

JURNAL KEDOKTERAN UNRAM



Penelitian :

- * Perbedaan Sensitivitas Bakteri Penyebab Otitis Media Supuratif Kronik terhadap Antibiotik Siprofloksasin dan Klindamisin di Poli THT RSUD Provinsi NTB
- * Bakteri Non Fermenter sebagai Pathogen: Fokus pada Spectrum Infeksi Stenotrophomonas Maltophilia di Kota Mataram
- * Faktor-Faktor Prognostik Terjadinya Stroke Associated Infection (SAI) Pada Penderita Stroke Iskemik Akut
- * Profil Penegakan Diagnosis dan Stadium Penyakit Pasien Meningitis Tuberkulosis yang Dirawat di Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang
- * Hubungan Pengetahuan Ibu Mengenai Demam Berdarah Dengue dengan Tingkat Kepadatan Jentik di Kelurahan Monjok Timur Kota Mataram

* Hubungan Tingkat Pengetahuan Ibu dengan Angka Kejadian Kecacingan pada Murid Sekolah Dasar

* Ekpresi SIRT1 pada Karsinoma Payudara Tikus yang diinduksi Dimethylbenz (α) Anthracene dan Hubungannya dengan Derajat Histologis, Ukuran Tumor serta Ekpresi PCNA

Laporan Kasus :

- * Eksisi Tuberculoma Cerebelum dengan Komplikasi Epidural Hematoma Bilateral
- * Central Retinal Vein Occlusions (CRVO) pada Pasien Hipertensi

Tinjauan Pustaka :

- * Peran FBXW7 pada Stem Cell Normal dan Cancer Stem Cell

Penerbit :

Fakultas Kedokteran UNRAM



SUSUNAN DEWAN REDAKSI

Jurnal Kedokteran

Ketua Dewan Penyunting (Editor in Chief)

dr. Yunita Sabrina, M.Sc.,Ph.D

Penyunting Pelaksana (Managing Editor)

dr. Mohammad Rizki, M.Pd.Ked.,Sp.PK.

Penyunting (Editors)

dr. Dewi Suryani, M.Infect.Dis. (Med.Micro)

dr. Akhada Maulana, SpU.

dr. Seto Priyambodo, M.Sc.

dr. Herpan Syafi'I Harahap, SpS.

dr. Erwin Kresnoadi, Sp.An.

dr. Arfi Syamsun, Sp.KF., M.Si.Med.

dr. I Gede Yasa Asmara, Sp.PD., M.Med., DTM&H

dr. Ardiana Ekawanti, M.Kes

dr. Didit Yudhanto, Sp.THT-KL., M.Sc.

Tata Cetak (Typesetter)

Syarief Roesmayadi

Lalu Firmansyah

**Jurnal Kedokteran Universitas Mataram
Volume 5 Nomor 2, Juni 2016**

DAFTAR ISI

Penelitian

Perbedaan Sensitivitas Bakteri Penyebab Otitis Media Supuratif Kronik terhadap Antibiotik Siprofloksasin dan Klindamisin di Poli THT RSUD Privinsi NTB Nabila Wahida, Hamsu Kadriyan, Siti Rahmatul Aini	1
Bakteri Non Fermenter sebagai Pathogen: Fokus pada Spectrum Infeksi Stenotrophomonas Maltophilia di Kota Mataram Eustachius Hagni Wardoyo	7
Faktor-Faktor Prognostik Terjadinya Stroke Associated Infection (SAI) Pada Penderita Stroke Iskemik Akut Ilsa Hunaifi, Rina Lestari, I Gede Yasa Asmara, Yusra Pintaningrum	10
Profil Penegakan Diagnosis dan Stadium Penyakit Pasien Meningitis Tuberkulosis yang Dirawat di Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang Herpan Syafii Harahap, Badrul Munir	15
Hubungan Pengetahuan Ibu Mengenai Demam Berdarah Dengue dengan Tingkat Kepadatan Jentik di Kelurahan Monjok Timur Kota Mataram Sakinah Marie Sanad, Dewi Suryani, Muthia Cenderadewi	20
Hubungan Tingkat Pengetahuan Ibu dengan Angka Kejadian Kecacangan pada Murid Sekolah Dasar Dede Taruna Kreisna Murti, Rika Hastuti Setyorini, Eva Triani	25
Ekpresi SIRT1 pada Karsinoma Payudara Tikus yang diinduksi Dimethylbenz (α) Anthracene dan Hubungannya dengan Derajat Histologis, Ukuran Tumor serta Ekpresi PCNA Novrita Padauleng, Dewajani Purnomosari, Sri Herwiyanti, Harjadi, Irianiwati, Sitarina Widyarini	31
Laporan Kasus	
Eksisi Tuberculoma Cerebelum dengan Komplikasi Epidural Hematoma Bilateral Rohadi, Parenrengi M.A.	36
Central Retinal Vein Occlusions (CRVO) pada Pasien Hipertensi Monalisa Nasrul	40
Tinjauan Pustaka	
Peran FBXW7 pada Stem Cell Normal dan Cancer Stem Cell Hidayat Moulid, Nurwidya Fariz	44

Perbedaan Sensitivitas Bakteri Penyebab Otitis Media Supuratif Kronik terhadap Antibiotik Siprofloksasin dan Klindamisin di Poli THT RSUD Privinsi NTB

Nabila Wahida, Hamsu Kadriyan, Siti Rahmatul Aini

Abstrak

Latar belakang: Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Ihsan dkk tahun 2010 di Basrah, dari 120 pasien yang menderita OMSK (Otitis Media Supuratif Kronis), 54,2% laki-laki dan 45,8% wanita dengan ratio 1,2:1. Dari penelitian V.K.Poorey tahun 2002 menunjukkan bahwa sensitifitas bakteri penyebab OMSK terhadap siprofloksasin mencapai 81%. Selanjutnya klindamisin memiliki sensitifitas terbesar terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* dan memiliki resistensi terbesar terhadap bakteri *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas sp*, *Enterobacter sp* dan *Stomatococcus sp*. Penelitian diatas masih bersifat observasi tanpa dilakukan analisis data perbedaan sensitifitas.

Metode: Penelitian ini dilakukan dengan metode *cross sectional analytic*. Sampel adalah pasien Poli THT Rumah Sakit Umum Provinsi NTB yang terdiagnosis OMSK yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dengan jumlah 34 sampel. Subjek diambil dari cairan telinga dan dimasukkan kedalam media transport kemudian dilakukan pembiakan bakteri menggunakan media agar darah. Selanjutnya dilakukan identifikasi jenis bakteri dan uji sensitifitas untuk melihat zona hambat bakteri. Data yang diperoleh diolah dengan uji Chi-Square apabila distribusi data memenuhi syarat dan uji Fisher apabila distribusi data tidak memenuhi syarat.

Hasil: Dari penelitian ini bakteri yang paling banyak ditemukan adalah *Pseudomonas aeruginosa*. Sensitivitas bakteri penyebab OMSK terhadap siprofloksasin menunjukkan angka 61,76% , sedangkan klindamisin memiliki angka resistensi lebih dari 50%.

Kesimpulan: Didapatkan perbedaan yang signifikan terhadap sensitifitas antibiotik siprofloksasin dan klindamisin terhadap bakteri penyebab OMSK.

