah dengan kekebalan terhadap salah satu obat golongan fluorokuinolon dan paling sedikit terhadap salah satu dari OAT suntik lini kedua; *Total drug resistance* yaitu resisten terhadap OAT lini pertama maupun kedua. Dalam kondisi ini tidak ada lagi obat yang dapat dipakai.<sup>2,4,8</sup>

Program TB-MDR yang dilaksanakan saat ini menggunakan strategi pengobatan yang baku.<sup>2,4</sup>

Panduan pengobatan TB-MDR diberikan kepada semua pasien yang sudah terbukti TB-MDR. Aturan baku TB-MDR di Indonesia adalah:

#### 6Z-(E)-Kn-Lfx-Eto-Cs / 18Z-(E)-Lfx-Eto-Cs

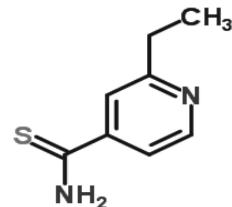
##### Keterangan:

Tahap intensif 6 bulan diobati dengan pirazinamid, etambutol, kanamisin, levofloksasin, etionamid dan sikloserin kemudian dilanjutkan tahap lanjutan 18 bulan pirazinamid, etambutol, levofloksasin, etionamid dan sikloserin. Etambutol tidak diberikan jika terbukti resisten.<sup>4</sup>

Z: Pirazinamid E: Etambutol Kn: Kanamisin Lfx: Levofloksasin Eto: Etionamid Cs: Sikloserin

Tahapan pengobatan TB-MDR:<sup>2,4</sup> Tahapan pengobatan intensif, tahapan pengobatan dengan menggunakan obat suntik (kanamisin atau kapreomisin) sekurang-kurangnya enam (6) bulan atau minimal empat (4) bulan setelah hasil dahak atau kultur yang pertama negatif; Tahapan lanjutan, tahapan setelah obat suntik dihentikan dan panduan yang disarankan dilanjutkan minimal 18 bulan setelah kultur konversi negatif. Pengobatan lebih dari 24 bulan dapat dilakukan kasus kronik dengan kerusakan paru yang luas.

Etionamid (Eto) merupakan obat OAT lini kedua yang digunakan untuk pengobatan TB-MDR dengan dampak hipotiroid yang jarang dilaporkan. Etionamid merupakan tionamid derivat dari asam isonikotinik, bersusun mirip metimazol yang menghambat pembuatan hormon tiroid.<sup>9</sup> Susunan etionamid dengan nama sintetis *2-Ethyl-4-pyridinecarbothioamide*.



**Gambar 1.** Susunan Etionamid<sup>10</sup>

Mekanisme kerjanya sama dengan isoniazid yang menghambat pembuatan protein, mencegah biosintesis asam mikolat dan mempengaruhi membran sel bakteri. Secara *in vivo* kedua turunan piridin ini bersifat membunuh bakteri. Basil tersebut tahan atau resisten terhadap isoniazid tetapi masih rentan terhadap etionamid. Dosis harian adalah 15–20 mg/kgbb dan terbagi menjadi dua (2).

Etionamid mempunyai pengaruh sampingan yang lebih rendah dibandingkan dengan dampak protonamid, meskipun keduanya berasal dari senyawa induk yang sama yaitu asam nikotinat dan antara etionamid dan protonamid dapat terjadi resistensi silang.<sup>11</sup>

Etionamid diserap-masuk dengan cepat dan sempurna ketika digunakan lewat mulut, tingkat kadar obat dalam serum mencapai puncaknya satu jam setelah digunakan, dengan waktu paruh dua (2) jam. Tiga puluh persen (30%) obat terikat dalam protein plasma, dimetabolisme dalam hati dan dieksresi dalam air kemih.<sup>10,11</sup>

*Thyroid Stimulating Hormone* (TSH) merupakan hormon glikoprotein yang dihasilkan oleh kelenjar hipofise anterior. Sekresi hormon TSH dipengaruhi oleh *Thyroid Releasing Hormone* (TRH) yang berasal dari hipotalamus. Pelepasan TRH dan TSH dapat terganggu oleh jejas di hipotalamus atau hipofise. TSH merangsang sekresi tiroksin (T4) yang dihasilkan oleh kelenjar tiroid. Sekresi TSH bergantung mekanisme umpan balik negatif, yang penurunan kadar T4 dapat meningkatkan pelepasan TRH dan akan merangsang sekresi TSH. Kadar TSH dan T4 sering bersamaan tingkatannya, maka perlu diukur untuk membedakan antara disfungsi hipofisis dan tiroid.<sup>12-14</sup>

Nilai rujukan TSH yang normal 0,45–4,5  $\mu$ U/L. Peningkatan kadar TSH>10 mU/L menunjukkan hipotiroidisme.<sup>9,15</sup>

## METODE

Penelitian ini merupakan kajian potong lintang dari 18 pasien TB-MDR, data dasar diambil dari rekam medis poliklinik TB-MDR di RSUD Dr. Moewardi

Surakarta pada bulan Juli 2012 sampai bulan Maret 2013. Patokan kesertaan meliputi diagnosis TB-MDR dengan pengobatan OAT lini kedua, data kadar TSH sebelum tindakan dan tidak menderita gangguan fungsi tiroid. Patokan tidak disertakan adalah ada hipotiroid dan tidak ada data kadar TSH sebelum pengobatan. Ciri pasien meliputi umur, jenis kelamin, berat badan dan kadar TSH awal sebelum pengobatan, satu peserta dikeluarkan karena terdiagnosis hipotiroid.

Sampel penelitian diambil dari darah vena saat pasien kontrol berobat di poliklinik TB-MDR. Sedangkan data kadar TSH sebelum pengobatan diambil dari data rekam medis. Pemeriksaan kadar TSH dengan metode *Enzym Linked Fluorescent Assay* (ELFA). Nilai normal kadar TSH adalah 0,45–4,5 μUI/mL.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Ciri subjek penelitian (tertera pada Tabel 1) dari 17 pasien, yang terdiri dari lima kelompok. Pembagiannya sebagai berikut: kelompok pasien bulan pertama setelah pengobatan sebanyak empat (4) orang (23,5%), pada bulan ketiga setelah pengobatan ada tiga (3) orang (17,7%), pada bulan kelima setelah pengobatan ada tiga (3) orang (17,7%), pada bulan keenam setelah pengobatan ada empat (4) orang (23,5%) dan pada bulan kesembilan setelah pengobatan ada tiga (3) orang (17,7%).

Ada tujuh orang (41%) dari 17 pasien yang mengalami peningkatan kadar TSH dan seorang (1) pasien (14%) dari sebanyak tujuh (7) peserta penelitian, kadar TSH-nya meningkat > dari 10 μIU/mL.

Etionamid dapat menyebabkan hipotiroid pada anak dan waktu rerata hipotiroidisme timbul adalah lima bulan dengan kisaran waktu antara 1–11 bulan dan saat pengobatan dihentikan pada akhir pemberian

**Tabel 1.** Ciri subjek penelitian

Tolok ukur	Jumlah keseluruhan pasien n=17
Umur (tahun)	42,±12,4
Jenis kelamin	
– laki-laki (%)	10 (58,8%)
– Perempuan (%)	7 (41,2%)
Berat badan (Kg)	42,3±7,8
Kelompok bulan 1 (%)	4 pasien (23,5%)
Kelompok bulan 3 (%)	3 Pasien (17,7%)
Kelompok bulan 5 (%)	3 Pasien (17,7%)
Kelompok bulan 6 (%)	4 pasien (23,5%)
Kelompok bulan 9 (%)	3 Pasien (17,7%)

TB-MDR dalam waktu dua bulan, fungsi tiroidnya kembali normal.<sup>5,6</sup>

Anak yang mendapat pengobatan anti-TB termasuk etionamid memperlihatkan uji fungsi tiroid yang abnormal.<sup>6</sup> Kebahayaan hipotiroid akan menjadi besar jika etionamid diberikan pada anak yang juga mendapat PAS (Para Amino Salisilat) dan terinfeksi HIV.<sup>6</sup> Pada tahun 2012 di Lesotho ada kejadian hipotiroidisme pada pasien TB-MDR yang mendapat pengobatan etionamid dan PAS.<sup>7</sup>

Tsung *et al*<sup>17</sup> melaporkan kasus seorang laki-laki 83 tahun yang didiagnosis TB miliar yang diobati dengan: rivabutin, prontionamid dan sikloserin yang kadar TSH *baseline*-nya normal (1,038 μUI/mL), tetapi setelah 107 hari pengobatan TSH meningkat (5,275 μUI/mL) dan 52 hari kemudian TSH meningkat lagi (5,711 μUI/mL). Kemudian pasien diobati levotiroksin 50 mcg/hari selama 35 hari dan ternyata TSH yang bersangkutan normal kembali.<sup>17</sup>

Pengaruh samping obat dapat mengganggu fungsi tiroid dalam tujuh (7) minggu sampai delapan (8) bulan setelah pengobatan, begitu juga laporan sebelumnya yang menjelaskan bahwa hipotiroid yang terjadi dapat normal kembali setelah etionamid dihentikan.<sup>17</sup>

Kelemahan penelitian ini ialah jumlah sampel yang digunakan jumlahnya masih kurang memadai dan saat memulai pengobatannya tidak seragam, begitu juga saat pertemuan tidak semua pasien yang bersangkutan datang.

## SIMPULAN DAN SARAN

Didasari telitian ini, maka disimpulkan bahwa kadar TSH bermanfaat untuk menetapkan diagnosis hipotiroid dan disarankan mengetahui apakah ada perbedaan kadar TSH sebelum dan sesudah pengobatan. Kadar TSH pada pasien TB-MDR sebaiknya diperiksakan sebelum pengobatan dan setelah pengobatan pada bulan ke-6, bulan ke-9, bulan ke-12 dan bulan ke-18 untuk pemantauan. Bila gejala hipotiroid timbul, maka pasien perlu diobati dengan antitiroid tanpa harus menghentikan pemberian etionamidnya.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang tidak terhingga disampaikan kepada:

1. Prof dr. Priyambodo Sp. Mikrobiologi atas saran dan nasehatnya.
2. dr. Tahono Sp. PK (K) atas saran dan nasehat keahliannya.

3. dr. Yuwono Sp.PK atas saran dan masukannya.
4. dr. Maria Immakulata Diah P. Sp. PK, MSc atas saran dan masukannya.
5. dr. Tonang D.A Sp.PK, PhD atas saran dan masukannya.
6. Trimanto, S.Kep, Andreas Endri Amk, Wahyu W S.Kep dan Yuni T.M yang telah membantu pengumpulan datanya.

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. Reviono. Pola Resistensi Obat Antituberkulosis di RSUD Dr Moewardi Surakarta. *Jurnal Tuberkulosis Indonesia*, 2007; 4 (2): 3–6.
2. Burhan et al. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Tuberkulosis. Jakarta, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2013; 9–10.
3. Munir SM, Nawas A, Soetoyo DK. Pengamatan Pasien Tuberkulosis Paru dengan Multidrug Resistant (MDR-TB) di poliklinik Paru Persahabatan. Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FKUI-RS Persahabatan Jakarta, *J Respir Indo*, 2011; 30 (2): 92–104.
4. Nawas A. Penatalaksanaan MDR-TB dan strategi DOTS Plus: *Jurnal Tuberculosis Indonesia*, 2010; 7: 1–7.
5. Hallbauer UM, Schaaf HS. Ethionamide-Induced Hypothyroidism in Children. *South Afr J Epidemiol Infect* 2011; 26 (3): 161–163.
6. Thee S, Zollner EW, Willemse M, Hasseling AC, Magdorf K, Schaaf HS. Abnormal Thyroid Function Test in Children on Ethionamide Treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2011; 1191–1193.
7. Satti H, Mafukidze A, Jooste PL, McLaughlin MM, Farmer PE, Seung KJ. High Rate of Hypothyroidism Among Patients Treated for Multidrug Resistant Tuberculosis in Lesotho; *Int j Tuberc Lung Dis*, 2012; 468–472.
8. Priyanti Z, Soepandi, Diagnosis dan Faktor yang Mempengaruhi Terjadinya MDR-TB. Departemen Pulmonologi dan ilmu Kedokteran Respirasi FKUI-RS Persahabatan, Jakarta, *Jurnal Tuberkulosis Indonesia*, 2010; (7): 16–19.
9. Anthony J, Gracia P, Peter RD, Anneke CH, Schaaf HS. Second-Line Antituberculosis Drugs in Children: A Commissioned Review for the Word Healt Organization 19<sup>th</sup> Expert Committee on Selection on Use of Essential Medicine, 2013; 31–35.
10. Anonim A. Ethionamide, 2013. (diunduh 20 Februari 2013). [www.chemspider.com/chemical-struture.2041901.html](http://www.chemspider.com/chemical-struture.2041901.html)
11. Marcos A, Marilia de C, Reiberio H, August F. Review article Antituberculosis drugs: Drug interaction, adverse effects, and use in special situations. Part2: second-line drug. *J.Bras pneumol*, 2010; 641–656.
12. Joyce L.K. Pedoman pemeriksaan laboratorium dan Diagnostik, Ed ke-2., Sari Kurniasi dkk. Jakarta, Penerbit EGC, 2008; 430–432.
13. Ben G, Diana W. At a Glance Sistem Endokrin, Jakarta, Erlangga, 2010; 31–35.
14. Anonim C. Tes tiroid, 2012 (diunduh 31 Maret 2013); <http://www.artikelkedokteran.com/597/testtiroid.html>
15. Kosasi EN. Tafsiran Hasil Pemeriksaan Laboratorium Klinik, Ed ke-2., Tangerang, Karisma publishing group, 2008; 260–272.
16. Anonim B. Hipotiroid, 2012. (diunduh 21 Maret 2013); <http://healthyenthusiast.com/hipotiroid.html>
17. Tsung-Jeng H, Wen-Cheng C, Shun-TC, Ying-Hsung W, Rue-Ming H. Prothionamid induced Hypothyroidism Two Cases Report, 2011. <http://epaper.ccd.gov.tw/200912/images/0981212-2.pdf>.

## PERUBAHAN BENTUK ERITROSIT DI GLOMERULONEFRITIS

(*Erythrocyte Deformation in Glomerulonephritis*)

**Yosepha Dwiyana, Dalima AW Astrawinata**

### ABSTRACT

In glomerulonephritis there are intraglomerular inflammation, cell proliferation, and hematuria. Hematuria is characterized by more than 3 (three) erythrocytes per high-power field in the urine, which indicates the pathological processes in kidney or urinary tract. The combination of mechanical damage of erythrocyte membrane through the damaged glomerular basement membrane followed by the osmotic damage when it passes through the tubular system in the hypotonic osmotic solutions causes dysmorphic morphology. Erythrocytes trapped in the Tamm-Horsfall protein will form erythrocyte casts. Dysmorphic erythrocytes and/or erythrocyte casts in the urine indicate glomerular hematuria. Various forms of dysmorphic erythrocytes in the urine can be found. Acanthocytes (G1-cells) are specific for glomerular hematuria. The examination of these urinary sediments can be done natively or by using automated urinalysis analyzers.