Katakunci

OMSK, sensitifitas, siprofloksasin, klindamisin, bakteri penyebab OMSK

Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

*e-mail: hamsukadriyan@yahoo.co.id

1. Pendahuluan

Otitis Media Supuratif Kronik (OMSK) didalam masyarakat Indonesia dikenal dengan istilah congek, teleran, atau telinga berair. Penyakit ini pada umumnya tidak memberikan rasa sakit kecuali apabila sudah terjadi komplikasi. Biasanya komplikasi yang didapatkan pada penderita OMSK tipe maligna seperti labirinitis, meningitis, abses otak yang dapat menyebabkan kematian. OMSK merupakan salah satu masalah kesehatan utama yang terjadi pada sebagian besar penduduk sosial menengah ke bawah di seluruh dunia, khususnya negara berkembang di wilayah Asia dan Afrika. Pada tahun 1990, OMSK bertanggung jawab atas terjadinya 28.000 kematian diseluruh dunia, yang dihubungkan dengan komplikasi dari OMSK, sebagian besar kematian ini terjadi pada negara berkembang. Pada seluruh kasus gangguan pendengaran diseluruh dunia, 164 juta kasus diantaranya disebabkan oleh OMSK dan 90%

kasus tersebut terjadi di negara berkembang. OMSK dapat disebabkan oleh bakteri aerob, seperti *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Proteus mirabilis*, dan *Klebsiella sp*, atau oleh bakteri anaerob diantaranya adalah *Bacteroides*, *Peptostreptococcus* dan *Propionibacterium*^{1:2}

Menurut survei Kesehatan Indra Penglihatan dan Pendengaran di Indonesia, pada tahun antara 1994-1996 yang dilaksanakan pada 7 provinsi menunjukkan prevalensi OMSK secara umum adalah sebesar 3,9% dari populasi masyarakat yang ada. OMSK tipe benigna merupakan penyebab morbiditas utama dari telinga tengah yaitu sebesar 3,0%. Usia terbanyak penderita infeksi telinga tengah adalah 7-18 tahun yang merupakan usia produktif.³

Pada tahun 2002 diperkirakan sebanyak 503.269 ribu orang mengalami gangguan pendengaran di Indonesia yang disebabkan oleh OMSK dan merupakan penyebab gangguan pendengaran terbesar kedua di Indonesia. Beberapa faktor yang menyebabkan otitis media akut

menjadi otitis media kronik yaitu terapi yang terlambat diberikan, terapi yang tidak adekuat, virulensi kuman yang tinggi, daya tahan tubuh yang rendah (gizi buruk), atau higienitas yang buruk.^{4:3}

Komplikasi akibat OMSK dapat dibagi menjadi beberapa komplikasi antara lain: di telinga tengah, komplikasi di telinga dalam, komplikasi ekstradural dan komplikasi ke susunan saraf pusat. Komplikasi di telinga tengah antara lain perforasi membran timpani peristen, erosi tulang pendengaran, *paralisis nervus fasialis*. Sedangkan komplikasi di telinga dalam seperti *fistula labirinin*, *labirinitis supuratif*, dan tuli saraf (*sensorineural*). Komplikasi ekstradural antara lain abses ekstradural, trombosis sinus lateralis, petrositis, dan komplikasi ke susunan saraf pusat yaitu meningitis, abses otak, dan *hidrosefalus otitis*.⁵

Perkembangan teknologi kedokteran dan banyaknya penelitian terutama dibidang farmasi, akan memberikan hasil sensitif terhadap berbagai mikroorganisme dengan efektifitas yang tinggi dan efek samping yang minimal, seperti golongan quinolon. Sebaliknya, semakin banyak pemakaian antibiotik tanpa didukung hasil pemeriksaan kultur sensitivitas mikroorganisme, pemakaian antibiotik yang tidak teratur, dan dosis obat yang kurang tepat akan memberikan derajat resistensi yang semakin meningkat terhadap antibiotik.⁵

Hasil penelitian di Karachi, Pakistan menunjukkan bahwa antibiotik siprofloksasin masih sensitif terhadap sebagian besar organisme aerob. Persentase yang didapatkan adalah 85% masih sensitif dan yang resisten hanya 15% dari 275 bakteri aerob yang berhasil dikultur.⁶ Demikian pula, hasil penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Venkatesha di Bangalore, menunjukkan bahwa 85 dari 146 bakteri aerob (58,21%) yang masih sensitif. Khusus untuk bakteri *Pseudomonas Aeruginosa* didapatkan 66,66% masih sensitif (26 dari 39 bakteri *Pseudomonas Aeruginosa* yang berhasil dikultur). Persentase tersebut menunjukkan siprofloksasin masih sensitif terhadap bakteri *Pseudomonas Aeruginosa*.⁵

Siprofloksasin memiliki efektifitas in vitro melawan sejumlah besar bakteri gram negative dan bakteri gram positif, termasuk juga terhadap *P. Aeruginosa* dan *S. Aureus*. Hal tersebut dibuktikan dengan hasil penelitian awal pada sejumlah kecil populasi yang menunjukkan bahwa siprofloksasin masih efektif untuk bakteri OMSK pada pasien dewasa.⁷

Dari hasil penelitian, obat golongan quinolon seperti siprofloksasin secara keseluruhan masih memiliki sensitifitas yang tertinggi terhadap semua bakteri yang diikuti oleh ofloxacin.⁷

Klindamisin merupakan antibiotik yang digunakan pada bakteri anaerob dan protozoa. Klindamisin aktif terhadap kuman kokus gram positif, termasuk yang resisten terhadap penisilin juga terhadap banyak kuman anaerob seperti *Bacteroides fragilis*. Obat ini dikonsentrasikan dalam tulang dan diekskresi lewat urin dan empedu.⁸

Hasil penelitian di RSUP NTB, bakteri yang paling banyak ditemukan adalah *Pseudomonas Aeruginosa* dan

kedua adalah *Staphylococcus Aureus*. Untuk siprofloksasin masih sensitif dengan jumlah kuman resisten hanya 23,1%.⁹

Oleh karena itu dari permasalahan-permasalahan diatas maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian terhadap bakteri penyebab OMSK dengan judul Penelitian Perbedaan Sensitifitas Bakteri Penyebab OMSK Terhadap Antibiotik Siprofloksasin dan Klindamisin di Poli THT Rumah Sakit Umum Provinsi NTB.

2. Metode dan Cara Kerja

Penelitian ini dilakukan secara *cross-sectional analytic*. Penelitian ini dilakukan untuk menentukan profil bakteri, sensitifitas masing-masing siprofloksasin dan klindamisin, serta perbandingan sensitifitas antibiotik siprofloksasin dan klindamisin terhadap bakteri penyebab otitis media supuratif kronis.¹⁰

Populasi penelitian ini dilakukan pada pasien otitis media supuratif kronis yang menjalani perawatan di poli penyakit THT Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi Nusa Tenggara Barat. Populasi pada penelitian ini dianggap sebagai suatu populasi terjangkau.

Sampel yang digunakan pada penelitian ini berjumlah 34 orang. Dengan kriteria usia di atas 5 tahun, secara klinis didiagnosis otitis media supuratif kronis oleh dokter spesialis THT serta tidak sedang menjalani pengobatan antibiotik lokal atau sistemik. Setelah itu, pasien diminta kesediaannya sebagai sampel dengan menandatangani formulir informed consent sebagai sampel, selanjutnya diambil cairan telinga. Lalu, dilakukan kultur dan uji sensitifitas di laboratorium.

Media transport yang digunakan pada penelitian ini adalah carry and blair medium transport dan untuk kultur bakteri adalah agar untuk tujuan umum yaitu media agar darah.

Metode uji sensitivitas yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode Kirby-bauer dengan media muller-hinton agar, yaitu dengan cara meletakkan cakram antibiotik pada kertas saring yang telah dilapis oleh kultur kaldu bakteri dan kemudian diukur zona hambat dari bakteri tersebut.

3. Hasil

Hasil uji non parametrik di atas dilihat dari Person Chi-Square didapatkan nilai asymp.Sig (2-sided) kurang dari 0,05 yaitu 0,000 hal ini bermakna bahwa hipotesis nol ditolak dan hipotesis alternatif diterima yaitu terdapat perbedaan secara bermakna dari kedua sensitifitas antibiotik tersebut.