**Key words:** Glomerulonephritis, glomerular hematuria, dysmorphic erythrocytes, erythrocyte casts

### ABSTRAK

Di glomerulonefritis terjadi inflamasi: intraglomerulus, proliferasi sel dan hematuria. Hematuria ditandai adanya > tiga (3) eritrosit/lapang pandang besar di air kemih, yang menunjukkan proses patologis di ginjal ataupun saluran kemih. Gabungan kerusakan mekanik membran eritrosit selama melintasi membran basal glomerulus yang rusak diikuti oleh kerusakan osmotik selama melintasi tubulus ginjal dalam suasana hipotonik yang menyebabkan perubahan bentuk menjadi dismorfik. Eritrosit yang terperangkap dalam protein *Tamm-Horsfall* akan membentuk silinder eritrosit. Eritrosit dismorfik dan atau silinder eritrosit di air kemih menandakan adanya hematuria glomerulus. Di air kemih ada berbagai bentuk eritrosit dismorfik. Akantosit (sel G1) dikatakan sebagai bentuk yang khas untuk hematuria glomerulus. Pemeriksaan sedimen air kemih ini dapat dilakukan secara natif ataupun menggunakan alat analisis air kemih otomatis.

**Kata kunci:** Glomerulonefritis, hematuria glomerulus, eritrosit dismorfik, silinder eritrosit

---

### PENDAHULUAN

Analisis air kemih merupakan pemeriksaan laboratorik yang penting dan dapat memberikan keterangan diagnostik yang berguna untuk berbagai penyakit. Analisis air kemih biasanya dilakukan pemeriksaan mikroskopik sedimen dari air kemih yang sudah dipusingkan. Oleh karena kegiatan tersebut mudah, murah dan produktif, maka analisis air kemih dijadikan bagian dari pemeriksaan awal bagi semua pasien.

Berbagai penyakit glomerulus dan nonglomerulus dapat menyebabkan hematuria. Pada hematuria yang tanpa disertai gejala, pemeriksaan sedimen air kemih merupakan cara sederhana yang diperlukan sebagai pendekatan diagnostik.<sup>1</sup> Pemeriksaan morfologik eritrosit pada sedimen air kemih memiliki nilai diagnostik pada penilaian awal hematuria. Keberadaan

eritrosit dismorfik menunjukkan perdarahan yang berasal dari glomerulus dan dapat ditemukan di semua bentuk glomerulonefritis dengan hematuria yang bermakna.<sup>2,3</sup>

Diagnosis hematuria glomerulus secara mikroskopik merupakan salah satu masalah utama dalam nefrologi. Beberapa telitian telah dilakukan terhadap sedimen air kemih untuk mengidentifikasi eritrosit yang berasal dari glomerulus. Birch dan Fairley<sup>4</sup> pertama kali menemukan bahwa eritrosit yang keluar dari glomerulus ginjal merupakan eritrosit dismorfik. Hal ini berbeda dengan eritrosit normal yang berasal dari nonglomerulus ginjal.

Makalah ini akan membahas mengenai batasan dan perjalanan penyakit glomerulonefritis dan hematuriannya, pemeriksaan mikroskopik eritrosit pada sedimen air kemih, serta perubahan bentuk eritrosit pada glomerulonefritis.

## **GLOMERULONEFRITIS**

Glomerulonefritis merupakan penyakit yang ditandai inflamasi intraglomerulus dan proliferasi sel, serta hematuria. Hematuria pada pasien dengan glomerulonefritis ditandai dengan keberadaan eritrosit dismorfik atau silinder eritrosit, yang dapat membedakannya dengan kelainan glomerulus dari perdarahan ekstraglomerulus.<sup>5</sup>

Mekanisme kejadian glomerulonefritis dapat dibedakan menjadi dua (2) cara, yaitu terjebaknya kompleks imun yang beredar dan pembentukan deposit kompleks imun didalam glomerulus. Pada mekanisme yang pertama, kompleks antigen-antibodi yang terbentuk dalam edaran darah, mengendap di jaringan sub-endotel dan mesangium glomerulus, disertai dengan aktivasi sistem komplemen yang berikatan dengan kompleks antigen-antibodi tersebut.<sup>5,6</sup>

Pada mekanisme pembentukan deposit kompleks imun di dalam glomerulus, antibodi berikatan dengan komponen struktural dari glomerulus atau dengan yang bukan bagian intrinsik, tetapi tertanam di glomerulus karena ciri fisio-kimianya, misal; autoantigen *Goodpasture* yang ditemukan di membran basal glomerulus sebagai dua epitop yang tidak saling berhubungan pada rantai  $\alpha_3$  dari kolagen jenis IV. Pada pasien dengan lupus eritematosus sistemik, kompleks histon-DNA yang berikatan dengan permukaan sel glomerulus dan membran basalnya, merupakan contoh antigen yang tertanam di glomerulus dan dapat menjadi sasaran antibodi anti-DNA.<sup>5</sup>

Antibodi dapat berikatan dengan antigen yang secara normal tidak ada di glomerulus, tetapi tertanam di glomerulus. Antigen tersebut berinteraksi dengan berbagai komponen intrinsik dari glomerulus. Antigen yang tertanam dapat berupa molekul kationik yang berikatan dengan komponen anionik glomerulus; DNA, nukleosom dan protein inti lainnya yang berafinitas untuk komponen membran basal glomerulus; hasilan bakteri; protein berukuran besar (imunoglobulin yang mengendap di mesangium dan kompleks imun sendiri).<sup>6</sup>

Setelah terjadi kerusakan glomerulus, akan diikuti oleh aktivasi sejumlah perantara proinflamasi, sistem pembekuan darah, komplemen dan pembentukan sitokin proinflamasi. Aktivasi komplemen menimbulkan kemotaksis dari neutrofil dan menyebabkan pembentukan *Membrane Attack Complex* (MAC) yang menyebabkan sel mengalami lisis. Aktivasi sistem pembekuan darah menyebabkan deposit fibrin di glomerulus. Bila fibrin ini keluar ke ruang *Bowman*, dapat menjadi perangsang bagi sel epitel untuk berproliferasi, sehingga menyebabkan pembentukan *crescent* di glomerulus. Penglepasan sitokin menyebabkan aktivasi dan perubahan sel

glomerulus secara endogen, sehingga terjadi proliferasi sel, pembentukan protease dan oksidan secara berlebihan, serta perubahan di matriks ekstraseluler diikuti dengan fibrosis, yang kemungkinan juga dirangsang oleh *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF) dan *Transforming Growth Factor beta* (TGF- $\beta$ ).<sup>7</sup>

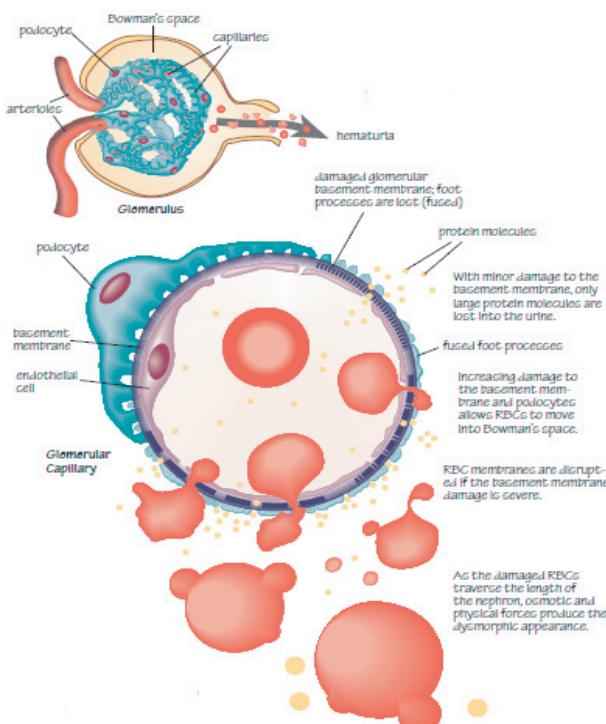
Pada tahapan kronik kerusakan glomerulus, perubahan hemodinamik di glomerulus menyebabkan hiperfiltrasi dan tekanan darah tinggi intraglomerulus, diikuti dengan pengerasan jaringan dan kerusakan antar selnya. Tekanan fisik yang timbul akan memperberat kerusakan glomerulus yang sedang terjadi. Bergantung sel yang mengalami kerusakan, apoptosis berperan penting baik pada penyembuhan glomerulonefritis ataupun pembentukan jaringan parut di glomerulusnya.<sup>5,7</sup>

## **HEMATURIA PADA GLOMERULONEFRITIS**

Hematuria merupakan kondisi abnormal yang ditandai oleh adanya eritrosit di dalam air kemih. Morfologi eritrosit tersebut dapat normal atau abnormal, yang dapat berasal dari berbagai lokasi di saluran kemih, mulai dari membran basal glomerulus hingga uretra distal. Hematuria dibedakan menjadi hematuria makroskopis dan mikroskopis. Bila kondisi hematuria menyebabkan warna air kemih berubah menjadi merah atau cokelat keruh, maka disebut makroskopis. Bila hematuria tidak mengubah warna air kemih dan terdeteksi secara mikroskopik atau dengan carik celup air kemih, maka disebut mikroskopis. Pada hematuria mikroskopis, ditemukan lebih dari tiga (3) eritrosit per lapang pandang besar.<sup>8</sup>

Patofisiologi hematuria bergantung lokasi anatomic saluran kemih tempat perdarahan berlangsung. Bila perdarahan berasal dari nefron dinamakan hematuria glomerulus. Pada glomerulonefritis, terjadi kerusakan di membran basal glomerulus yang menyebabkan eritrosit berpindah dari kapiler glomerulus menuju kapsula *Bowman* (lihat Gambar 1). Eritrosit yang melewati tubulus ginjal mengalami perubahan bentuk menjadi dismorfik dan ketika perdarahan glomerulus bertambah, terbentuk silinder eritrosit di dalam tubulus ginjal. Keberadaan eritrosit dismorfik dan atau silinder eritrosit di dalam air kemih menandakan hematuria glomerulus. Pada bagian tebal lengkung *Henle* asenden disekresikan mukoprotein yang disebut uromodulin atau protein *Tamm Horsfall*. Pada air kemih yang pekat dan asam ( $pH < 6$ ), mukoprotein ini akan berubah menjadi substansi gel yang akan mengambil bentuk lumen tubulus. Semua sel dan protein dalam filtrat akan terperangkap saat pembentukan silinder. Pembentukan silinder akan

berakhir saat sampai di tubulus kolektivus. Eritrosit yang terperangkap dalam protein *Tamm-Horsfall* akan membentuk silinder eritrosit. Komponen edaran lainnya yang secara normal ditahan oleh membran basal glomerulus, seperti protein plasma, juga di dalam air kemih, sehingga hematuria glomerulus

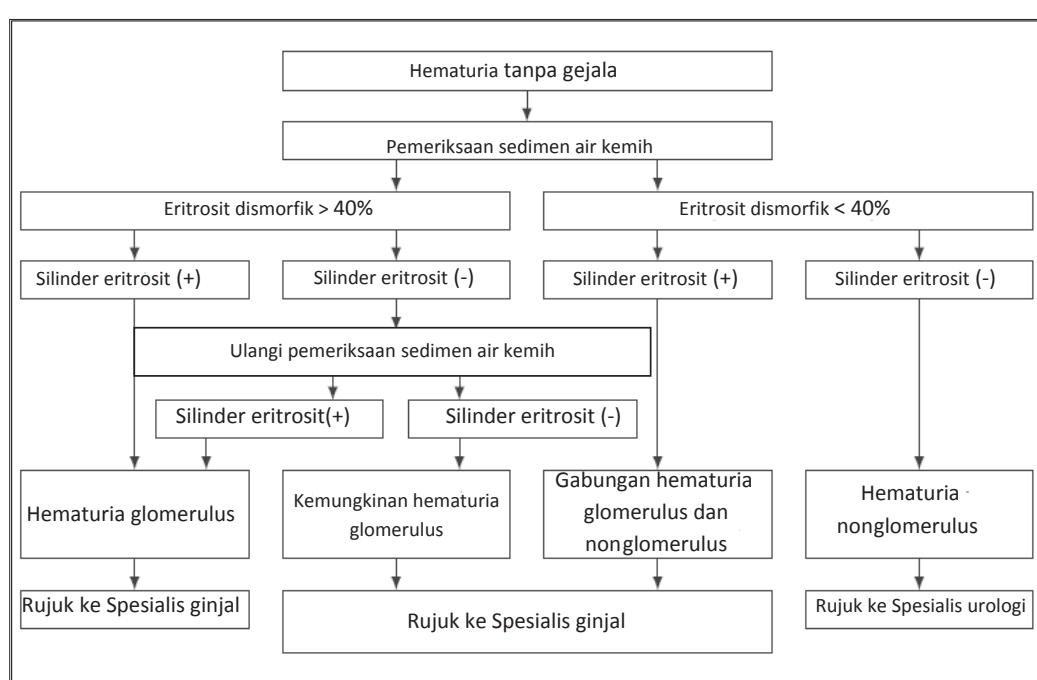


Gambar 1. Hematuria glomerular<sup>11</sup>

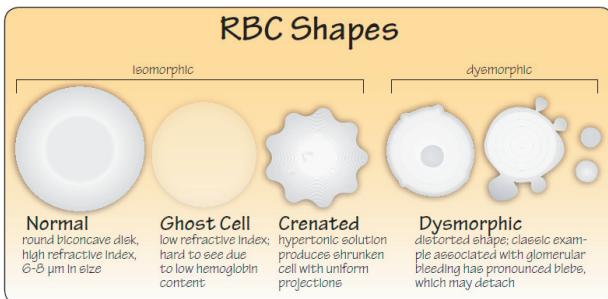
terdapat bersamaan dengan proteinuria. Keberadaan eritrosit dismorfik, proteinuria ( $>2$  g/hari), atau silinder eritrosit meningkatkan kecurigaan ke arah hematuria yang berasal dari glomerulus. Hematuria glomerulus ditandai keberadaan silinder eritrosit serta eritrosit dismorfik  $>40\%$  dengan pola polimorfik pada sedimen air kemih. Hematuria nonglomerulus ditandai oleh keberadaan eritrosit dismorfik  $<40\%$  dengan pola monomorfik dan tidak dijumpai silinder eritrosit di sedimen air kemih. Tahapan diagnostik dalam keadaan hematuria tanpa gejala dapat dilihat di Gambar 2.<sup>1,8-10</sup>

## PEMERIKSAAN MIKROSKOPIS ERITROSIT PADA SEDIMENT AIR KEMIH

Eritrosit di dalam air kemih dapat berasal dari berbagai bagian saluran kemih, mulai dari glomerulus hingga meatus uretra dan pada perempuan dapat berasal dari cemaran darah haid. Eritrosit ini dapat muncul dalam berbagai bentuk, bergantung pada keadaan lingkungan dalam air kemih. Bila spesimen air kemih segar, eritrosit tampak normal, berwarna kekuningan, permukaan licin, berbentuk bikonkaflat berdiameter tujuh (7) mikron dan ketebalan dua (2) mikron (lihat Gambar 3). Eritrosit tidak memiliki inti dan bila terlihat dari samping, maka memiliki gambaran seperti jam pasir. Dalam air kemih yang hipotonik, eritrosit membengkak dan dapat mengalami



Gambar 2. Tahapan diagnostik untuk analisis pasien pengidap hematuria tanpa gejala<sup>1</sup>

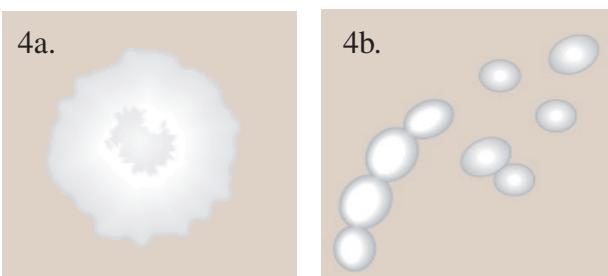


**Gambar 3.** Berbagai bentuk eritrosit<sup>11</sup>

lisis, kemudian melepaskan hemoglobin ke dalamnya. Eritrosit yang telah lisis ini disebut juga *ghost cells/shadow cells*, yang tampak sebagai lingkaran tidak berwarna dan membran eritrosit yang kosong. Lisis eritrosit juga terjadi di air kemih yang alkalis. Pada air kemih yang hipertonik eritrosit akan mengerut dan terkadang kondisi ini menyerupai butiran (lihat Gambar 3).<sup>12</sup>

Ada beberapa susunan yang terkadang sulit dibedakan dengan eritrosit pada pemeriksaan mikroskopik sedimen air kemih. Eritrosit yang mengkerut terkadang dapat salah diidentifikasi dengan leukosit (lihat Gambar 4a), walaupun leukosit berukuran lebih besar dan memiliki inti. Cara membedakan eritrosit dan leukosit adalah dengan menambahkan beberapa tetes asam asetat 2%. Eritrosit akan lisis dengan penambahan asam asetat 2%, sedangkan leukosit tidak mengalami lisis. Penambahan asam asetat 2% juga akan memperjelas inti leukosit. Oleh karena asam akan melisikkan eritrosit, maka perlu dihitung sel yang ada sebelum ditambahkan asam tersebut. Struktur seperti silinder eritrosit akan larut ataupun kristal akan berpresipitasi dengan penambahan asam asetat 2% tersebut.<sup>12</sup>

Sel ragi juga dapat salah ditafsirkan dengan eritrosit (lihat Gambar 4b). Tepi sel ragi yang tampak berbias ganda cenderung menyerupai bentuk ‘donat’ pada eritrosit. Sel ragi berbentuk lonjong dan memiliki *budding* yang lebih kecil ukurannya. Sel ragi juga tidak akan larut dengan penambahan asam asetat 2% pada



**Gambar 4.** (a) Gambaran neutrofil yang mirip dengan eritrosit di air kemih yang hipertonik<sup>11</sup>(b) Gambaran sel ragi yang mirip eritrosit<sup>11</sup>

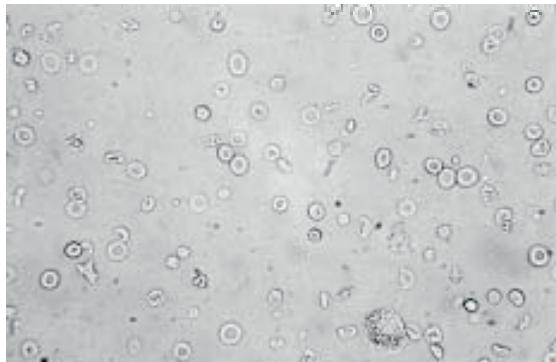
air kemih, juga tidak akan dapat diwarnai dengan eosin.<sup>12</sup>

Eritrosit secara normal tidak terdapat di air kemih, walaupun keberadaannya adalah 1–2 per lapang pandang besar masih dianggap seperti itu. Eritrosit tidak memiliki ciri ameboid seperti leukosit dan oleh karena itu eritrosit menetap di pembuluh darah.<sup>12</sup>

Hematuria dapat dideteksi secara mikroskopik ataupun dengan menggunakan carik celup air kemih. Deteksi secara mikroskopik lebih disukai karena dapat mengurangi faktor kesalahan dan hasilnya bersifat kuantitatif; dapat memastikan adanya eritrosit di dalam air kemih, morfologi eritrosit dan silinder eritrosit, serta dapat mendeteksi adanya leukosit maupun mikroorganisme dalam air kemih. Morfologi eritrosit merupakan hal yang penting untuk diketahui, karena hal tersebut dapat menentukan apakah hematuria tersebut berasal dari glomerulus atau dari saluran kemih. Bila eritrosit mengalami perubahan bentuk dan warna sitoplasma berkurang, maka disebut dismorfik dan dianggap berasal dari glomerulus (lihat Gambar 5). Sebaliknya, eritrosit dengan ukuran, bentuk dan warna yang normal disebut dengan normomorfik dan dianggap berasal dari saluran kemih (lihat Gambar 6). Air kemih untuk pemeriksaan mikroskopik eritrosit pada sedimen air kemih harus segar karena penyimpanan dan penundaan pemeriksaan dapat menyebabkan kerusakan eritrosit. Mutu pemeriksaan sedimen air kemih dapat ditingkatkan dengan menggunakan flowsitometer, mikroskop tahap kontras ataupun pewarnaan supravitral dengan *Eosin-Y* atau *Sternheimer-Malbin*. Bila teknik tersebut tidak tersedia, maka morfologi eritrosit dapat diperiksa dengan mengurangi cahaya yang masuk dengan cara mengecilkan diafragma dan atau menyesuaikan kondensor mikroskop untuk meningkatkan difraksi. Penggunaan alat urinalisis otomatis akan memberikan hasil yang lebih teliti, tepat dan cepat. Di samping itu keterbatasan tenaga terlatih dalam memeriksa sedimen urin dan keberadaan ragam penilaian antar penilai, dapat diatasi.<sup>8,13</sup>

## PERUBAHAN BENTUK ERITROSIT PADA GLOMERULONEFRITIS

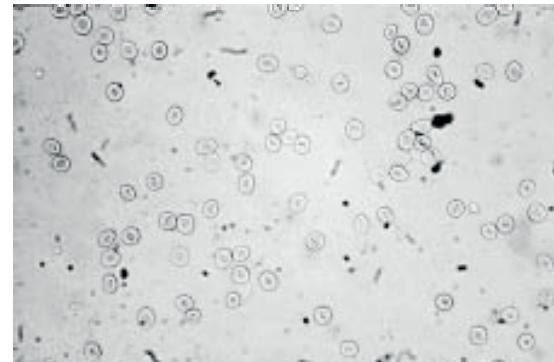
Eritrosit pada pasien hematuria glomerulus berbentuk berbeda dengan yang di sediakan halus darah tepi. Eritrosit ini disebut eritrosit dismorfik dan terdapat dalam air kemih ketika sawar fisiologis pada glomerulus terganggu. Sawar ini tersusun atas: endotel kapiler, membran basal glomerulus dan lapisan epitel (podosit). Ketika sawar ini mengalami gangguan permeabilitas, eritrosit keluar melalui sawar ini mengikuti aliran air kemih sepanjang



**Gambar 5.** Hematuria glomerulus: eritrosit dismorfik dengan pola polimorfik<sup>1</sup>

tubulus. Selama proses tersebut, eritrosit mengalami perubahan bentuk. Setelah mengalami perubahan bentuk, eritrosit tidak dapat kembali ke bentuk aslinya, sehingga akhirnya muncul sebagai eritrosit dismorfik di dalam air kemih.<sup>1</sup>

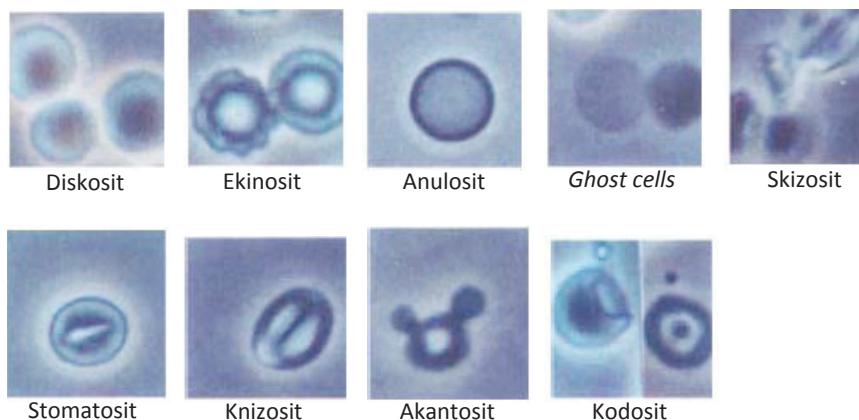
Eritrosit dismorfik digambarkan pertama kali pada awal abad ke-19 di Jerman, kemudian dikemukakan kembali oleh Birch dan Fairly<sup>4</sup> pada tahun 1979 yang menemukan bahwa eritrosit dismorfik ini sangat khas untuk hematuria glomerulus, misalnya di glomerulonefritis.<sup>11</sup> Sedimen air kemih pada pasien hematuria glomerulus ditandai dengan keberadaan eritrosit yang bentuk dan ukurannya beragam. Pada umumnya paling sedikit ditemukan tiga (3) bentuk eritrosit yang berbeda di dalam air kemih pasien dengan penyakit glomerulus, sehingga memberikan gambaran polimorfik (lihat Gambar 6).<sup>1</sup> Bessis seperti yang dikutip oleh Kohler<sup>14</sup> menggolongkan ragaman bentuk eritrosit di dalam air kemih (lihat Gambar 7), seperti: diskosit, ekinosit, kodosit, akantosit, anulosit, skizosit, stomatosit, knizosit dan lain-lain. Telitian oleh Dinda dkk seperti yang dikutip oleh Huussen<sup>1</sup> menunjukkan bahwa akantosit (sel G1) merupakan ragaman bentuk eritrosit dismorfik yang khas untuk hematuria glomerulus. Identifikasi sel ini dilakukan



**Gambar 6.** Hematuria nonglomerulus: eritrosit isomorfik dengan pola monomorfik<sup>1</sup>

dengan melakukan pemeriksaan air kemih secara langsung (tanpa dipusingkan) menggunakan kamar hitung *Fuchs-Rosenthal* dan mikroskop tahap kontras.<sup>14</sup> Akantosit atau sel G1 merupakan ragam eritrosit dismorfik khusus dengan bentuk seperti ‘donat’ dengan konfigurasi target dan protrusi atau penonjolan di membran selnya.<sup>9</sup>

Telitian Nagahama<sup>15</sup> menggolongkan eritrosit dismorfik dalam air kemih (sel D) menjadi tiga (3) jenis sel (lihat Gambar 8), yaitu sel yang berbentuk seperti cincin dengan beberapa tonjolan membran sel dan kehilangan warna sitoplasma yang berat (sel D1); sel berbentuk seperti ‘donat’ dengan beberapa tonjolan seperti D1 tetapi tingkatannya sedang (sel D2); dan sel berbentuk seperti D2, tetapi tingkatannya ringan dan tanpa disertai tonjolan membran sel (sel D3). Sel D1 dan atau sel D2 dianggap sesuai dengan sel G1. Jumlah sel D1, D2 dan D3 berhubungan dengan aktivitas penyakit glomerulus (proteinuria, hematuria dan disertai jumlah silinder lemak dan selular). Jumlah sel D1 dan D2 berhubungan dengan kadar albumin dan N-asetil- $\beta$ -D-glukosaminidase/NAG di air kemih. Hubungan dengan aktivitas penyakit lebih kuat dengan sel D2 dibandingkan dengan sel D1. Perbandingan sel D1 dan D2 pada eritrosit dismorfik meningkat sejalan



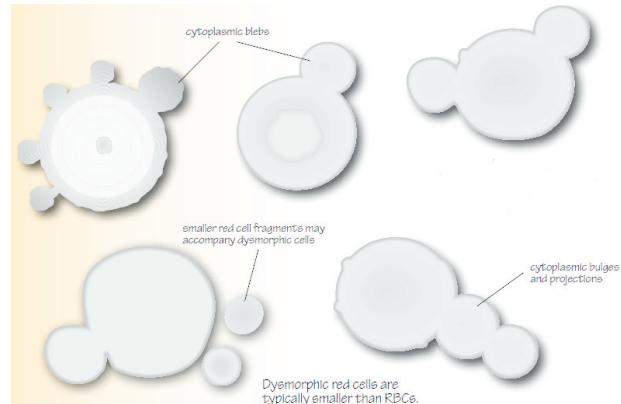
**Gambar 7.** Keragaman bentuk eritrosit di air kemih<sup>14</sup>



**Gambar 8.** Penggolongan eritrosit dismorfik<sup>15</sup>

dengan aktivitas penyakit glomerulus. Jumlah sel D1, yang menunjukkan kehilangan warna sitoplasma yang erat, berhubungan dengan kadar kalium di air kemih. Jumlah sel D3 yang lebih sedikit dibandingkan dengan sel D1 dan sel D2, juga menunjukkan ada hematuria glomerulus, tetapi dengan tingkat aktivitas penyakit yang lebih rendah. Didasari telitian ini, dapat disimpulkan bahwa sel D3 merupakan petanda yang peka untuk hematuria glomerulus; sedangkan, sel D1 dan atau D2 merupakan petanda untuk penyakit glomerulus yang berat.<sup>15</sup>

Eritrosit dismorfik berukuran lebih kecil dari yang normal dan mempunyai tonjolan sitoplasma ataupun fragmen sel tersebut yang berukuran lebih kecil dan letaknya terpisah (lihat Gambar 9–11). Contoh

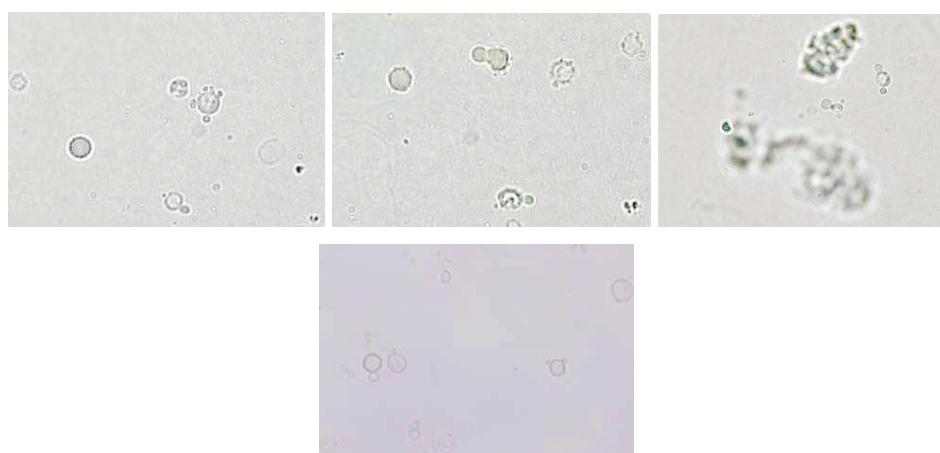


**Gambar 9.** Eritrosit dismorfik<sup>11</sup>



**Gambar 10.** Eritrosit dismorfik (perhatikan tanda panah)<sup>11</sup>

klasik pada sel ini adalah satu (1) eritrosit dengan dua (2) tonjolan sitoplasma yang kecil dan simetris, menyerupai gambaran telinga “Mickey Mouse”. Perubahan morfologik sel ini terjadi karena adanya gangguan pada membran eritrosit selama perjalanan menuju ruang *Bowman* melalui membran basal glomerulus yang rusak. Perubahan bentuk eritrosit dalam kondisi tertentu dapat disebabkan oleh dua (2) kerusakan berturut-turut, yaitu kerusakan mekanik membran sel selama perjalanan melalui membran basal glomerulus yang rusak, serta kerusakan osmotik akibat perjalanan melalui tubulus ginjal dalam suasana hipotonik. Telitian lain menunjukkan bahwa gabungan



**Gambar 11.** Tampilan lain eritrosit dismorfik<sup>11</sup>

kerusakan mekanik membran sel, kerusakan osmotik dan pajanan air kemih yang asam diperlukan untuk menimbulkan perubahan bentuk eritrosit menjadi dismorfik.<sup>11</sup>

Zaman<sup>16</sup> meneliti spesimen air kemih segar yang dianalisis langsung (tanpa dipusingkan) dalam waktu dua (2) jam setelah berkemih, kemudian dihitung komponen yang ada di air kemih seperti: eritrosit isomorfik, dismorfik dan sel G1 dengan menggunakan kamar hitung *Kova®* dan mikroskop tahap kontras. Telitian ini menunjukkan bahwa keberadaan eritrosit dismorfik <50% dan sel G1 <1% dapat menyingkirkan hematuria glomerulus. Bila ditemukan eritrosit dismorfik ≥50% dan sel G1≥1%, maka hal tersebut mendukung keberadaan hematuria glomerulus.<sup>16</sup>

## RINGKASAN

Glomerulonefritis merupakan penyakit yang ditandai oleh adanya inflamasi intraglomerulus dan proliferasi sel, serta hematuria. Hematuria merupakan kondisi abnormal yang ditandai peningkatan jumlah eritrosit di dalam air kemih. Keberadaan sejumlah eritrosit di air kemih menandakan proses patologis di ginjal ataupun saluran kemih. Eritrosit secara normal tidak terdapat di air kemih, walaupun masih dianggap wajar jika keberadaannya tampak 1–2 per lapang pandang besar.