4. Pembahasan

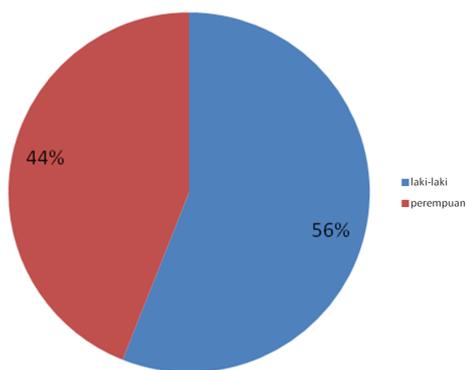
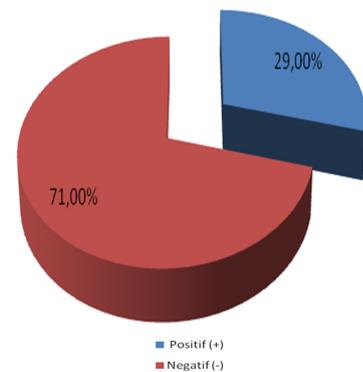
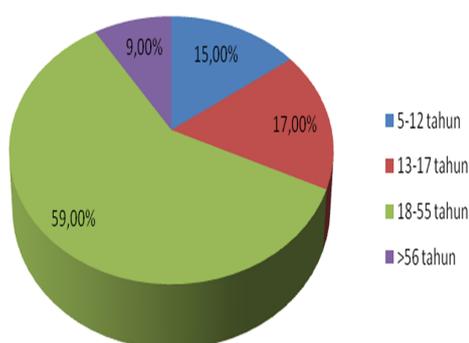
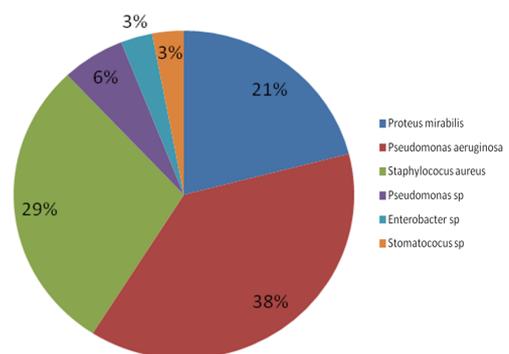
Telah dilakukan penelitian tentang jenis-jenis bakteri penyebab OMSK dan sensitifitasnya terhadap dua jenis antibiotik yakni siprofloksasin dan klindamisin. Pada penelitian ini didapatkan sebaran distribusi umur yang

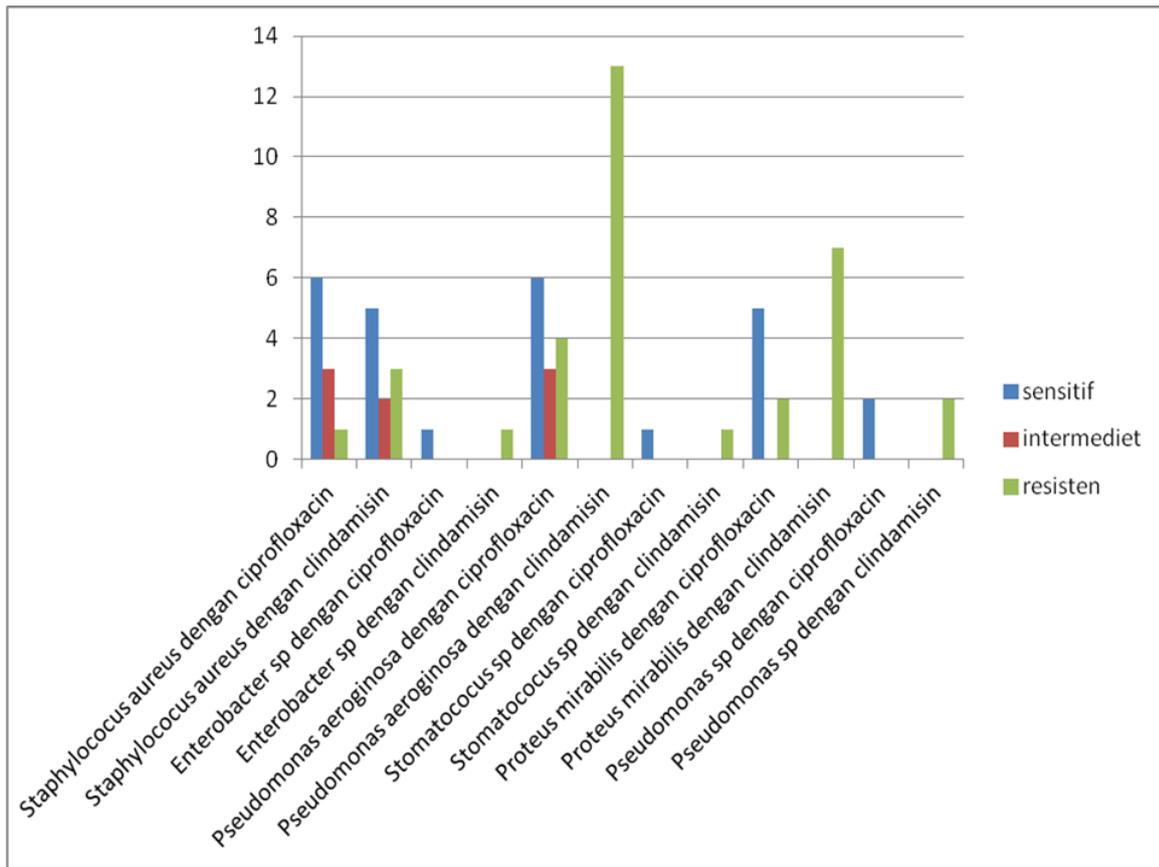
Tabel 1. Sensitivitas bakteri penyebab OMSK terhadap Siprofloksasin.

Nama Bakteri	Hasil interpretasi			Jumlah n (%)
	Sensitif n (%)	Intermediet n (%)	Resisten n (%)	
<i>Proteus mirabilis</i>	5 (71,43)	0(0)	2 (28,57)	7 (100)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 (46,15)	3 (23,08)	4 (30,77)	13 (100)
<i>Staphylococcus aureus</i>	6 (60)	3 (30)	1 (10)	10(100)
<i>Pseudomonas sp</i>	2 (100)	0 (0)	0 (0)	2 (100)
<i>Enterobacter sp</i>	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
<i>Stomatococcus sp</i>	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)

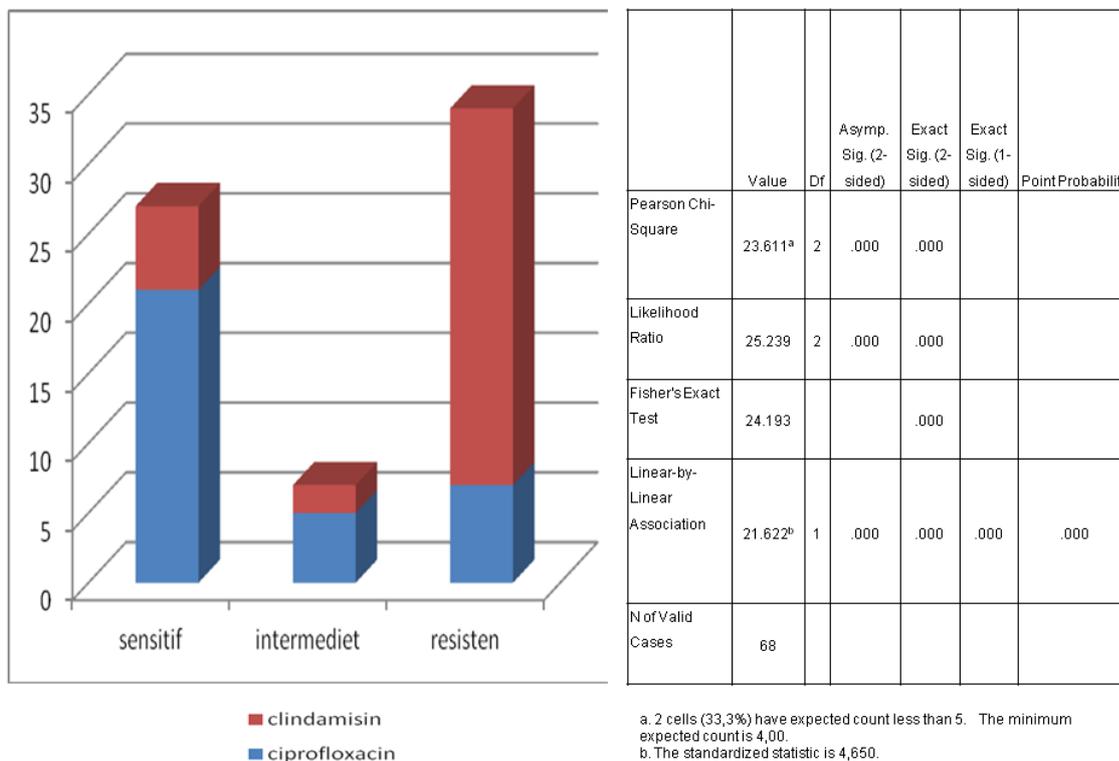
Tabel 2. Sensitivitas Bakteri Penyebab OMSK Terhadap Klindamisin.