Hematuria dapat dideteksi secara mikroskopik ataupun dengan menggunakan carik celup air kemih. Pada pasien glomerulonefritis, hematuria ditandai dengan keberadaan eritrosit dismorfik atau silinder eritrosit. Hal tersebut dapat membedakan hematuria pada penyakit glomerulus dari perdarahan yang disebabkan dari luar (ekstraglomerulus). Hematuria glomerulus ditandai oleh keberadaan silinder eritrosit, serta eritrosit dismorfik >40% dengan pola polimorfik di sedimen air kemih. Bila eritrosit mengalami perubahan bentuk dan warna sitoplasma berkurang, maka disebut eritrosit dismorfik dan dianggap berasal dari glomerulus. Sebaliknya, eritrosit dengan ukuran, bentuk dan warna yang normal disebut dengan normomorfik dan dianggap berasal dari saluran kemih. Pada umumnya ditemukan paling sedikit

tiga (3) bentuk eritrosit yang berbeda di dalam air kemih pasien dengan penyakit glomerulus, sehingga memberikan gambaran polimorfik.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Huussen J, Koene RAP, Hilbrands LB. The (fixed) urinary sediment, a simple and useful diagnostic tool in patients with haematuria. *Neth J Med.* 2004; 62 (1): 4–9.
2. Abolfathi A, Hosaininasab A, Argani H. Differentiation of glomerular from non-glomerular hematuria by three different methods of microscopic examinations of erythrocytes in urine. *Iran J Med Sci.* 2007; 32 (3): 163–8.
3. Lee GSL. Use of urinary red cell morphology in determining the source of haematuria. *Singapore Med J.* 1993; 34: 483–4.
4. Nguyen GK. Urine cytology in renal glomerular disease and value of G1 cell in the diagnosis of glomerular bleeding. 2003 [cited 2011 Oct 5]. Available from: <http://www.uninet.edu/cin2003/index.es.html>.
5. Hricik DE, Park MC, Sedor JR. Glomerulonephritis. *N Engl J Med.* 1998;339 (13): 888–97.
6. Alpers CE. The kidney. In: Vinay K, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, editors. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease.* 8<sup>th</sup> Ed., Philadelphia, Saunders Elsevier; 2010; 1483–9.
7. Vinen CS, Oliveira DBG. Acute glomerulonephritis. *Postgrad Med J.* 2003; 79: 206–13.
8. Jayne D. Hematuria and proteinuria. In: Greenberg A, editor. *Primer on kidney disease.* 5<sup>th</sup> Ed., Philadelphia, Saunders Elsevier, 2009; 33–42.
9. Sultana T, Sultana T, Rahman MQ, Ahmed ANN. Evaluation of hematuria and use of phase contrast microscope: A short review. *J Dhaka Med Coll.* 2011; 20 (1): 63–7.
10. Brenner B. Recurrent or persistent hematuria. In: Brenner BM, editor. *Brenner & Rector's the kidney.* 7<sup>th</sup> Ed., [e-book]. Philadelphia, Saunders, 2004; 820–4.
11. Haber MH, Blomberg D, Galagan K, Glassy EF, Ward PCJ, editors. *Introduction to cells.* 2010 [cited 2011 Oct 30]. Available from: [http://www.cap.org/apps/docs/cap\\_press/PUB219\\_intro.pdf](http://www.cap.org/apps/docs/cap_press/PUB219_intro.pdf).
12. Mundt LA, Shanahan K. *Graff's textbook of routine urinalysis and body fluids.* 2<sup>nd</sup> Ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2011; 35–97.
13. Wirawan R. Nilai rujukan parameter sedimen urin dengan metoda flowcytometry Sysmex UF-1000i. 1<sup>st</sup> Ed., Jakarta, Balai Penerbit FKUI, 2009; 1–64.
14. Kohler H, Wandel E, Brunck B. Acanthocyturia: a characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int.* 1991; 40: 115–20.
15. Nagahama D, Yoshiko K, Watanabe M, Morita Y, Iwatani Y, Matsuo S. A useful new classification of dysmorphic urinary erythrocytes. *Clin Exp Nephrol.* 2005; 9: 304–9.
16. Zaman Z, Proesmans W. Dysmorphic erythrocytes and G1 cells as markers of glomerular hematuria. *Pediatr Nephrol.* 2000; 14: 980–4.

---

## LAPORAN KASUS

---

# PERBEDAAN GOLONGAN DARAH ABO DI ANEMIA HEMOLITIK AUTOIMUN

(*Discrepancy of Blood Group ABO in Auto Immune Haemolytic*)

Hilma Yuniar, Rachmawati Muhiddin, Mansyur Arif

### ABSTRACT

*Discrepancy of blood type is the difference result between cell grouping and serum grouping. The technical errors and various conditions are the common cause of their discrepancy, one of the conditions is mentioned as Auto Immune Haemolytic Anaemia (AIHA). Auto immune haemolytic anemia cold type can cause discrepancy due to cold autoantibody reaction. In this study the researchers conducted further testing to determine the actual blood type so the right blood transfusion can be given. A 41 years old woman with weakness and pale since a month before her admission to the present hospital, has been treated in a district hospital with the same condition. On the physical examination, the researchers found hepatomegaly. The complete blood count showed hemoglobin level was 2.1 g/dL and leukocyte count was  $21.54 \times 10^3/\mu\text{L}$ . The clinical diagnosis made by the emergency department was anemia pro evaluation and planned blood transfusion with 500 cc of PRC. The peripheral blood smear shown hemolytic anemia. The result of the initial blood type test on forward grouping were AB positive agglutination and on reverse grouping O positive, then followed by washing erythrocyte and the researchers found the similar result. Because of the extra antibody found in both examination, the examination was carried out at 37°C of the patient's temperature. The researchers found that the blood type of AB rhesus positive with cold autoantibody. The indirect coombs test was positive. The patient is had been reported with ABO discrepancy cold type autoantibody (group IV) in autoimmune hemolytic anemia cold type. Further screening antibody tests are needed to confirm the specific antibody.*

**Key words:** ABO discrepancy, auto immune hemolytic anemia, cold type antibody

### ABSTRAK

Diskrepansi adalah perbedaan atau ketidaksesuaian periksaan golongan darah antara penggolongan sel dan serum. Kesalahan teknis dan berbagai kondisi penyakit merupakan penyebab terjadinya perbedaan, salah satu penyebab adalah anemia hemolitik autoimun. Anemia hemolitik autoimun jenis dingin dapat menyebabkan perbedaan akibat adanya reaksi autoantibodi dingin. Pemeriksaan lebih lanjut dilakukan untuk menentukan golongan darah yang sebenarnya, sehingga dapat dilakukan transfusi yang sesuai. Pasien perempuan berumur 41 tahun, dengan keluhan utama lemas dan pucat yang dialami sejak satu bulan terakhir. Pasien pernah dirawat di RS Kabupaten dengan keluhan yang sama. Pada pemeriksaan fisik ditemukan hepatomegali. Pemeriksaan darah rutin diperoleh kadar Hemoglobin (Hb) 2,1 g/dL dan leukosit  $21,54 \times 10^3/\mu\text{L}$ . Diagnosis sementara anemia prapenilaian dan rencana transfusi PRC 500 cc. Hapusan darah tepi terkesan anemia hemolitik. Periksaan golongan darah awal penggolongan sel didapatkan aglutinasi positif AB dan yang serum positif O. Kemudian dilanjutkan dengan pencucian eritrosit yang juga didapatkan hasil yang sama. Ekstra antibodi ditemukan pada kedua pemeriksaan tersebut, sehingga dilakukan pemeriksaan lanjutan pada suhu 37°C. Jenis golongan darah AB rhesus positif didapatkan dengan antibodi jenis dingin (*cold antibody*). Pasien dengan anemia hemolitik telah dilaporkan berdasarkan kajian ini dan merupakan kasus perbedaan golongan darah ABO antibodi jenis dingin (kelompok IV). Hasil yang didapatkan dari *indirect coombs* test positif. Pemeriksaan penapisan dan identifikasi antibodi perlu dilakukan untuk memastikan kekhasan antibodi.

**Kata kunci:** Perbedaan golongan darah ABO, anemia hemolitik autoimun, antibodi jenis dingin

---

### PENDAHULUAN

Diskrepansi adalah perbedaan atau ketidaksesuaian periksaan golongan darah antara forward grouping (cell typing) dan reverse grouping (serum typing/back typing). Penggolongan sel merupakan pemeriksaan golongan darah untuk mendeteksi keberadaan antigen

di permukaan membran sel darah merah dengan cara mereaksikan sel darah merah tersebut dengan antisera anti-A dan anti-B, sedangkan penggolongan serum merupakan pemeriksaan golongan darah untuk mendeteksi antibodi di serum atau plasma yang direaksikan dengan suspensi sel darah merah golongan

A, B dan O dari individu yang sehat dan telah diketahui jenis golongan darahnya (sebagai pembanding negatif) serta autokontrol dengan menggunakan sel darah merahnya.<sup>1,3</sup>

Kejadian diskrepansi berdasarkan telitian oleh Bashawri *et al*<sup>4</sup> ditemukan 1 dari 517 sampai 1 dari 3400 sampel yang diskrepansi. Telitian yang sama dilakukan oleh Chiaroni *et al*<sup>5</sup> di 35 Rumah Sakit di Prancis ditemukan 118 kejadian diskrepansi dari 407.769 pemeriksaan. Kejadian perbedaan sistem golongan darah ABO 1 dari 3400, sebagian besar disebabkan oleh kesalahan teknis termasuk kesalahan administrasi dan identifikasi sampel.<sup>4,5</sup>

Permasalahan timbul saat ada keluhan, reaksi transfusi darah, yaitu keraguan dalam mendekripsi aglutinasi, serta kesulitan dalam menentukan golongan darah. Kesalahan penafsiran akibat diskrepansi dapat mengancam jiwa pasien. Hal ini dapat terjadi karena kesalahan teknis dan berbagai kondisi klinis atau penyakit, sehingga perlu memastikan bahwa semua faktor kesalahan teknis yang dapat menyebabkan perbedaan telah disingkirkan. Kesalahan teknis yang dapat menyebabkan terjadi perbedaan adalah kesalahan penandaan tabung sampel, reagen yang tercemar, pemusingan berlebihan atau kurang pemusingan, suhu inkubasi tidak tepat serta kesalahan penafsiran atau pencatatan.<sup>3</sup>

Setelah menyingkirkan kesalahan teknis, perlu mengetahui penjelasan yang berhubungan dengan status pasien (umur, diagnosis penyakit, riwayat transfusi darah dan pengobatan, serta kehamilan) dan keberadaan penyakit atau kelainan.

Berdasarkan penyebabnya, maka diskrepansi dapat dibagi menjadi empat golongan, yaitu:<sup>1,6,7</sup> Diskrepansi kelompok I merupakan ketidaksesuaian yang terjadi pada penggolongan serum, karena antibodi yang lemah atau hilang. Kondisi ini dapat ditemukan di bayi baru lahir, orang tua, penderita: leukemia, mereka yang menggunakan obat penekan kekebalan, pengidap *congenital agammaglobulinemia* dan yang pascacangkok sumsum tulang; Diskrepansi kelompok II merupakan ketidaksesuaian yang terjadi pada penggolongan serum, diketahui karena antigennya yang lemah atau hilang. Hal tersebut terjadi di pengidap *Hodgkin's disease*, penyakit yang menetap seperti: leukemia, atau Ca pankreas; Diskrepansi kelompok III merupakan ketidaksesuaian yang terjadi pada penggolongan sel dan serum karena abnormalitas protein atau plasma, sehingga terbentuk reaksi antigen yang tidak diharapkan. Reaksi ini dapat mengakibatkan terbentuk *rouleaux*. Diskrepansi ini terjadi di mieloma multipel, yaitu peningkatan jumlah fibrinogen, *plasma ekspander* (dextran). Penyakit lain yang juga dapat menyebabkan diskrepansi ini ialah *Waldenstrom makroglobulinemia*, diskrasia plasma

dan lain-lain; Diskrepansi kelompok IV merupakan ketidaksesuaian yang terjadi pada penggolongan sel dan serum, karena ada masalah di antibodi, hal tersebut biasa terjadi di autoantibodi reaksi dingin. Yaitu eritrosit diselubungi oleh antibodi, sehingga akan teraglutinasi secara langsung, atau terjadi isoaglutinasi yang tidak diharapkan dan lain-lain.

Salah satu kelainan yang dapat menyebabkan terjadi perbedaan adalah Anemia Hemolitik Autoimun (AHA).<sup>3</sup> Anemia hemolitik autoimun adalah anemia hemolitik yang timbul karena autoantibodi terhadap eritrosit sendiri terbentuk, sehingga menimbulkan kehancuran (hemolisis) dan memperpendek usia eritrosit (normal 100–120 hari) melalui aktivasi sistem komplemen dan proses fagositosis di sistem retikuloendotel. Berdasarkan sifat reaksi antibodi AHA digolongkan menjadi AHA jenis hangat dan dingin. Anemia hemolitik autoimun jenis hangat adalah reaksi antigen-antibodi yang terjadi maksimal pada suhu tubuh (37°C), sedangkan AHA jenis dingin adalah yang terjadi maksimal pada suhu rendah (4°C).<sup>8</sup>

Autoantibodi IgM mengikat antigen membran eritrosit (terutama antigen I) di AHA jenis dingin. Kemudian terbentuk *membran attacking complex*, yaitu suatu kompleks komplemen yang terdiri atas C5, C6, C7, C8 dan C9. Kompleks penyerang ini menimbulkan kerusakan pada membran eritrosit, sehingga terjadi hemolisis intravaskuler. Hemolisis ekstravaskuler dapat terjadi karena proses fagositosis oleh makrofag dalam sistem retikuloendotel.<sup>8</sup>

Perbedaan sistem golongan darah ABO harus diatasi dengan segera karena dapat berakibat kematian bila dilakukan tindakan transfusi darah dan organ.<sup>1,7</sup> Laporan kasus ini akan membahas kasus perbedaan sistem golongan darah ABO pasien anemia hemolitik autoimun.

## KASUS

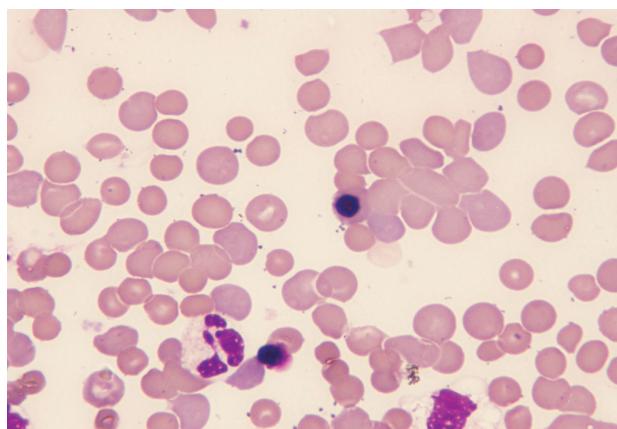
Pasien seorang perempuan berusia 41 tahun 1 bulan yang dirawat di Instalasi Rawat Darurat NonBedah dan bagian Penyakit Dalam RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo (RSWS) Makassar dengan diagnosis anemia prapenilaian. Pasien masuk rumah sakit tanggal 5 Januari 2013 dengan keluhan utama lemas dan kondisi pucat yang dialami sejak satu bulan terakhir dan memberat sejak satu minggu sebelumnya. Pasien tidak dapat beraktivitas karena merasakan nyeri kepala dan pusing.

Sebelum itu pasien beriwayat dirawat di RS Kabupaten dengan keluhan yang sama. Rencana akan transfusi darah, tetapi tidak ditemukan darah yang cocok. Sebelumnya tidak ada riwayat transfusi darah. Di keluarga tidak ada riwayat menderita kelainan yang

sama. Riwayat penyakit perdarahan dan penyakit keganasan dalam keluarga juga disangkal. Diagnosis sementara anemia prapenilaian. Penatalaksanaan awal rencana transfusi darah menggunakan *Packed Red Cell* (PRC) 500 cc.

Pemeriksaan fisik didapatkan kondisi umum: sakit berat, gizi kurang, sadar dengan tanda vital tekanan darah 90/50 mmHg, denyut nadi 80x/menit, suhu tubuh 36,5°C dan kekerapan pernapasan 26×/menit. Pada pemeriksaan didapatkan juga hepatomegali teraba sepanjang dua (2) jari bawah *arcus costa*. Pada pemeriksaan laboratorik didapatkan: eritrosit  $0,16 \times 10^6/\mu\text{L}$ , hemoglobin 2,0 g/dL, hematokrit 2,7%, MCV 168,8 fL, MCH 125,0 pg, MCHC 74,1 g/dL, lekosit  $21,54 \times 10^3/\mu\text{L}$  dan trombosit  $238 \times 10^3/\mu\text{L}$ . Periksaan hapusan darah tepi didapatkan: aglutinasi eritrosit, fragmentosit, sferosit dan normoblast, sehingga kondisi tersebut dapat disimpulkan sebagai anemia hemolitik (Gambar 1).

Periksaan golongan darah di Bank Darah Rumah Sakit (BDRS) RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo



**Gambar 1.** Hapusan darah tepi dengan gambaran hemolitik yang ditandai keberadaan aglutinasi eritrosit dan normoblast.

Keterangan: (a) fragmentosit (b) normoblast (c) aglutinasi eritrosit (d) sferosit.

**Tabel 1.** Periksaan golongan darah BDRS di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar

No	Pemeriksaan	Cell grouping			Serum grouping		Auto kontrol	Anti-D	Kesimpulan
		Anti-A	Anti-B	A cells	B cells	O cells			
1	Awal	3+	3+	2+	2+	2+	2+	3+	Ekstraantibody
2	Eritrosit cuci	3+	3+	2+	2+	2+	2+	3+	Ekstraantibody
3	Suhu 37°C	3+	3+	Neg	Neg	Neg	Neg	3+	AB Rh Positif dengan cold type autoantibody
4	<i>Indirect Coomb's Test</i>	Serum pasien + sel O + Anti Human Globulin pada suhu 37°C							Positif

Sumber: data primer

didapatkan golongan darah AB *rhesus* positif autoantibodi jenis dingin (Tabel 1).

Berdasarkan periksaan di atas didapatkan ketidaksesuaian golongan darah ABO antara penggolongan sel dan serum sebagai berikut: Pada pemeriksaan pertama dengan suhu ruangan didapatkan bahwa penggolongan sel bergolongan darah AB dan yang serum bergolongan darah O; Setelah pencucian eritrosit didapatkan hasil yang sama, yaitu penggolongan sel bergolongan darah AB dan yang serum bergolongan darah O. Pemeriksaan dilanjutkan dengan menginkubasikan pada suhu 37°C dan didapatkan kesesuaian antara penggolongan sel dengan golongan darah AB dan yang serum golongan darah AB. Golongan darah didapatkan AB Rh Positif dengan autoantibodi jenis dingin; 3) Pemeriksaan *Indirect Coombs Test* memberikan hasil positif. Hal ini membantu menetapkan diagnosis bahwa anemia terjadi karena ada hemolitik.

Berdasarkan hal tersebut dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan golongan darah antibodi jenis dingin anemia hemolitik.

## PEMBAHASAN

Ketidaksesuaian terjadi bila periksaan golongan darah antara penggolongan sel dan serum tidak sesuai. Sangat penting untuk mengenal diskrepansi dan bagaimana menanganinya karena kesalahan penafsiran perbedaan ABO dapat mengancam jiwa pasien. Penyebab ketidaksesuaian hasil dapat terjadi karena: kekuatan reaksi lebih lemah dan tidak muncul penggolongan sel atau serum, serta terjadi reaksi yang berlebihan.<sup>8</sup>

Di pasien (kasus) tersebut di atas, diagnosis AHA ditetapkan berdasarkan gambaran hapusan darah tepi dengan kesan anemia hemolitik (Gambar 1). Penyakit AHA jenis dingin sering mengalami anemia berat akibat penggumpalan eritrosit yang seolah-olah meningkatkan MCV dan mengurangi hitungan yang sebenarnya. Anemia perlu ditangani segera

dengan transfusi darah, maka perlu golongan darah diperiksa. Berdasarkan periksaan di atas, didapatkan ketidaksesuaian golongan darah ABO antara penggolongan sel dan serum.

Periksaan golongan darah di pasien ini adalah AB *rhesus* positif berantibodi jenis dingin, hal tersebut menyebabkan terjadi diskrepansi kelompok IV. Kejadian ini dapat terjadi karena beberapa penyebab, salah satunya adalah reaksi dingin autoantibodi bila sel darah merah diselubungi oleh antibodi yang akan teraglutinasi secara serta-merta.<sup>1</sup>

Autoantibodi reaksi dingin dapat ditemukan di AHA jenis dingin atau *Cold Agglutinin Syndrom* (CAS). Penyakit AHA jenis CAS terjadi karena ada autoantibodi IgM jenis dingin yang menyebabkan aglutinasi eritrosit *in vitro* pada suhu dingin (4–18°C) dan hemolisis *in vivo* di titer antibodi yang tinggi (>1:10.000) dan tidak bereaksi pada suhu hangat ± 37°C.<sup>3,6</sup> Pemeriksaan dilanjutkan dengan pencucian eritrosit tetapi didapatkan hal yang sama, sehingga dugaan ada abnormalitas di protein dapat disingkirkan.<sup>3,6</sup>

Salah satu faktor yang mempengaruhi aglutinasi adalah suhu, karena di antibodi golongan darah yang berbeda mempunyai kecenderungan untuk bereaksi pada suhu yang berbeda, misalnya antibodi darah kelompok ABO bereaksi baik pada suhu 4°C (antibodi dingin). Antibodi jenis dingin hanya aktif pada suhu rendah (tidak aktif pada 37°C). Masalah ketidaksesuaian dapat diatasi dengan menginkubasi eritrosit pasien pada suhu 37°C, kemudian dicuci dengan larutan garam fisiologis hangat pada suhu 37°C sebanyak tiga (3) kali dan didapatkan golongan darah AB *rhesus* positif dengan autoantibodi dingin. Didasari telitian ini, maka disarankan untuk kasus diskrepansi ini dilanjutkan pemeriksaan penapisan antibodi untuk pemastian antibodi yang khas.

Pemeriksaan lanjutan untuk diskrepansi kelompok IV ini adalah penapisan antibodi untuk memastikan antibodi yang khas. Namun hal tersebut tidak dilakukan karena belum tersedia sarana untuk pemeriksaan ini di BDRS. Kasus perbedaan jarang terjadi di BDRS RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, selama masa waktu tahun 2012–2013 hanya ditemukan satu (1) kasus yang disebabkan oleh faktor klinis (bukan kesalahan teknis). Hal ini sesuai dengan beberapa telitian yang telah dilakukan di negara lain

dengan kejadian diskrepansi satu (1) dari 517 sampai satu (1) dari 3400 sampel (Saudi Arabia).<sup>4</sup>

## SIMPULAN DAN SARAN

Pada penelitian ini kasus diskrepansi kelompok IV di pasien anemia hemolitik autoimun telah dilaporkan. Diagnosis anemia hemolitik autoimun ditetapkan berdasarkan gejala klinis pucat, pada pemeriksaan fisik ditemukan anemia dan hepatomegali serta gambaran hapusan darah tepi dengan kesan anemia hemolitik. Diskrepansi kelompok IV berdasarkan periksaan golongan darah di pasien ini ditemukan ekstraantibodi yang menyebabkan terjadi perbedaan.

Untuk mengatasi masalah ketidaksesuaian ini, eritrosit pasien diinkubasi sebentar pada suhu 37°C, kemudian dicuci dengan larutan garam fisiologis hangat pada suhu 37°C sebanyak tiga (3) kali dan didapatkan golongan darah AB *rhesus* positif dengan autoantibodi dingin. Didasari telitian ini, maka disarankan untuk kasus diskrepansi ini dilanjutkan pemeriksaan penapisan antibodi untuk pemastian antibodi yang khas.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Harmening DM. The ABO Blood Group System. Modern Blood Banking and Transfusion Practices. 5<sup>th</sup> Ed., USA, Davis Company, 2005; 109–128.
2. Hillyer C et al. ABO and H Blood Group Systems. Transfussion Medicine and Hemostasis Clinical and Laboratory Aspects. 1<sup>st</sup> Ed., United Kingdom, Elsevier, 2009; 119–120.
3. Serologi Golongan Darah. Modul Pelatihan Petugas Transfusi Darah. Depkes RI, 2009; 13–24.
4. Bashwari L. et al. Analysis of ABO Discrepancies Occuring at a University Hospital, Al-khobar, Saudi Arabia. Bahrain Medical Bulletin, 2009; 31 (4) December: 1–6.
5. Chiaroni J. et al. Analysis of ABO Discrepancies Occuring in 35 French Hospital. Available at [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov). last updated on 2004, accessed on May 2013.
6. Efrida. Pemeriksaan Laboratorium Sebelum Transfusi darah dan Pada Reaksi Transfusi, Maret 2012. Available at [www.repository.unand.ac.id](http://www.repository.unand.ac.id). last updated on 2012, accessed on May 2013.
7. Sukorini U. Bahan Kuliah Diskrepansi ABO. Bagian Patologi Klinik FK-UGM, Yogyakarta, 2012: 1–12.
8. Bakta IM. Anemia Hemolitik. Hematologi Klinik Ringkas. Denpasar, Penerbit Buku Kedokteran EGC, 2007; 71–77.
9. Kumawat V, Marwaha N, Sharma R. ABO Discrepancies. Available at [www.austine.ac.edu](http://www.austine.ac.edu). last updated on 2008, accessed on May 2013.

---

## MANAGEMEN LABORATORIUM

---

# MANAJEMEN PENGETAHUAN UNTUK KESELAMATAN PASIEN

(*Knowledge Management on Patient Safety*)

Hartono<sup>1</sup>, Rika Subarniati<sup>2</sup>, Widodo J. Pudjirahardjo<sup>2</sup>, FM. Judajana<sup>1</sup>

### ABSTRACT

Many mistakes are often made in the laboratory such as: confusing results of specimen examination, wrong process of laboratory services and many problems appearing during services can result in patient's error. The knowledge management can be a systematically way to capture and communicate knowledge to the laboratory technicians in order to minimize errors made in the laboratory. The purpose of this study is to prove that by implementation of patient's safety using management strategy of knowledge about patient's safety can increase the performance of laboratory personnel. The study is carried out pre-experimentally by using a pre-post design in a group without a control group comprising 55 respondents. Prior to giving implementation about knowledge of patient's safety, the study subjects were tested by a pre-test about: the personnel's potentials (mindset, attitude, awareness and knowledge), quality of work and performance of the personnel. Knowledge management was implemented in several stages, starting from dispersion of knowledge by making: modules, stages of setting up a team, distribution of knowledge by training and executing patient's safety and acquainting knowledge by routine team meetings, recording, reporting and evaluation of patient's safety. The increase of potentials, work process quality and personnel performance was post-tested to show a change and implementation effect of knowledge management about patient's safety. The result showed a significant change in the personnel potentials post implication of knowledge management ( $p<0.001$ ). A significant change was also shown in increase work quality ( $p<0.001$ ). The influence of potential increase of work process quality showed a significant correlation ( $p=0.172$ ,  $\beta=01.87$ ). The increase of personnel potentials also influenced the improvement of their performance ( $p=0.002$ ,  $\beta: 0.406$ ). However, the increase of personnel work process quality significantly influenced the improvement of personnel performance ( $p<0.001$ ,  $\beta=0.581$ ) Based on this study it can be concluded that knowledge management about patient's safety can influence the increase of potentials and quality of personnel work process. The increase of quality on the personnel work process can significantly influence the improvement of personnel performance as well.