Nama Bakteri	Hasil interpretasi			Jumlah n (%)
	Sensitif n (%)	Intermediet n (%)	Resisten n (%)	
<i>Proteus mirabilis</i>	0(0)	0 (0)	7 (100)	7 (100)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 (0)	0 (0)	13 (100)	13 (100)
<i>Staphylococcus aureus</i>	5 (50)	2 (20)	3 (30)	10(100)
<i>Pseudomonas sp</i>	0 (0)	0 (0)	2 (100)	2 (100)
<i>Enterobacter sp</i>	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1 (100)
<i>Stomatococcus sp</i>	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1 (100)

**Gambar 1.** Distribusi sampel berdasarkan jenis kelamin.**Gambar 3.** Frekuensi penderita OMSK berdasarkan bakteri penyebab berdasarkan pewarnaan gram (gram positif dan gram negatif).**Gambar 2.** Karakteristik sampel penelitian.**Gambar 4.** Frekuensi pasien OMSK berdasarkan bakteri penyebab.



Gambar 5



Gambar 6. Perbandingan sensitifitas Siprofloksasin dan klindamisin untuk tiap bakteri.

paling banyak terserang OMSK adalah dari kelompok umur dewasa (umur 18-55 tahun) dengan persentase mencapai 59%.

Distribusi sampel ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Junaedi Amrullah yang mendapatkan distribusi sampel paling besar pada kelompok umur dewasa (umur 18-55 tahun) dengan persentase mencapai 50%.¹¹

Distribusi sampel tersebut berbeda dengan penelitian yang dilakukan sebelumnya oleh Fahmi, dimana distribusi umur yang paling banyak terserang OMSK adalah kelompok umur anak-anak (umur 5-12 tahun).⁷ Begitu pula penelitian yang dilakukan oleh Malikarjun yang menemukan distribusi umur yang paling banyak terkena OMSK adalah dari kelompok umur 0-10 tahun.⁶ Perbedaan tersebut bisa saja didapatkan karena dalam penelitian ini kunjungan pasien pada saat pengambilan sampel rata-rata dari kalangan dewasa serta dapat pula dipengaruhi oleh waktu penelitian, lama penelitian dan jumlah sampel yang diambil.

Jenis bakteri yang berhasil teridentifikasi adalah *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas sp*, *Enterobacter sp*, dan *Stomatococcus sp*. Dari jenis-jenis bakteri tersebut 71% merupakan gram negatif dan 29% merupakan gram positif. Dari keseluruhan bakteri, terbanyak dari golongan *Pseudomonas aeruginosa* dengan persentase 38%. Disusul dengan bakteri *Staphylococcus aureus* dengan persentase 29% dan urutan ketiga adalah bakteri *Proteus mirabilis* dengan persentase 21%. Jenis bakteri yang berhasil teridentifikasi tersebut sesuai dengan sumber yang menyatakan bahwa bakteri yang paling sering teridentifikasi sebagai penyebab OMSK adalah dari jenis bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan *Staphylococcus aureus*.¹² Beberapa penelitian sebelumnya, seperti penelitian yang dilakukan oleh Gehanno juga menemukan tiga besar bakteri yang ditemukan adalah *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* dan *Proteus mirabilis*.²

Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Tahira dkk, juga menemukan *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* sebagai bakteri terbanyak penyebab OMSK dari jenis gram negatif, sedangkan dari jenis gram positif didapatkan *Staphylococcus aureus* sebagai bakteri tersering penyebab OMSK.⁶ Selanjutnya penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Hendra pada tempat yang sama ditemukan *Proteus mirabilis* merupakan bakteri terbanyak penyebab OMSK dengan presentase 29%, diikuti oleh *Pseudomonas aeruginosa* dengan presentase 26%, dan *Staphylococcus aureus* diurutan ketiga dengan presentase 24%.¹³ Bakteri-bakteri penyebab OMSK sangat dipengaruhi oleh faktor higienitas diri serta kebersihan lingkungan yang menjadi salah satu faktor resiko terkena OMSK.¹⁴

Aktifitas sensitifitas siprofloksasin terhadap bakteri penyebab OMSK berbeda-beda di beberapa center kesehatan. Siprofloksasin merupakan antibiotik spektrum luas yang masih peka terhadap beberapa jenis bakteri penyebab OMSK seperti *Pseudomonas aeruginosa* dan *Staphylococcus aureus*. Cara kerja dari siprofloksasin

adalah dengan cara menghambat kerja DNA girase (topoisomerase II) merupakan enzim yang bertanggung jawab pada terbuka dan tertutupnya lilitan DNA sehingga mencegah relaksasi DNA superkoil yang dibutuhkan untuk transkripsi dan duplikasi normal.⁸

Beberapa penelitian yang dilakukan sebelumnya seperti penelitian yang dilakukan oleh Tahira dkk, menunjukkan bahwa angka sensitifitas siprofloksasin mencapai 85% dan yang resisten 10% dari keseluruhan jumlah bakteri yang teridentifikasi. Sedangkan dari hasil penelitian ini kami dapatkan bahwa Siprofloksasin masih sensitif terhadap 61,76% bakteri penyebab OMSK dengan angka resistensi 20,59% dari total bakteri terisolasi dan intermediet 17,65%. Untuk kuman terbanyak yakni *Pseudomonas aeruginosa* angka sensitifitas mencapai 46,15%, intermediet 23,08%, dan yang resisten 30,77%.

Angka sensitifitas yang ditunjukkan oleh antibiotik klindamisin terhadap bakteri penyebab OMSK sebesar 14,70%, intermediet 5,9%, dan resisten 79,40%. Sedangkan untuk kuman terbanyak yakni *Pseudomonas aeruginosa* angka resistensi mencapai 100%. Hasil tersebut menunjukkan angka resistensi yang cukup tinggi pada klindamisin mencapai lebih dari 50%.

Dalam penelitian ini tidak ditemukan adanya pertumbuhan bakteri anaerob, hal tersebut terjadi karena berbagai faktor yang sangat berpengaruh dalam pertumbuhan bakteri anaerob yaitu cara pengambilan spesimen, media transport, kekeruhan suspensi bakteri, waktu pengeringan/peresapan suspensi bakteri, temperatur inkubasi, waktu inkubasi, ketebalan agar, jarak antara cakram obat, potensi cakram obat, komposisi media dan peralatan yang terjamin memadai.¹⁵ Salah satu faktor yang telah disebutkan dapat saja terjadi dalam penelitian ini, karena bakteri anaerob merupakan bakteri yang pertumbuhan dan metabolismenya tidak membutuhkan oksigen.

Hasil uji beda tingkat sensitifitas bakteri penyebab OMSK terhadap antibiotik siprofloksasin dan klindamisin didapatkan hipotesis nol ditolak ($P \leq 0,05$) dimana hasil yang bermakna terdapat perbedaan yang signifikan sensitifitas antibiotik siprofloksasin dibandingkan klindamisin terhadap bakteri penyebab otitis media supuratif kronis. Dan hasil pemaparan data deskriptif terlihat bahwa siprofloksasin masih lebih baik tingkat sensitifitasnya dibanding klindamisin.

Dari penelitian diatas dapat dilihat perbedaan sensitifitas yang signifikan antara dua jenis antibiotik yang digunakan dalam penelitian ini. Dimana didapatkan bahwa siprofloksasin masih lebih baik sensitifitasnya dibandingkan klindamisin terhadap semua bakteri yang teridentifikasi. Perlu pertimbangan lebih dalam tentang regimen terapi klindamisin sebagai regimen terapi pada OMSK karena didapatkan angka resistensi bakteri yang cukup besar yaitu lebih dari 50%.

5. Simpulan

Tiga bakteri terbanyak yang ditemukan adalah *Pseudomonas aeruginosa* 38%, *Staphylococcus aureus* 29% dan

Proteus mirabilis 21%. Terdapat perbedaan yang signifikan pada sensitifitas bakteri penyebab OMSK terhadap siprofloksasin dan klindamisin.

6. saran

Perlu pertimbangan yang lebih lanjut terhadap regimen terapi klindamisin sebagai pilihan terapi pada OMSK karena didapatkan angka resistensi yang besar mencapai lebih dari 50%. Perlu penyempurnaan pada metode penelitian agar dapat mengidentifikasi bakteri anaerob baik dari segi pengambilan spesimen, media transport, kekeuhan suspensi bakteri, waktu pengeringan/peresapan suspensi bakteri, temperatur inkubasi, waktu inkubasi, ketebalan agar, jarak antara cakram obat, potensi cakram obat, komposisi media dan peralatan yang terjangkau memadai.

Daftar Pustaka

1. Organization WH, et al.. Chronic suppurative otitis media: burden of illness and management options.; 2004. Available from: www.who.int/pbd/deafness/activities/hearing_care/otitis_media.pdf.
2. Poorey V. Study of bacterial flora in CSOM and its clinical significance. Associate Professor and Head, 2Resident, Department of ENT, SS Medical College and GM Hospital Rewa. 1991;.
3. Anonim. Otitis Media Supuratif Kronik. 2009; Available from: <https://www.scribd.com/doc/13607134/Otitis-Media-Kronik>.
4. Organization WH, et al. Situation Review and Update on Deafness, Hearing Loss and Intervention Programmes. New Delhi, India: World Health Organization Regional Office for Southeast Asia. 2007;.
5. Soepardi A, Iskandar N, Bashiruddin J, Restuti R. Buku Ajar Ilmu Kesehatan Telinga, Hidung, Tenggorokan, Kepala dan Leher. Jakarta: FK UI; 2007.
6. Mansoor T, Musani MA, Khalid G, Kamal M. Pseudomonas aeruginosa in chronic suppurative otitis media: Sensitivity spectrum against various antibiotics in Karachi. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2009;21(2):120–3.
7. Nursiah S. Pola Kuman Aerob penyebab OMSK dan kepekaan terhadap beberapa antibiotik di bagian THT FK USU/ RSUP H. Adam Malik Medan. 2003;.
8. Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology, 10th ed. McGraw-Hill Companies, The. 2006;.
9. Sukaryatin E KHTAd Rambu M. Pola Dan Sensitifitas Antibiotik Pada Pasien Kuman Otitis Media Supuratif Kronis Tipe Benigna Di RSUP Mataram; Edisi 5 Februari 2010 Hal. 1-5. Jurnal Kedokteran Mataram. 2010;.
10. Budiarto E. Metodologi Penelitian Kedokteran Sebuah Pengantar. EGC. 2003; Available from: http://ucs.sulselib.net/index.php?p=show_detail&id=5224.
11. Amrullah ea Lalu Junaedy. Perbedaan Sensitifitas Bakteri Aerob Penyebab Otitis Media Supuratif Kronis Terhadap Antibiotik Ciprofloxacin dan Amoksisilin-Asam Klavulanat Di Rumah Sakit Umum Provinsi Nusa Tenggara Barat. Kays Tulis Ilmiah Universitas Mataram. 2011;.
12. Lalwani AK. CURRENT Diagnosis and Treatment in Otolaryngology–Head and Neck Surgery: Second Edition: Head and Neck Surgery / Edition 2. New York: McGraw-Hill Company. 2007;.
13. Gautama ea Hendra. Perbedaan Sensitifitas Bakteri Aerob Penyebab Otitis Media Supuratif Kronis Terhadap Antibiotik Trimetoprim-Sulfametoksazol dan Amoksisilin-Asam Klavulanat Di Rumah Sakit Umum Provinsi Nusa Tenggara Barat. Karya Tulis Ilmiah Universitas Mataram. 2011;.
14. Jawetz M. Adelberg's, 2007. Medical Microbiology. Geo, FB, Kacen, CC, Janet, SB Stephen, AM, 23rd International Edition, Mcgraw Hill Publisher;p. 550–569.
15. Soemarno. Isolasi dan Identifikasi Bacteri Klinik. Akademi Analisis Kesehatan Yogyakarta Yogyakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2000. 2000;.

Bakteri Non Fermenter sebagai Patogen: Fokus pada Spektrum Infeksi *Stenotrophomonas maltophilia* di Kota Mataram

Eustachius Hagni Wardoyo

Abstrak

Latar belakang: Bakteri non fermenter dahulu dikenal sebagai kontaminan pada pemeriksaan mikrobiologi, saat ini bakteri non fermenter juga dikenal sebagai pathogen dengan status resisten terhadap banya antibiotika, diantaranya kelompok Carbapenem dan Penisilin. *Stenotrophomonas maltophilia* sebagai salah satu bakteri non fermenter, basil Gram negative aerob, sering terisolasi bersama-sama dengan *Pseudomonas spp.* dari pasien imunokompromais. Penelitian ini bertujuan mendeskripsikan spektrum infeksi *S. maltophilia* di Mataram.

Metode: *Isolate S. maltophilia* yang didapat dari data laboratorium dikumpulkan, data rekam medis dianalisa periode Juni 2014 – September 2015

Hasil: Terdapat 12 *isolate S. maltophilia*. Spektrum infeksi: pneumonia (6), infeksi jaringan ikat (4), dan infeksi saluran kencing (2). Rasio laki-laki: perempuan = 8:4. Kondisi imunokompromais: usia lanjut/muda (7), terapi *Carbapenem* (7), penggunaan ventilator (3), dan pasien ICU (4). *Marker* infeksi: SIRS (12), sepsis (6). Pola kepekaan antimikroba (sensitive): *ceftazidime* (8), *ciprofloxacin* (7), *cefoperazone* (5), *cefepime* (4), *gentamicin* (3), *meropenem* (2), *amikacin* (2), *fosfomycin*, *linezolid* dan *trimethoprim/sulfamethoxazole* (1), *penicillin* dan *cefadroxil* (0).

Kesimpulan: Pneumonia merupakan kasus dominan. Mayoritas faktor resiko infeksi *Stenotrophomonas maltophilia* merupakan kondisi imunokompromais. Semua isolat resisten terhadap cefadroxil dan penicillin. Kepekaan tertinggi-terendah: *ceftazidime*, *ciprofloxacin*, *cefoperazone*, *cefepime*, *gentamicin*, *meropenem*, *fosfomycin*, *linezolid* dan *amikacin*. *Trimethoprim/sulfamethoxazole* bukan merupakan obat pilihan terhadap infeksi *Stenotrophomonas maltophilia* di Mataram.

Katakunci

Stenotrophomonas maltophilia, spektrum infeksi, kondisi imunokompromais

Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

*e-mail: wardoyoeh@gmail.com

1. Pendahuluan

Stenotrophomonas maltophilia adalah basil gram negatif, *non-fermenter*, *non-sporulating* bakteri yang memiliki flagella polar dan panjang 0.5-1.5µm. Pertumbuhan pada agar plate koloni halus, mengkilap dan menunjukkan warna putih sampai kuning pucat. Pada agar darah dapat menunjukkan area kehijauan disekitar koloni, pada media agar yang jernih menunjukkan diskolorisasi kecoklatan disekitar pertumbuhan koloni.^{1;2}

Spektrum infeksi *S. maltophilia* pada berbagai studi menunjukkan kecenderungan perluasan dan peningkatan jumlah, infeksi saluran kemih, infeksi saluran pernafasan, sepsis, pneumonia. Meski faktor virulensi utama belum diketahui, namun morbiditas penyakit akibat infeksi organisme ini sangat tinggi, karena kemampuan menginfeksi terstimulasi oleh penurunan status imun, insersi alat medis dan penggunaan antibiotika lama. Faktor resistensi intrinsik *S. maltophilia* terhadap beberapa kelas antimikroba juga diduga mengambil peran. Studi ini bertujuan untuk mendeskripsikan spectrum infeksi

S. maltophilia di Mataram dan pola kepekaan terhadap antimikroba.

2. Metode

Data laboratorium isolate *S. maltophilia* di Laboratorium RS Swasta di Mataram dikumpulkan periode Juni 2014 sampai dengan Januari 2015. Identifikasi *S. maltophilia* menggunakan API 20 E® (bioMerieux) dan diuji kepekaan menggunakan metode disk diffusion dari Kirby Bauer. Selanjutnya rekam medis yang berhubungan dengan data isolate *S. maltophilia* dianalisa. Database laboratorium menggunakan software WHONet³⁻⁵