**Key words:** Patient's safety, knowledge management

### ABSTRAK

Di laboratorium sering terjadi kesalahan misalnya dalam hal: pemeriksaan spesimen, kesalahan pelayanan laboratorium dan masalah yang timbul selama layanan dapat merugikan pasien. Pelatihan manajemen pengetahuan secara sistematis diperlukan untuk menangkap dan menyampaikannya kepada petugas laboratorium dengan tujuan memperkecil kesalahan yang terjadi di tempat tugasnya. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui tingkat keselamatan pasien dengan melaksanakan strategi manajemen pengetahuan tentang hal terkait untuk meningkatkan kinerja petugas di laboratorium. Penelitian berupa praperkobaan dengan uji pra-pasca pelaksanaan. Kajian manajemen pengetahuan tanpa menggunakan kelompok pembanding ini mengikut sertakan 55 orang responden. Prapelaksanaan pelatihan manajemen pengetahuan tentang keselamatan pasien, dilakukan dengan mengukur kemampuan petugas (kebiasaan perilaku, sikap, kesadaran dan pengetahuan), mutu proses kerja dan kinerja petugas. Manajemen pengetahuan dilaksanakan dalam beberapa tahap, dimulai dengan mewujudkan pengetahuan dalam bentuk modul, membentuk regu kerja, penyebaran pengetahuan dengan melaksanakan pelatihan, serta membudayakannya dengan melakukan pencatatan, pelaporan dan penilaian keselamatan pasien pada pertemuan rutin. Perubahan kemampuan petugas, peningkatan mutu proses kerja dan peningkatan kinerja petugas diukur pascapelaksanaan manajemen pengetahuan. Telitian menunjukkan bahwa pascapelaksanaan manajemen pengetahuan menunjukkan perubahan terkait kemampuan petugas secara bermakna ( $p<0,001$ ), juga tampak peningkatan mutu kerja petugas yang menunjukkan perubahan secara bermakna ( $p<0,001$ ). Peningkatan kemampuan petugas berpengaruh dalam proses kerja secara bermakna ( $p=0,172$ ,  $\beta =01,87$ ). Peningkatan kemampuan petugas berpengaruh secara bermakna terhadap perbaikan kinerja petugas ( $p<0,002$ ,  $\beta: 0,406$ ), serta peningkatan mutu proses kerja yang mempengaruhi kinerja petugas ( $p<0,001$ ,  $\beta =0,581$ ). Berdasarkan kajian ini dapat disimpulkan, bahwa pelaksanaan pelatihan manajemen pengetahuan tentang keselamatan pasien meningkat berkat kemajuan kemampuan dan mutu proses kerja petugas. Peningkatan mutu proses kerja petugas juga menaikkan secara bermakna kinerjanya.

**Kata kunci:** Keselamatan pasien, manajemen pengetahuan

---

<sup>1</sup> Departemen Patologi Klinik FK-UNAIR/ Instalasi Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya. E-mail: hartonok1@gmail.com

<sup>2</sup> Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga Surabaya

## PENDAHULUAN

Pelayanan di laboratorium klinik meliputi tiga tahap yakni: praanalisis, analisis dan pascaanalisis yang melibatkan petugas di luar dan di dalam laboratorium. Didasari telusuran beberapa kepustakaan yang dilakukan oleh Bonini *et al.*<sup>1</sup> didapatkan data kesalahan pada tahap praanalisis berkisar antara 31,6% hingga 75%. Pada tahap analisis kesalahan terjadi antara 13,3% hingga 31,6% dan yang pascaanalisis kesalahan yang timbul antara 9% hingga 30,8%. Secara menyeluruh, rerata kesalahan yang terjadi di laboratorium klinik berkisar antara 0,1% hingga 9,3%.<sup>2</sup>

Penjelasan di atas, menimbulkan keingintahuan para peneliti ini untuk mengetahui apakah terdapat kesalahan dalam layanan di Laboratorium Patologi Klinik Instalasi Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya tempat yang bersangkutan bekerja. Instalasi Patologi Klinik memberikan layanan laboratorik kepada pasien yang berasal dari Instalasi Rawat Jalan, Instalasi Rawat Inap Medik dan Instalasi Rawat Inap Bedah RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Jumlah pasien yang diperiksa setiap hari sekitar 250 hingga 300 orang. Untuk mengetahui kesalahan yang terjadi terkait layanan laboratorik di Instalasi Patologi Klinik, peneliti mengamatinya selama empat hari kerja pada tanggal 12 Juni 2008, 13 Juni 2008, 16 Juni 2008 dan 17 Juni 2008. Berdasarkan amatan didapatkan data sebagai berikut: di bagian loket pendaftaran sebanyak 30,81% berupa catatan nama tidak jelas; pemeriksaan darah lengkap sebesar 51% berupa borang yang permintaan pemeriksaan tidak lengkap; pemeriksaan faal hemostasis pengisian borang tidak lengkap sebesar 71,25%, label tabung tidak baku ditemukan 100%; pemeriksaan imunologis ditemukan pengisian borang tidak lengkap sebesar 47%, label tabung tidak lengkap sebesar 14,75%. Semua hal tersebut merupakan kesalahan yang dapat timbul di laboratorium yang berdampak juga kepada kesalahan penanganan pasien.

Penyelidikan menggunakan daftar tanya jawab telah dilaksanakan untuk mengetahui pola pikir para koordinator pelayanan setiap bagian. Hasil penyelidikan menunjukkan, bahwa pola pikir menggambarkan mutu pelayanan yang baik adalah bila dilaksanakan: sesuai tatalangkah atau prosedur tetap (protap) (57%); aman bagi petugas (43%); memuaskan (29%); cepat serta tepat waktu (14%) pada pelaksanaannya. Hal tersebut belum mencerminkan keselamatan pasien terkait pekerjaan laboratorik. Dengan demikian maka keselamatan pasien perlu pula dilaksanakan secara terawasi ketertibannya di instalasi patologi klinik.

Keselamatan pasien di laboratorium klinik berupa upaya mencegah terjadinya kesalahan di laboratorium. Penerapan keselamatan pasien memerlukan strategi dan melibatkan Sumber Daya Manusia (SDM). Peneliti memilih strategi menggunakan pelatihan manajemen pengetahuan untuk meningkatkan kemampuan SDM di Instalasi Patologi Klinik (IPK).

Peneliti memodifikasi tahapan pelatihan manajemen pengetahuan menjadi: tahap mewujudkan pengetahuan, tahap menata prasarana, tahap menyebarkan pengetahuan dan tahap membudayakan hal tersebut. Di samping itu, peneliti menetapkan penunjuk SDM, yaitu kemampuan petugas dengan variabel: pengetahuan, kesadaran, sikap dan kebiasaan perilakunya.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pelatihan manajemen pengetahuan yang dapat dipergunakan untuk pelaksanaan keselamatan pasien di laboratorium klinik dengan membuktikan bahwa hal tersebut terkait dengan meningkatkan kemampuan petugas, proses kerja dan kinerja petugasnya. Hipotesis dalam kajian ini ditetapkan sebagai berikut: Kinerja petugas IPK, berhubungan dengan; perubahan kemampuan (pengetahuan, kesadaran, sikap dan kebiasaan perilaku) pascapelaksanaan pelatihan manajemen pengetahuan, perubahan mutu proses kerja petugas di Instalasi Patologi Klinik pascapelaksanaan manajemen pengetahuan pengaruh kemampuan terhadap mutu proses kerja petugas di Instalasi Patologi Klinik pengaruh kemampuan terhadap kinerja petugas di Instalasi Patologi Klinik dan pengaruh mutu proses kerjanya.

## METODE

Rancangan penilitian berupa kajian praeksperimental, yang dilaksanakan mulai bulan April hingga Oktober 2011 di Instalasi Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Patokan kesertaan populasi sasaran adalah Petugas yang terlibat langsung pada pelayanan di Instalasi Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo; Petugas yang sudah bertugas di Instalasi Patologi Klinik selama lebih dari tiga bulan; Petugas yang masih aktif bertugas selama masa penelitian. Mereka yang tidak disertakan adalah dalam masa pensiun dan cuti atau sakit dalam kurun waktu lebih dari satu (1) bulan.

Jumlah sampel berdasarkan perhitungan adalah 48 orang, dengan mempertimbangkan kemungkinan terjadi kegagalan, maka besarnya ditetapkan sebanyak 55 petugas. Sampel di setiap unit pelayanan dihitung secara proporsional, diperoleh perincian sebagai berikut: loket pendaftaran tujuh (7) orang, urusan *sampling* delapan (8) orang, bagian kimia klinik sembilan (9) orang,

bagian hematologi enam (6) orang, bagian imunologi tiga (3) orang, bagian penyakit infeksi tiga (3) orang, loket pengambilan basil satu (1) orang dan PPDS patologi klinik 18 orang. Variabel pada penelitian ini adalah: kemampuan petugas, mutu proses kerja dan kinerjanya.

Penelitian dilaksanakan dalam tiga langkah yakni: langkah pertama mengukur kemampuan petugas, mutu proses kerja dan kinerja petugas prapelaksanaan pelatihan manajemen pengetahuan. Langkah kedua mengukur tahapan pelatihan manajemen pengetahuan dalam pelaksanaan keselamatan pasien di instalasi patologi klinik. Langkah ketiga pengukuran pascapelaksanaan pelatihan manajemen pengetahuan.

Pengolahan data dilaksanakan sebagai berikut: uji normalitas (*Kohnogorov-Smirnov*) untuk menentukan hal yang terkait data. Uji statistik deskripsi kekerapan untuk menggambarkan sebaran data yang diteliti. Uji beda pra dan pasca menggunakan *paired t-test* untuk data bersebaran normal. Uji beda pra dan pasca menggunakan uji *Wilcoxon* untuk data yang bersebaran tidak normal, uji regresi linier untuk mengetahui pengaruh antar variabel. Hasil uji normalitas menunjukkan bahwa semua data variabel memiliki sebaran normal kecuali proses kerja dan kinerja petugas terkait.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Petugas Instalasi Patologi Klinik

Komposisi petugas Instalasi Patologi Klinik (IPK) sebagai sampel pada penelitian ini terdiri dari laki-laki 14 orang (25,5%) dan wanita 41 orang (74,5%). Unit pelayanan petugas instalasi patologi klinik terbagi dalam tujuh bagian yaitu: loket pendaftaran, ruang pengambilan spesimen, hematologi klinik, kimia klinik, imunologi klinik, penyakit infeksi dan loket penyerahan hasil. Penyebaran petugas berdasarkan unit layanan yang tertera di Tabel 1.

**Tabel 1.** Sebaran petugas berdasarkan unit pelayanan

No.	Macam unit pelayanan	Jumlah terteliti (55 orang)			Jumlah keseluruhan	Persen (%)
		Admin	Analis	PPDS		
1.	Loket pendaftaran	7	-	-	7	12,7
2.	Ruang sampling	-	8	-	8	14,5
3.	Divisi hematologi klinik	-	6	10	16	29,1
4.	Divisi kimia klinik	-	9	3	12	21,8
5.	Divisi imunologi klinik	-	3	2	5	9,1
6.	Divisi penyakit infeksi	-	3	3	6	10,9
7.	Loket penyerahan hasil	1	-	-	1	1,8
Jumlah		8	29	18	55	100

Berdasarkan pendidikan, petugas yang lulus: SMA sebanyak 10 orang (18,1%), Diploma Analis Kesehatan 27 (491%) orang, S-1 7 (12,7%) orang dan pendidikan dokter 18 (20,1%). Berdasarkan lama kerja di instalasi patologi klinik kurang dari lima (5) tahun berjumlah delapan (8) orang (14,5%). Komposisi petugas berdasarkan pelatihan yang pernah diikuti tentang keselamatan pasien sebanyak lima (5) orang (13,5%) sudah mengikuti pelatihan, sedangkan yang 32 (86,5%) orang belum pernah mengikutinya.

### Tahapan pelatihan manajemen pengetahuan

Penilaian terhadap tahapan manajemen pengetahuan menunjukkan hasil baik (73,2%). Rincian pencapaian kemajuan per tahap pelatihan manajemen pengetahuan ditunjukkan di Tabel 2. Berdasarkan tahapan pelatihan manajemen pengetahuan menunjukkan bahwa tingkatan mewujudkan pengetahuan dan menyebarkannya dengan kategori sangat baik dengan rerata 90% dan 86%. Tahap menata prasarana menunjukkan kategori baik (66,7%), sedangkan yang membudayakan pengetahuan kategori cukup (50%).

### Mutu proses kerja

Variabel mutu proses kerja petugas IPK mempunyai lima sub, antara lain adalah: pemberian penjelasan persiapan pasien, pengambilan spesimen dan pemberian label di wadahnya, analisis penulisan serta hasilnya. Subvariabel pemberian penjelasan ditangani oleh tujuh (7) petugas, pengambilan spesimen dan pemberian label wadahnya oleh delapan (8) orang, bagian analisis ditangani oleh 21 orang dan di bagian penulisannya oleh 19 orang. Peningkatan mutu proses kerja petugas sebelum dan sesudah dilakukan pelaksanaan ditunjukkan di Tabel 3. Tampak bahwa peningkatan mutu proses kerja petugas pascapelaksanaan keselamatan pasien menunjukkan peningkatan sebesar 14,69%.

**Tabel 2.** Tahapan pelatihan manajemen pengetahuan petugas di Instalasi Patologi Klinik terkait keselamatan pasien

No.	Tahapan manajemen pengetahuan	Rerata (%)	Kategori (Kategori)
1.	Mewujudkan pengetahuan	90,0	Sangat baik
2.	Menata prasarana	66,7	Baik
3.	Menyebarluaskan pengetahuan	86,0	Sangat baik
4.	Membudayakan pengetahuan	50,0	Cukup
	Manajemen pengetahuan	73,2	Baik

**Tabel 3.** Mutu proses kerja petugas Instalasi Patologi Klinik pra dan pascapelatihan manajemen pengetahuan

No.	Proses kerja (jumlah orang)	Pra pelaksanaan (%)	Pascapelaksanaan (%)	Peningkatan (%)
1.	Pemberian penjelasan persiapan pasien (7)	86,64	99,07	12,43
2.	Pengambilan spesimen (8)	88,13	96,88	8,75
3.	Pemberian label (8)	90,42	96,88	6,46
4.	Analisis spesimen (21)	82,54	98,74	16,20
5.	Penulisan hasil analisis (19)	77,74	94,58	16,84
	Proses kerja petugas	82,38	97,07	14,69

### Kemampuan petugas

Kemampuan petugas pascapelaksanaan pelatihan manajemen pengetahuan menunjukkan peningkatan secara bermakna ( $p<0,001$ ). Rincian peningkatan kemampuan petugas ditunjukkan di Tabel 4. Subvariabel kemampuan petugas (pengetahuan, kesadaran sikap dan kebiasaan perilaku) menunjukkan peningkatan bermakna, kecuali yang terkait peningkatan secara tidak bermakna.

### Uji Hipotesis

Uji hipotesis (H1) menunjukkan bahwa kemampuan petugas terjadi peningkatan pascapelaksanaan pelatihan manajemen pengetahuan secara bermakna ( $p<0,001$ ). Berdasarkan subvariabel kemampuan petugas menunjukkan bahwa yang terkait kebiasaan perilaku petugas terjadi peningkatan tidak bermakna. Uji hipotesis (H2) menunjukkan terjadi perubahan mutu proses kerja petugas pascapelaksanaan manajemen pengetahuan secara bermakna ( $p<0,001$ ). Subvariabel proses kerja yang tidak terjadi perubahan adalah pemberian penjelasan. Uji hipotesis (H3) menunjukkan peningkatan kemampuan petugas pasca-

pelaksanaan pelatihan manajemen pengetahuan tidak berhubungan secara bermakna terhadap peningkatan mutu proses kerja petugas ( $p<0,172$ , (3: 0,187). Uji hipotesis (H4) menunjukkan peningkatan kemampuan petugas pascapelaksanaan manajemen pengetahuan berpengaruh secara bermakna terhadap perbaikan kinerja petugas secara bermakna ( $p<0,002$ , 13: 0,406). Uji hipotesis (H5) menunjukkan peningkatan kemampuan petugas berpengaruh terhadap kinerja petugas secara bermakna ( $p<0,001$ , 13: 0,581). Rangkuman hasil uji hipotesis terdapat pada di Tabel 5.