3. Hasil dan Pembahasan

3.1 Karakteristik subyek penelitian

Laki-laki mendominasi subyek penelitian (8/12), dengan usia 0-78 tahun. Faktor resiko infeksi *S. maltophilia* ditemukan: usia lanjut/dini (7), terapi carbapenem sebelumnya (7), terbantu dengan ventilator (3) dan pasien ICU

(3). *Severe inflammation response syndromes* (SIRS) ditemukan pada semua kasus dan 6 kasus terbukti sepsis. Dua kasus SIRS tanpa sepsis sama-sama terjadi pada infeksi jaringan ikat yang diduga tidak berkontribusi langsung pada kondisi SIRS, yang tidak dinyatakan sebagai sepsis oleh dokter yang merawat. Hasil dirangkum pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian

Karakteristik	
Laki: perempuan	8:4
Mean usia (Interval)	50 (0-78)
Faktor resiko	
• Usia lanjut dan usia dini	7
• Terapi antimikroba Carbapenem	7
• Menggunakan ventilator pernafasan	3
• Pasien ICU	4
Marker infeksi	
• SIRS	12
• Sepsis	6

S. maltophilia merupakan organisme air yang dapat hidup lama dicairan yang sering dipergunakan di rumah sakit seperti cairan handrub, tap water, sekresi pasien.⁶ Infeksi oleh *S. maltophilia* dikenal jarang karena virulensi bakteri yang rendah. Penemuan *S. maltophilia* pada kasus infeksi harus diinterpretasikan secara hati-hati.³

Patogenisitas *S. maltophilia* dalam beberapa penelitian memiliki pola yang hampir mirip dengan infeksi bakteri gram negative non fermenter lainnya (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacea*). Infeksi *S. maltophilia* merupakan infeksi kedua terbanyak pada kelompok ini (setelah *Pseudomonas aeruginosa*).⁴ Peluang untuk menimbulkan infeksi saluran pernafasan, infeksi saluran kemih dan infeksi aliran darah berhubungan erat dengan intervensi medis, status imun penjamu dan kontaminasi lingkungan pasien terutama lingkungan rumah sakit.³ Sehingga kemampuan *S. maltophilia* menginfeksi sering dihubungkan dengan insersi peralatan medis kedalam jaringan tubuh (2 kasus terpasang ventilator mekanis), status imun yang rendah (5 kasus imunokompromais) dan kemungkinan kontaminasi lingkungan rumah sakit (2 kasus infeksi jaringan ikat). Faktor resiko yang berhubungan dengan infeksi *S. maltophilia* adalah status *immunocompromised*, penggunaan antimikroba *broad spectrum*, insersi alat medis, lokasi perawatan intensif, *cystic fibrosis*, malignansi.⁷⁻¹⁰ Pada penelitian ini status *immunocompromised* ditemukan pada pasien ICU (3) dengan 2 diantaranya terpasang ventilator, neonatus dan usia lanjut. Pasien yang mendapat terapi carbapenem (5) memiliki rerata pemberian 5 hari (3-7) dan menempati lima kasus teratas dengan resistensi antimikroba terbanyak.

3.2 Sepsis and SIRS

Marker infeksi infeksi *S. maltophilia* menunjukkan keseluruhan kasus mengalami SIRS dengan enam diantaranya sepsis. Dua kasus tidak dinyatakan sepsis dalam rekam medis adalah kasus infeksi jaringan ikat. Sampel darah dikirim pada empat kasus dengan hasil tidak

Tabel 2. Kriteria sepsis/ SIRS pada subyek penelitian

Kriteria / Pasien no	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Hipotermia atau hipotermia (>38°C atau <36°C)		✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓			✓
Nadi >90 kali permenit	✓			✓		✓	✓			✓	✓	
Respiratory rate > 20 atau PaCO2 < 32 mmHg			✓	✓	✓							✓
Lekosit > 12000/mm ³ , < 4000/mm ³ , atau > 10% neutrofil band	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Klinis infeksi atau terbukti adanya infeksi		✓	✓	✓	✓	✓	✓					

Ket: ✓ = tercatat kriteria pada rekam medis.

Tabel 3. Pola kepekaan *S. maltophilia* terhadap antimikroba

Pasien	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
CAZ	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
CIP	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
CFP	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
FEP	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
GEN	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
MEM	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
FOS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
LNZ	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
AMK	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
SXT	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
PEN	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
CDX	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

adanya pertumbuhan. Marker infeksi sebanyak 6 kasus sepsis menunjukkan severitas infeksi *S. maltophilia* yang termasuk infeksi berat. Dua kasus infeksi jaringan ikat tidak didiagnosis dokter yang merawat sebagai sepsis meski jelas mengalami SIRS dan bukti adanya infeksi.

3.3 Pola kepekaan isolate *S. maltophilia* terhadap antimikroba

Pola kepekaan isolate *S. maltophilia* terhadap antimikroba menunjukkan gambaran yang random. Meski demikian pada semua isolate ditemukan kesamaan resistensi terhadap *sulfamethoxazole/trimethoprim*, *penicillin* dan *cefadroxil* (Tabel 3). Pola resistensi terhadap antimikroba menunjukkan pola yang random, hal ini sering dihubungkan dengan resistensi intrinsik yang dimiliki *S. maltophilia*. Resistensi intrinsik yang dimiliki terhadap antimikroba: ampicilin, amoksisilin/klavulanat, ticarcillin, piperacillin, cefazolin, cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, ertapenem, imipenem, meropenem, aminoglycoside, fosfomycin.^{11;12} Banyak *S. maltophilia* memiliki pompa efluk yang resisten terhadap berbagai klas antimikroba.^{12;13} Dilihat dari pola kepekaan terhadap antimikroba dua antimikroba dengan kepekaan tertinggi di Mataram (ceftazidim dan ciprofloxacin) merupakan

antimikroba *anti-pseudomonas*.

4. Kesimpulan

Spektrum infeksi *S. maltophilia* didominasi oleh pneumonia. Imunokompromised adalah faktor predisposisi utama. Semua isolate resisten terhadap *trimethoprim/sulfamethoxazole*, *cefadroxil* dan *penicillin*. Kepekaan tertinggi-terendah: *ceftazidime*, *ciprofloxacin*, *cefepime*, *gentamicin*, *meropenem*, *fosfomycin*, *linezolid* dan *amikacin*. *Trimethoprim/ sulfamethoxazole* bukan merupakan antimikroba pilihan untuk infeksi *S. maltophilia* di Mataram.

5. Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan terimakasih kepada analis lab mikrobiologi RS Biomedika: Mahendra Wijaya, Ryan Mahindra, Teguh Bambang Setiadi, Lian Purwanto, I Komang Aditya atas kinerja dan usahanya selama ini.

Daftar Pustaka

1. Hugh R, Gilardi GL. In: Lenette EH, Ballows A, Hausler W, Truant JP, editors. *Pseudomonas*. 3rd ed. American Society of Microbiology; 1980. p. 288–317.
2. Nord CE, Sjöberg L, Wadström T, Wretling B. Characterization of three *Aeromonas* and nine *Pseudomonas* species by extracellular enzymes and haemolysins. *Medical microbiology and immunology*. 1975;161(2):79–87.
3. Denton M, Kerr KG. Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clinical microbiology reviews*. 1998;11(1):57–80.
4. Elting LS, Bodey GP. Septicemia due to *Xanthomonas* species and non-aeruginosa *Pseudomonas* species: increasing incidence of catheter-related infections. *Medicine*. 1990;69(5):296–306.
5. O'Brien TF, Stelling JM. WHONET: an information system for monitoring antimicrobial resistance. *Emerging infectious diseases*. 1995;1(2):66.
6. Araoka H, Baba M, Yoneyama A. Risk factors for mortality among patients with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in Tokyo, Japan, 1996–2009. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. 2010;29(5):605–608.
7. Marshall WF, Keating MR, Anhalt JP, Steckelberg JM. *Xanthomonas maltophilia*: an emerging nosocomial pathogen. In: *Mayo Clinic Proceedings*. vol. 64. Elsevier; 1989. p. 1097–1104.
8. Gopalakrishnan R, Hawley HB, Czachor JS, Markert RJ, Bernstein JM. *Stenotrophomonas maltophilia* infection and colonization in the intensive care units of two community hospitals: a study of 143 patients. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*. 1999;28(2):134–141.
9. Denton M. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging problem in cystic fibrosis patients. *Reviews in Medical Microbiology*. 1997;8(1):15–20.
10. Hadjiliadis D, Steele MP, Chaparro C, Singer LG, Waddell TK, Hutcheon MA, et al. Survival of lung transplant patients with cystic fibrosis harboring pan-resistant bacteria other than *Burkholderia cepacia*, compared with patients harboring sensitive bacteria. *The Journal of heart and lung transplantation*. 2007;26(8):834–838.
11. Leclercq R, Canton R, Giske C, Heisig P, Livermore D, et al. Expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*. 2008;.
12. Falagas ME, Valkimadi PE, Huang YT, Matthaiou DK, Hsueh PR. Therapeutic options for *Stenotrophomonas maltophilia* infections beyond cotrimoxazole: a systematic review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2008;62(5):889–894.
13. Zhang L, Li XZ, Poole K. Fluoroquinolone susceptibilities of efflux-mediated multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia cepacia*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2001;48(4):549–552.

Faktor-Faktor Prognostik Terjadinya *Stroke Associated Infection (SAI)* Pada Penderita Stroke Iskemik Akut

Ilsa Hunaifi¹, Rina Lestari², I Gede Yasa Asmara³, Yusra Pintaningrum⁴

Abstrak

Latar Belakang: Selama perawatan penderita stroke, sering terjadi infeksi sehingga meningkatkan morbiditas penderita stroke iskemik akut (*Stroke Associated Infection, SAI*). Identifikasi awal terjadinya SAI sangatlah penting. Banyaknya faktor prognostik terjadinya SAI dan belum adanya model yang dapat memprediksi terjadinya SAI sehingga diperlukan penelitian untuk mengetahui faktor-faktor prognosis terjadinya SAI pada penderita stroke iskemik akut.

Metode: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor-faktor prognosis terjadinya SAI pada penderita stroke iskemik akut. Penelitian dengan rancangan kohort retrospektif pada penderita stroke iskemik akut di RSUD Kota Mataram. Dilakukan pengumpulan data sekunder meliputi usia, jenis kelamin, derajat keparahan klinis, diabetes mellitus, gambaran foto toraks, ada tidaknya disfagia, fibrilasi atrial, gagal jantung kongestif, jumlah leukosit dan lokasi infark. Data yang terkumpul dianalisis dengan uji statistik regresi logistik.

Hasil: Didapatkan 125 subyek penelitian. Rerata usia 60,37 tahun, 81 orang (64,8%) laki-laki dan 44 orang (35,2%) perempuan, 80 (64%) dengan derajat keparahan sedang, 48 (38,4%) penderita DM, Rerata jumlah leukosit 11.015,36, 60 (48%) terdapat disfagia, lokasi infark terbanyak di korona radiata (22,4%), 64,8% dengan gambaran foto toraks normal, 6 (4,8%) menderita fibrilasi atrial dan 35 (28%) menderita gagal jantung kongestif. Didapatkan hubungan usia, disfagia, lokasi stroke, kelainan foto toraks dengan terjadinya SAI. Analisis multivariat menunjukkan faktor prognostik terjadinya SAI adalah abnormalitas foto toraks, jenis kelamin, disfagia, dan gagal jantung kongestif. Didapatkan rumus untuk memprediksi terjadinya SAI dan probabilitas SAI sebesar 16,6%.

Kesimpulan: Usia, derajat keparahan klinis, disfagia, lokasi stroke, abnormalitas foto toraks dan gagal jantung kongestif berhubungan dengan terjadinya SAI. Faktor prognostik terjadinya SAI adalah jenis kelamin, ada disfagia, abnormalitas foto toraks dan gagal jantung kongestif.

Katakunci

SAI, stroke iskemik, prognostik

¹Bagian Neurologi, ²Bagian Ilmu Penyakit Paru, ³Bagian Ilmu Penyakit Dalam, ⁴Bagian Kardiologi Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

*e-mail: ilsahunaifi@gmail.com

1. Pendahuluan

Stroke merupakan penyebab kematian terbesar keempat di Amerika Serikat. Diperkirakan 6,8 juta orang terkena stroke, 610 ribu kasus stroke baru setiap tahunnya dan 87% adalah stroke iskemik.¹ Di Indonesia, Departemen Kesehatan melaporkan stroke merupakan penyebab kematian dan kecacatan utama di seluruh rumah sakit di Indonesia dengan angka kematian sekitar 15% dan tingkat kecacatan mencapai 65%.²

Salah satu komplikasi stroke adalah infeksi. Infeksi yang didapat di Rumah Sakit (RS) atau infeksi nosokomial merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas utama pada penderita stroke iskemik akut. Komplikasi infeksi, terutama saluran nafas dan saluran kemih, telah dilaporkan terjadi pada 23-65% pasien stroke pada hari-hari awal setelah onset stroke. Pneumonia dilaporkan pada 7-22% pasien stroke, dimana disfagia dan aspirasi

merupakan faktor yang paling berperan.^{3;4}

Identifikasi awal faktor prognostik terjadinya *stroke associated infection (SAI)* pada penderita stroke iskemik akut sangat penting untuk mencegah terjadinya infeksi nosokomial sehingga akan memperparah dan memperburuk keluaran penderita stroke iskemik akut. Suatu studi menyebutkan bahwa hampir 85% pasien stroke mengalami komplikasi selama perawatan fase akut.⁵ Friedant dan kawan-kawan menemukan sistem scoring sederhana dalam memprediksi terjadinya infeksi nosokomial pada penderita stroke iskemik akut.⁶ Faktor-faktor prognosis yang dapat mempengaruhi terjadinya SAI namun saat ini belum ada model yang dapat memprediksi terjadinya SAI, Untuk itu diperlukan penelitian untuk mengetahui faktor-faktor prognosis terjadinya *stroke associated infection (SAI)* pada penderita stroke iskemik akut sehingga dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas penderita stroke.

2. Metode

Penelitian ini bersifat observasional analitik dengan rancangan kohort retrospektif. Populasi penelitian ini adalah penderita yang dirawat RSUD Kota Mataram dengan stroke iskemik akut antara bulan april 2015 sampai jumlah sampel. Kriteria Inklusi adalah (1) Penderita stroke iskemik akut, (2) tidak mengalami infeksi (luka, panas) dalam kurun waktu 1 minggu sebelum serangan stroke, (3) tidak ada pemakaian obat-obat imunosupresif (kortikosteroid, kemoterapi), sedangkan kriteria eksklusinya adalah meninggal selama periode penelitian dan menderita infeksi HIV / AIDS. Variabel yang diteliti adalah usia, jenis kelamin, skala NIHSS, diabetes mellitus, jumlah lekosit, disfagia, lokasi infark, gambaran foto toraks, fibrilasi atrial, gagal jantung kongestif. Analisis data menggunakan regresi logistik dengan SPSS 21.0.

3. Hasil

Rerata usia subyek penelitian adalah $60,37 \pm 10,51$ tahun. Pada kelompok yang mengalami SAI, rerata umur adalah $62,11 \pm 11,20$ tahun, sedangkan pada kelompok yang tidak mengalami SAI adalah $57,84 \pm 8,93$ tahun. Adapun distribusi lengkap subyek penelitian berdasarkan masing-masing tersaji dalam tabel 1.

Dari analisis bivariat didapatkan usia berhubungan dengan terjadinya SAI ($p=0,039$), disfagia berhubungan dengan terjadinya SAI ($p=0,000$), lokasi infark mempengaruhi terjadinya SAI ($p=0,02$), abnormalitas foto toraks dan gagal jantung kongestif mempengaruhi terjadinya SAI ($p=0,000$; $p=0,001$). Adapun hasil analisis bivariat tersaji dalam tabel 2.