Pada penelitian menunjukkan bahwa pelaksanaan pelatihan manajemen pengetahuan tentang keselamatan pasien di instalasi patologi klinik kategorinya baik. Pada tahap pewujudan pengetahuan melibatkan para koordinator unit pelayanan setiap bagian dan staf dokter senior. Modul yang tersusun sebagai wujud pengetahuan tentang keselamatan pasien di instalasi patologi klinik dapat dimengerti dengan baik dan dapat meningkatkan pengetahuan secara bermakna.

Pada tahap penataan prasarana lebih berfokus kepada pengaturan regu keselamatan pasien. Salas

**Tabel 4.** Kemampuan (kesadaran, kebiasaan perilaku dan sikap) dan pengetahuan petugas instalasi patologi klinik pra dan pasca-pelaksanaan perlatihan keselamatan pasien

No.	Kemampuan petugas	Peningkatan				P
		Rerata	SB (SD)	Rerata	Rentang	
1	Pengetahuan	22,73	19,58	25,00	(-25,00)-(52,78)	<0,001
2	Kesadaran	4,55	12,57	4,17	(-22,92)-37,50	0,016
3	Sikap	25,62	6,20	23,22	16,07-42,86	<0,001
4	Kebiasaan perilaku	1,59	8,43	2,08	(-25,00)-(20,84)	0,167
	Kemampuan petugas IPK	10,58	6,72	10,02	(-1,78)-(25,50)	<0,001

**Tabel 5.** Rangkuman hasil uji hipotesis

Hipotesis	Variabel	p	Kuat pengaruh ( $\beta$ )	Keterangan
H1	Manajemen pengetahuan → kemampuan petugas IPK	<0,001	-	Bermakna
H2	Manajemen pengetahuan → mutu proses kerja petugas IPK	<0,001	-	Bermakna
H3	Kemampuan petugas IPK → mutu proses kerja petugas IPK	0,172	0,187	Tidak bermakna
H4	Kemampuan petugas IPK → kinerja petugas IPK	0,002	0,406	Bermakna
H5	Mutu proses kerja → kinerja petugas IPK	<0,001	0,581	Bermakna

et al<sup>3</sup> menjelaskan bahwa patokan kerja regu dalam meningkatkan keselamatan pasien dinilai dari pengetahuan, kecakapan dan sikapnya. Pada penelitian ini menunjukkan bahwa pengetahuan regu maupun petugas meningkat secara bermakna. Perubahan sikap yang mendukung kegiatan keselamatan pasien yakni mau melaporkan kejadian dan tidak saling menyalahkan bahkan para koordinator pelayanan mempelopori pemecahan masalah yang ditemuiinya.

Penyebaran pengetahuan menurut Nonaka<sup>4</sup> pengetahuan yang *tacit* ke yang lebih jelas dengan proses penyelarasan keadaan luar. Pengetahuan yang lebih jelas ke hal sama lainnya melalui proses gabungan. Pengetahuan yang lebih jelas ke pengetahuan *tacit* melalui proses internalisasi. Pada penelitian ini penyebaran pengetahuan tentang keselamatan pasien melalui proses internalisasi maupun penyelarasan keadaan luar melalui modul keselamatan pasien dengan pembelajaran secara mandiri, kemudian dibahas secara kelompok kerja di setiap bagian yang dipimpin para koordinatornya. Di samping itu, pertemuan dilakukan untuk memecahkan masalah tingkat Instalasi yang dipimpin oleh ketua regu keselamatan pasien beserta kepala instalasi patologi klinik.

Budaya organisasi digambarkan sebagai sikap, pengalaman, keyakinan dan nilai yang didapatkan melalui pembelajaran, interaksi antar individu dan kelompok yang terkait.<sup>5</sup> Dalam telitian ini menunjukkan tahap membudayakan keselamatan pasien mencapai kategori cukup. Hal ini disebabkan karena pembudayaan keselamatan pasien sedang berjalan dan proses tersebut terus berlanjut. Sehingga pada masa waktu berikutnya perlu diamati ulang. Pada pelaksanaan pelatihan keselamatan pasien yang dilakukan dalam empat (4) tahap, terdapat keterbatasan, antara lain belum tersusun modal keselamatan pasien untuk: perawat, dokter Spesialis Patologi Klinik serta tenaga medik di lingkungan Rumah Sakit.

Pelaksanaan pelatihan keselamatan pasien sudah terdapat pedoman dari Komite Keselamatan Pasien Rumah Sakit (KKP-RS), yakni yang berisi hal terkait keselamatan pasien di rumah sakit melalui tujuh

langkah kegiatan, yaitu: membangun kesadaran akan nilai keselamatan pasien; memimpin dan mendukung staf di tempat tugas; menyatupadukan aktivitas pengelolaan kebahayaan; mengembangkan sistem pelaporan; melibatkan hal terkait dengan berkomunikasi dengan pasien; belajar dan berbagi pengalaman tentang keselamatan pasien serta mencegah cidera melalui pelaksanaan sistem keselamatan pasien.<sup>6</sup>

Antara manajemen pengetahuan sebagai strategi pelaksanaan keselamatan pasien dan pedoman dari Departemen Kesehatan terdapat perbedaan. Perbedaan tersebut terletak pada pengelolaan pengetahuan para petugas terkait. Yaitu pelatihan manajemen pengetahuan di bidang pekerjaan petugas pelaksana pelayanan laboratorik klinik.

Pelatihan manajemen pengetahuan sebagai strategi pelaksanaan keselamatan memiliki tujuan jangka pendek maupun panjang. Tujuan jangka pendek yakni mengelola pengetahuan petugas, sehingga petugas lebih cepat bergerak mencegah kemungkinan terjadi kejadian yang tidak diharapkan maupun yang nyaris menciderakan. Tujuan jangka panjang adalah membudayakan keselamatan pasien di laboratorium klinik.

Pembentukan pengetahuan dapat digambarkan sebagai berikut: individu mendapatkan rangsangan dari luar lingkungan yang selanjutnya diterima oleh pancaindera penerimaan.<sup>7</sup> Rangsangan yang secara sadar dan bermakna akan disimpan dan menjadi bagian ingatan selanjutnya diproses dalam jangka pendek atau hal terkait kegiatan kerjanya. Sesudah itu, melalui proses rumit dialihkan ke dalam ingatan jangka panjang. Dalam ingatan jangka panjang seluruh penerimaan ini, yaitu pengetahuan dan penjelasan yang telah dipelajari oleh seseorang akan disimpan. Penyimpanan data dalam ingatan jangka panjang bersifat dinamis, bila dipergunakan data dan penjelasan yang dapat dipanggil ulang.<sup>8</sup> Tahapan manajemen pengetahuan penting untuk dilakukan, agar proses terbentuknya pengetahuan di petugas berjalan dengan baik dan mencapai ingatan berjangka panjang.

Galia dan Legros<sup>9</sup> telah meneliti penerapan manajemen pengetahuan untuk meningkatkan pengetahuan yang terkait sumber daya manusia. Pada penelitian ini, pengukuran pengetahuan menggunakan sajian daftar tanya jawab dengan mengukur enam (6) tingkat kognitif yang merujuk kepada *Bloom taxonom*.<sup>10</sup> Telitian menunjukkan perubahan bermakna yang terjadi di tingkat mengerti (*understand*), menerapkan (*apply*), menilai (*evaluate*) dan mencipta (*create*). Petugas administrasi di laboratorium, analis maupun mahasiswa PPDS mencapai tingkat kognisi mengerti dan menerapkan terjadi perubahan secara bermakna di para Analis Laboratorium Klinik. Kognisi menilai terjadi perubahan secara bermakna di mahasiswa PPDS. Sedangkan di tingkat kognisi mencipta terjadi perubahan secara bermakna di para petugas analis dan mahasiswa PPDS.

Kesadaran terkait keadaan (*situational awareness*) dibagi menjadi tiga (3) tingkatan yakni tingkat pertama (penerimaan/persepsi), tingkat kedua (pemahaman/komprehensi) dan tingkatan ketiga (perencanaan/proyeksi).<sup>11</sup> Sneddon *et al*<sup>12</sup> menyimpulkan kesalahan terbesar yang terjadi di kesadaran tingkat penerimaan (66,7%), disebabkan data keterangan tentang kondisi sekitar petugas kurang tersedia.

Telitian ini menunjukkan, bahwa perubahan kesadaran di tingkat penerimaan secara bermakna terdapat di mahasiswa PPDS. Petugas Administrasi dan Analis tidak menunjukkan perubahan secara bermakna. Perubahan kesadaran tingkat pemahaman secara bermakna terdapat di petugas Analis dan mahasiswa PPDS. Hal ini menunjukkan bahwa mahasiswa PPDS telah mampu mengidentifikasi permasalahan keselamatan pasien di lingkungan kerjanya. Di samping itu, mahasiswa PPDS mampu menggabungkan dan menyatupadukan berbagai macam penjelasan tentang keselamatan pasien untuk dipergunakan dalam memecahkan masalah serta memutuskan perbaikan dalam upaya mencapai tujuan keselamatan yang bersangkutan.

Pascapelaksanaan pelatihan manajemen pengetahuan tentang keselamatan pasien dan pengaruhnya terhadap petugas Analis menunjukkan bahwa terjadi perubahan kesadaran di tingkat penerimaan. Perubahan tersebut bermakna, yaitu bahwa petugas Analis mampu mengumpulkan penjelasan tentang keselamatan pasien dan mempersepsikan dalam bentuk kejadian yang tidak diharapkan atau yang nyaris cidera.

Komponen sikap terdiri dari kognitif, terkait perasaan hati (afektif) dan kerja ma (konatif).<sup>13</sup> Dalam telitian ini petugas administrasi menunjukkan perubahan sikap di ketiga komponen sikap yakni kognisi, afeksi dan konasi. Perubahan sikap petugas administrasi IPK

dapat terjadi karena: (1) pengalaman pribadi selama mengikuti pelatihan manajemen pengetahuan tentang keselamatan pasien dan (2) pengaruh orang lain, yaitu: arahan para koordinator, serta ketua tim keselamatan pasien.

Dweck<sup>14</sup> menjelaskan hubungan *self-theory* dengan kebiasaan perilaku, yakni: kebiasaan yang menetap (*fixed-mindset*) dan yang berkembang (*growth-mindset*). Madegosky *et al*<sup>15</sup> dalam telitiannya menyimpulkan bahwa pengetahuan, kecakapan dan sikap mahasiswa kedokteran dalam penerapan kurikulum keselamatan pasien terjadi setelah tahun kedua. Gollwitzer<sup>16</sup> menekankan bahwa pemberian penjelasan akan mempersiapkan kebiasaan perilaku dan sikap lebih siap. Fischer<sup>17</sup> menyarankan untuk mengubah kebiasaan perilaku dengan pembelajaran seumur hidup. Dalam telitian ini tertunjukkan bahwa petugas administrasi, analis maupun mahasiswa PPDS tidak mengalami perubahan kebiasaan perilaku secara bermakna. Hal ini dapat disebabkan karena petugas yang memiliki kebiasaan yang menetap (*fixed-mindset*), waktu pelaksanaan pelatihan keselamatan pasien kurang lama (hanya empat bulan), pemberian penjelasan belum mempengaruhi kebiasaan perilaku. Hal ini menunjukkan bahwa penerapan pelatihan manajemen pengetahuan perlu diperpanjang waktunya.

## SIMPULAN DAN SARAN

Pelatihan manajemen pengetahuan dapat meningkatkan kemampuan (pengetahuan, kesadaran, kebiasaan perilaku dan sikap) petugas terhadap pelaksanaan keselamatan pasien. Hal ini berarti bahwa pelatihan manajemen pengetahuan dapat digunakan sebagai strategi untuk meningkatkan kemampuan petugas dalam pelaksanaan keselamatan pasien di laboratorium klinik.

Penelitian ini perlu dilanjutkan juga dengan melibatkan para perawat dan dokter Spesialis Patologi Klinik yang lebih banyak disertai kelompok pembanding. Di samping itu perlu juga dalam penelitian menggunakan spesimen lain seperti: air kemih dan tinja yang belum pernah diikutgunakan dalam penelitian terdahulu, sehingga sesuai dengan kondisi di tempat kerja.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Bonini P, Plebani M, Ceriotti F & Rubboli F 'Errors in laboratory medicine', Clinical Chemistry, 2002; 48 (5): 691–698.
2. Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, Franchini M & Guidi GC. 'Phlebotomy Issues and Quality Improvement in Results of Laboratory Testing'; Clinical Laboratory, 2006; 52: 1–11.

3. Salas E, Sims DE, Klein K & Burke S. Can teamwork enhance patient safety? Risk Management Foundation, Harvard Medical Institution, Viewed 6 june 2011, <[http://www.rmfstrategies.com/~/media/Files/\\_Global/KC/PDFs/Forum\\_V23N3\\_teamworksafety.pdf](http://www.rmfstrategies.com/~/media/Files/_Global/KC/PDFs/Forum_V23N3_teamworksafety.pdf)>, 2003; 5–9.
4. Nonaka I. 'Organizational Knowledge Creation'. The Knowledge Advantage Conference held November 11–12, 1997, Bill Spencer of the National Security Agency, viewed 10 June 2011 <http://www.knowledge-nurture.com/downloads/NONAKA.pdf>, 1997; 1–3.
5. Serrat O. A Primer on organizational culture, Knowledge Solution, ADB, viewed 10 june 2011, <<http://digitalcommons.ilr.cornell.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1109&context=intl>> November, 2009; 68: 1–3.
6. Lumenta N. Panduan Nasional Keselamatan Pasien Rumah Sakit, Jakarta, Departemen Kesehatan RI, 2008; 22–33.
7. Bornemann M, Graggober M, Hartlieb E, Humpl B, Koronakis P, Primus A, Ritsch K, Rollet H, Sammer M, Tuppinger J, Willfort R and Wols K. An illustrated guide to knowledge management, Wissens management Forum, Austria. 2003; viewed 5 june 2011 <[http://wm-forum.org/files/2014/01/An\\_Illustrated\\_Guide\\_to\\_Knowledge\\_Management.pdf](http://wm-forum.org/files/2014/01/An_Illustrated_Guide_to_Knowledge_Management.pdf)>
8. Lutz SG & Huit WG. Information Processeing and Memory: Theory and Applications. Educational Psycholoy Interactive. Valdosta, viewed 7 june 2011 <<http://www.edpsycinteractive.org/papers/infoproc.pdf>>, 2003; 1–17.
9. Galia F & Legros D. Knowledge Management and Human Resources Practices in an Innovation Perspective: Evidence from France, viewed 11 January 2010 <[http://www.druid.dk/conferences/summer2003/papers/GALIA\\_LEGROS.pdf](http://www.druid.dk/conferences/summer2003/papers/GALIA_LEGROS.pdf)>, 2003; 1–26.
10. Krathwohl DR. 'A revision of bloom's taxonomy: an overview, Theory into Practice, 2002; 41 (4): 212–218.
11. Endsley MR. 'In Toward a theory of situation awareness in dynamic system', Human Factor, 1990; 37 (1): 32–64.
12. Sneddon A, Mearns K & Flin R. 'Situation Awareness and Safety in Offshore Drill Crews', Cognitive Technology Work, 2006; 8: 255–267.
13. Azwar S. Sikap Manusia Teori dan Pengukurannya, Pustaka Pelajar, Yogyakarta, Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2007; 15–26.
14. Dweck C. 'The Growth Mindset', Coert Visser, viewed 5 June 2011, <<http://www.solutionfocusedchange.blogspot.com/>>, 2006; 1–5.
15. Madigosky WS, Headrick LA, Nelson K, Cox KR & Anderson T. 'Changing and suatining medical student knowledge, skill and attitudes about patient safety and medical fallibility', Academic Medicine, 2006; 81 (1): 94–101.
16. Gollwitzer PM. Implementation Intentions, York University/Universität Konstanz Paschal Sheeran University of Sheffield, viewed 10 june 2011, <[http://cancercontrol.cancer.gov/brp/constructs/implementation\\_intentions/goal\\_intent\\_attain.pdf](http://cancercontrol.cancer.gov/brp/constructs/implementation_intentions/goal_intent_attain.pdf)>, 2008; 1–25.
17. Fischer G. Lifelong Learning: Changing Mindsets, viewed 24 February 2011, <<http://www.cs.colorado.edu/~gerhard/papers/apchi.pdf>>, 1999; 1–13.

---

## INFORMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU

---

### KETEPATAN UJI UJUNG PERAWATAN UNTUK ANALISIS SIFILIS

(*Accuracy of Point-of-Care Tests for Syphilis Analyzed*)

Oleh staf penulis Labmedica International

Dikirim pada tanggal 12 Maret 2013

Sifilis sedang meningkat di seluruh kawasan dunia dan terdapat keperluan yang sangat penting untuk memperoleh penyaringan yang dapat dipercaya dan cepat, khususnya untuk sebagian penduduk yang bertempat tinggal di kawasan yang jangkauan layanan kesehatannya terbatas. Perubahan utama pada pendekatan terhadap pengujian sifilis telah disebutkan yang disarankan menggantikan uji laboratorik garis pertama dengan uji POC secara mendunia, khusus dalam lingkungan sumber yang terbatas. Tim internasional yang dipimpin oleh para ilmuwan dari *McGill University Health Center (Montreal, QC, Canada)* telah menunjukkan bahwa uji cepat POC untuk sifilis adalah setepat seperti yang konvensional. Saat ini sifilis disarang menggunakan uji dasar laboratorik yang konvensional dan dapat memberikan waktu tiga (3) minggu untuk menyerahkan hasilnya. Pengujian ini memerlukan bahan kimiawi, staf terlatih dan pasokan listrik berkesinambungan, yang tidak selalu tersedia di beberapa daerah di dunia.

Uji cepat dan POC dapat dilakukan dengan sampel tusuk jari sederhana seorang pasien setiap waktu tertentu dan hasilnya disampaikan pasien dalam waktu 20 menit, yang menghemat waktu dan dapat membantu permintaan pemeriksaan dokter terkait penetapan uji dan cepat menolong pasien melesu yang memerlukan pengobatan. Tim telah mengidentifikasi 18 uji cepat dan POC dalam penggunaan secara umum untuk meta-analisis. Pemeriksaan yang terbesar adalah strip imunokromatografi (ICS) berdasarkan penentuan kadar, umumnya ialah dengan uji *Determine (Abbott Diagnostics; Maidenhead, UK)* sebesar 29% (38/131); *SD Bioline (Standard Diagnostics; Seoul, South Korea)* sebesar 18% (23/131); *VisiTect (Omega Diagnostics; Alva, UK)* sebesar 16% (21/131) dan *Syphicheck (Qualpro; Goa, India)* sebesar 15% (19/131).

Untuk sampel darah utuh, menggunakan *Treponema pallidum* (TP) sebagai acuan baku khas, dipengaruhi pengandaianya yang digunakan tidak sempurna, kepekaan dan kekhasan diperkirakan untuk *Determine*

adalah 86,3% dan 95,9%; *SD Bioline* 84,5% dan 98,0%; *Syphicheck* 74,5% dan 99,6% serta untuk *VisiTect* 74,3% dan 99,4%. Nitika Pant Pai, MD, MPH, PhD pemimpin pengarang kajian berkata: "Kajian kami memiliki pengertian utama di seluruh dunia untuk sejumlah penduduk yang hidup di daerah pedesaan dengan jangkauan terbatas layanan kesehatan. Pengujian ini memberikan kemampuan untuk mempercepat penyaringan kesempatan pelayanan pertama, yang orang-orangnya tidak mempunyai jangkauan ke seorang dokter yang pertama dapat merawatnya atau laboratorium yang untuk penyampaian hasilnya memakan waktu lebih dari satu (1) minggu." Kajian ini sudah diterbitkan di dalam jurnal *Public Library of Science ONE* pada bulan Februari 26, 2013.

Hubungan terkait;

*McGill University Health Center*  
*Abbott Diagnostics, Standard Diagnostics*

### MENYINGKIRKAN ANTIMIKROBA DARI DALAM KULTUR DARAH MEMBANTU MENENTUKAN PENYEBAB SEPSIS

(*Antimicrobial Removal in Blood Cultures Helps to Determine Sepsis Cause*)

Oleh staf penulis Labmedica International

Dikirim pada tanggal 18 Maret 2013

Penanganan sampel darah dengan antibiotik untuk mikroorganisme beranah luas dapat berkemampuan untuk menemukan bakteri di dalam pasien yang terduga kuat mengalami sepsis. Pengkajian, yang dipimpin oleh para peneliti di *Hennepin County Medical Center (HCMC; Minneapolis, MN, USA)* menemukan bahwa media aerob BD BACTEC Plus, yaitu media kultur darah buatan *Becton Dickinson and Company (BD; Franklin Lakes, NJ, USA)*, mempunyai waktu lebih cepat untuk menemukan dan meningkatkan keseluruhan pemulihan bakteri dari kultur darah. Yaitu antimikroba telah diberikan kepada pasien selama 48 jam sebelum pengambilan kultur darah, seperti untuk dibandingkan dengan media kultur darah aerob yang lain dan umum digunakan.

Kajian dilakukan secara arah mengarah, memperbandingkan hal yang akan muncul dari dua media kultur darah aerob yang digunakan secara teratur di lingkungan rumah sakit untuk memulihkan organisme yang menyebabkan infeksi di darah yang berdampak keparahan dan kematian ini. Kajian tak terikat diterbitkan pada tanggal 15 Maret 2013, edisi di Jurnal *Clinical Infectious Diseases* lewat jejaring memberi pokok-pokok kepentingan sistem menghilangkan antimikroba dari dalam kultur darah untuk mempercepat dan secara tepat membimbing penentuan jenis penyakit jenis sepsis.

Sistem *BD BACTEC Blood Culture* merupakan alat untuk mendiagnosis yang membantu menemukan infeksi di aliran darah. Sistem *BD BACTEC Blood Culture* meliputi alat otomatik untuk menumbuhkan dan menemukan organisme yang terdapat di sampel darah pasien. Di samping itu juga meliputi media

pertumbuhan, yang menyeimbangkan antimikroba yang berada dalam darah tanpa menyeleraskan mutu pertukaran zat makanan medianya. Kemudahan ini khususnya merupakan bagian yang paling bergayut di pasien pengidap sepsis yang pasti yang telah diberi semacam pengobatan antibiotik ketika sampel darah diambil.

Hasil yang didapat ialah, sistem *BD BACTEC* menghasilkan pemulihan yang tidak ada bandingannya dengan penyakit dari kultur darah dan hal ini membantu memudahkan sewaktu-waktu seorang dokter memberikan keputusan sehubungan pengobatan yang dilakukan selama merawat pasiennya.

Hubungan terkait;

*Hennepin County Medical Center, Becton, Dickinson and Company*

## SUBJECT INDEX

### Volume 20

- ABO discrepancy, 249  
ACS, 38  
activity, 85  
acute appendicitis, 103  
acute coronary syndrome (ACS), 29  
acute ischemic stroke, 171  
acute lymphoblastic leukemia, 58  
aerobic bacteria, 180  
aerobic bacteria, 93  
age, 85  
albumin infusion, 73  
albumin, 12  
ALL, 210  
AMI, 176  
antiapoptotic proteins, 210  
antibiotic sensitivity tests, 20  
apoB/apo-A-1 ratio, 29  
aspirin resistance, 141  
auto immune hemolytic anemia, 249  
bacteremia, 233  
BCR-ABL, 47  
biopsy, 150  
breast cancer, 205  
Breast cancer, 25  
bromcresol green (BCG), 73  
bromcresol purple (BCP), 73  
carcinoembryonic antigen (CEA), 192  
CD4<sup>+</sup> T-lymphocytes, 122  
Centella asiatica extract, 219  
children, 58  
chloroquine, 6  
cigarette smoking, 141  
CKMB activity, 38  
CKMB mass, 38  
cold type antibody, 249  
colorectal cancer, 16  
colorectal cancer, 192  
conserved, 133  
conventional biomarkers, 154  
CPAP, 180  
CRP, 183  
cTn-T, 176  
cut off, 150  
degree of tumour histopathology, 192  
diabetic foot infection, 20  
duration, 85  
dysmorphic erythrocytes, 242  
early onset, 233  
EN2, 150  
endotoxemia, 201  
erythrocyte casts , 242  
ethanol extract, 128  
ethionamid, 238  
ethyl acetate, 128  
ferritin, 51  
FIB-4, 80  
fibrin monomer level, 171  
fungus, 216  
fusion gene, 47  
genotype, 111  
glomerular hematuria, 242  
glomerulonephritis, 242  
HAART, 80  
HCV, 80  
hepatitis B virus, 111  
high sensitive troponin T, 160  
HIV and AIDS, 34  
HIV, 80  
HIV-1, 133  
hospital acquired pneumonia, 233  
hypercholesterolemia, 97  
imperata cylindrica, 128  
infarct volume, 171  
instruments, 216  
interleukin-8 level, 205  
knowledge management, 253  
laboratory installation, 64  
lacunar infarct, 171  
late onset HAP, 233  
light transmittence aggregometry (LTA), 141  
lipid profiles, 97  
lipid, 1  
lipopolysaccharide, 201  
liver cirrhosis, 12  
liver cirrhosis, 73  
liver fibrosis, 80  
lupus nephritis, 154  
malondyaldehyde, 6  
MDR-TB, 238  
mean platelet volume, 103  
metabolic syndrome components, 227  
metastasis, 205  
metastatic, 25  
mice, 219  
molecular variation, 133  
myocardial infarction, 1  
N-acetyl cysteine, 6  
NICU, 180  
NICU, 216  
nitric oxide, 201  
nonlacunar infarct, 171

non-ST segment elevation myocardial infarction, 160  
novel biomarkers, 154  
onset, 85  
parasitemia, 6  
pathogen bacteria, 93  
pathogenic bacteria, 180  
patient's safety, 253  
PCT, 183  
PD1A4, 25  
PDGF-BB, 196  
platelet aggregation, 141  
platelet count, 103  
platelet count, 43  
platelets count, 224  
pneumocystis pneumonia (PCP), 34  
potassium levels, 147  
predictor for clinical outcome, 116  
pre-eclampsia, 43  
presepsin, 183  
proapoptotic proteins, 210  
procalcitonin, 116  
prostate cancer, 150  
PRP, 196  
ratio, 1  
recombination, 133  
rheumatoid arthritis, 85  
routine haematological test, 47  
Rusip, 97  
S gene, 111  
salmonella typhi, 219  
secondary iron overload, 51  
sensitivity test, 93  
sepsis, 116  
sepsis, 183  
sequences, 133  
serum uric acid, 227  
SIRS, 183  
SOD, 128  
ST2, 176  
stage I HIV infection, 122  
stem cells, 196  
storage time, 224  
stored packed red cells, 147  
subtype, 111  
TGF- $\beta$ 1 plasma levels, 122  
the central operation room, 93  
the chronic active hepatitis B infection, 111  
the original bali, 219  
thrombocyte concentrate, 224  
transferrin saturation, 51  
troponin-1, 38  
TSH level, 238  
tumor marker, 16  
tumour location, 192  
tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), 219  
tumour stage, 192  
urine 5-hydroxyindolacetic acid, 16  
validity, 150  
white blood cells, 103  
Workload analysis, 64  
 $\beta$ -Thalassemia, 58

## **AUTHOR'S INDEX**

### **Volume 20**

- Agustin Iskandar, 6  
Agustini, 93  
AK Salim, 160  
Alberthina, 122  
Amiroh Kurniati, 64  
Angeline Sutjianto, 147  
Ani Kartini, 171  
Ari Sutjahjo, 20  
Ariani Said, 216  
Bellya Affan Roes, 233  
D.I.S Siregar, 141  
Delita Prihatni, 47  
Efrida, 133  
Elsa Yulius, 150  
Gondo Mastutik, 111  
Hani Susanti, 154  
Hartono, 253  
Hendrianingtyas, 183  
Hery Priyanto, 176  
Hilma Yuniar, 249  
I Nyoman Wande, 219  
Indranila KS 97  
Isabella Valentina 51  
J. Soerooso 85  
Jayadi Festiawan 103  
Jurannah, 205  
Liliana A 80  
Liong Boy Kurniawan 1  
M. Arif Muchlis 43  
Mansyur Arif 16  
Maria Christina Shanty Larasati 58  
Meiti Muljanti, 197  
MI Diah P, 227  
Miftahul Ilmiah 73  
Nur Rahmi Raehaan, 192  
R. Heru Prasetyo 34  
Raehana Samad, 224  
Sienny Linawaty 29  
Sotianingsih, 201  
St Khaerunnisa 128  
Stefanus Lembar 25  
Suparyatmo, 238  
Suryanti, 180  
Syahrul Chilmi, 210  
Tonang Dwi Ardyanto 38  
Umi S. Intansari 116  
Windu Nafika 12  
Yosepha Dwiyana

## **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<sup>1/2</sup> 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. 2<sup>nd</sup> Ed., London, Academic Press, 1983; 11–24.
    2. Levinson W, Jawetz E. Medical Microbiology & Immunology Examination & Board review. 7<sup>th</sup> Ed., New York, International Ed., McGraw-Hill, 2003; 23–54.
    3. Baron EJ, Peterson LR, Finegold SM. Diagnostic Microbiology. 9<sup>th</sup> Ed., St. Louis, Mosby, 1994; 220–6.
    4. Miller JM. A Guide to Specimen Management in Clinical Microbiology. 2<sup>nd</sup> 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](http://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 (penjurusan), 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). Ringkasnya 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 penjurusan.
- **Nas:**
  - **Pendahuluan**, meliputi latar belakang masalah, rumusan masalah serta tujuan penelitian dan manfaat pada waktu yang akan datang. Bukan merupakan telaahan pendalamannya 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*. 2<sup>nd</sup> Ed., London, Academic Press, 1983; 11–24.
    2. Levinson W, Jawetz E. *Medical Microbiology & Immunology Examination & Board review*. 7<sup>th</sup> Ed., New York, International Ed. McGraw-Hill, 2003; 23–54.
    3. Baron EJ, Peterson LR, Finegold SM. *Diagnostic Microbiology*. 9<sup>th</sup> Ed., St Louis, Mosby, 1994; 220–6.
    4. Miller JM. *A Guide to Specimen Management in Clinical Microbiology*. 2<sup>nd</sup> 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](http://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.