Analisis multivariate masing-masing variabel dilanjutkan dengan syarat $p \leq 0,05$. Dari hasil analisis tersebut didapatkan bahwa faktor prognostic yang paling berperan untuk terjadinya SAI adalah jenis kelamin, gambaran foto toraks, disfagia dan gagal jantung kongestif. Adapun hasil lengkap analisis multivariate tersaji dalam tabel 3.

$$y = -1,13 + (0,92 \times \text{Jenis Kelamin}) + (-1,5 \times \text{disfagia}) + (1,5 \times \text{gambaran foto toraks}) + (-1,4 \times \text{gagal jantung kongestif})$$

Keterangan:

Jenis kelamin: 1 = laki-laki, 0 = perempuan

Disfagia: 1 = disfagia, 0 = tidak disfagia

Gambaran foto toraks: 1 = abnormal, 0 = normal

gagal jantung kongestif: 1 = gagal jantung kongestif, 0 = tidak gagal jantung kongestif

Probabilitas terjadinya SAI

$$\frac{1}{1 + \exp(-y)}$$

4. Diskusi

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan metode kohort retrospektif. Cara pengambilan sampel dengan teknik consecutive sampling pada penderita stroke iskemik akut di RSUD Kota Mataram mulai bulan April 2015 sampai sampel terpenuhi. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menentukan faktor-faktor prognosis untuk terjadinya *Stroke Associated Infection (SAI)* pada penderita stroke iskemik akut.

Pada karakteristik demografi subyek penelitian didapatkan tidak ada perbedaan yang signifikan pada data demografi antara lain umur, jenis kelamin, derajat keparahan klinis yang diukur dengan skala NIHSS, Diabetes Mellitus, jumlah lekosit, dan fibrilasi atrial. Sedangkan data demografi pada variabel disfagia, gagal jantung kongestif, lokasi infark dan gambaran foto toraks antara kelompok SAI dengan tidak SAI mempunyai perbedaan yang signifikan. Rerata usia adalah $60,37 \pm 10,51$ tahun dan $64,8\%$ berjenis kelamin laki-laki. Secara umum, perbedaan jenis kelamin berhubungan dengan kejadian stroke. Hubungan antara usia dan stroke lebih banyak berpengaruh pada laki-laki.⁷ Insiden stroke pada usia ≥ 55 tahun berkisar 420-650 per 100.000 penduduk dimana terbanyak pada laki-laki.⁸ Data penelitian di Indonesia menyebutkan, angka kejadian stroke meningkat seiring dengan pertambahan usia. Pada kelompok usia 45-54 tahun prevalensi stroke sebesar $16,7\%$, pada kelompok usia 55-64 tahun sebesar $33,0\%$, pada kelompok usia 65-74 tahun sebesar $46,1\%$ dan pada kelompok usia >75 tahun sebesar 67% . Jenis kelamin laki-laki masih lebih banyak dibandingkan wanita ($7,1\%$ laki-laki dan $6,8\%$ wanita).⁹

Mortalitas dan kecacatan antara laki-laki dan perempuan yang mengalami stroke iskemik akut tidak ada perbedaan yang signifikan.^{10,11} Berbeda dengan penelitian yang dilakukan Petrea RE dkk (2009) yang menyimpulkan bahwa wanita memiliki keluaran stroke yang lebih buruk dibanding laki-laki, adanya disabilitas sebelum stroke dan faktor sosiodemografik lebih memperburuk keluaran stroke.¹² Pernyataan ini didukung oleh penelitian lain yang mengatakan bahwa wanita mengalami lama perawatan yang lebih lama, disabilitas dan *handicap* yang lebih berat dibandingkan laki-laki.^{13,1} Penelitian lain mengatakan bahwa aktivitas hidup sehari-hari wanita lebih tergantung dengan orang lain pada observasi pasca stroke selama 12 bulan dibandingkan laki-laki.¹⁴

leukositosis merupakan indikator response inflamasi. leukositosis pada awal masuk rumah sakit berhubungan dengan beratnya stroke pada penderita stroke iskemik akut dan leukositosis yang menetap menunjukkan petanda keluaran yang jelek. Pada penelitian ini rerata lekosit saat masuk rumah sakit pada kelompok yang mengalami tidak mengalami SAI dibandingkan pada kelompok SAI lebih tinggi namun perbedaan kedua kelompok tersebut tidak signifikan. Pada analisis bivariat, hubungan jumlah lekosit pada saat masuk rumah sakit tidak berhubungan dengan terjadinya SAI. Penelitian Zhang (2015) menunjukkan bahwa pada penderita stroke iskemik akut

Tabel 1. Data Demografi Subyek Penelitian Berdasarkan Variabel Penelitian

		Kelompok		<i>p</i>
		SAI	Tidak SAI	
Usia, rerata (simpang baku)		62,11(11,20)	57,84(8,93)	0,145
Jumlah leukosit, rerata (simpang baku)		11015,36(7591,21)	11432,43(7897,58)	0,462
Jenis kelamin, n	Laki-laki	44	37	0,132
	Wanita	30	14	
Derajat keparahan klinis, n	Ringan	22	23	0,079
	Sedang	52	28	
DM, n	Tidak DM	46	31	0,876
	DM	28	20	
Disfagia, n	Disfagia	47	13	0,000
	Tidak disfagia	27	38	
Lokasi infark, n	Basal ganglia	47	13	0,02
	Bukan basal ganglia	27	9	
Fibrilasi atrial, n	Fibrilasi atrial	5	1	0,399
	Bukan fibrilasi atrial	69	50	
Gagal jantung kongestif, n	Gagal jantung kongestif	29	6	0,001
	Tidak gagal jantung kongestif	45	45	
Foto toraks, n	Normal	35	46	0,000
	Abnormal	39	5	

Tabel 2. Hasil analisis bivariat

		SAI				Total	<i>p</i>	RR	IK 95%	
		SAI		Tidak SAI					Min	Maks
		n	%	n	%					
Usia	<70	54	54,54	45	45,45	99(100%)	0,04	0,71	0,54	0,94
	≥70	20	76,92	6	23,08	26(100%)				
Jenis Kelamin	Laki-laki	44	54,32	37	45,68	81(100%)	0,13	0,80	0,60	1,10
	Perempuan	30	68,18	14	31,82	44(100%)				
Derajat Keparahan Klinis	Ringan	22	48,90	23	51,10	45(100%)	0,08	0,75	0,54	1,06
	Sedang	52	65	28	35	80(100%)				
Status DM	Bukan DM	46	59,74	31	40,26	77(100%)	0,876	1,02	0,76	1,38
	DM	28	58,33	20	41,67	48(100%)				
Jumlah leukosit	<11000	46	57,76	38	45,23	84(100%)	0,876	1,02	0,76	1,38
	geq11000	28	68,29	13	31,71	41(100%)				
Status disfagia	Disfagia	47	78,33	13	21,67	60(100%)	0,00	1,89	1,37	2,59
	Tidak disfagia	27	41,54	38	58,46	65(100%)				
Lokasi Infark	Basal Ganglia	47	52,81	42	47,19	89(100%)	0,02	0,70	0,54	0,92
	Bukan basal ganglia	27	75	9	25	36 (100%)				
Gambaran Rontgen toraks	Normal	35	43,21	46	56,79	81(100%)	0,00	0,49	0,37	0,64
	Abnormal	39	88,63	5	11,37	44(100%)				
Status fibrilasi atrial	Fibrilasi atrial	5	83,33	1	16,67	6(100%)	0,40	1,44	0,97	2,12
	Bukan fibrilasi atrial	69	57,98	50	42,02	119(100%)				
Status gagal jantung kongestif	Gagal jantung kongestif	29	82,86	6	17,14	35(100%)	0,001	1,66	1,28	2,14
	Bukan gagal jantung kongestif	45	50	45	50	90(100%)				
Total		74		51		125				

Tabel 3. Hasil Analisis Multivariat Regresi Logistik

Variabel	Koefisien	<i>p</i>	RR (IK 95%)
Jenis kelamin	0,92	0,049	2,5 (0,98-6,41)
Disfagia	-1,5	0,001	0,22 (0,09-0,56)
Toraks	1,5	0,005	4,84 (1,53-15,34)
Gagal jantung kongestif	-1,4	0,015	0,26 (0,08-0,81)
Konstanta	-1,13	0,11	0,32

dengan pneumonia memiliki kadar leukosit lebih tinggi daripada non pneumonia. Persisten leukositosis ($> 11.000 \mu\text{L}$) merupakan petanda untuk terjadinya keluaran klinis yang jelek pada penderita stroke iskemik akut.¹⁵

Diabetes mellitus merupakan faktor resiko terjadinya infeksi pada stroke iskemik akut. Pada penelitian ini tidak terdapat hubungan antara status diabetes mellitus dengan terjadinya SAI. Diabetes mellitus, terjadinya hiperglikemia mengakibatkan proses keluaran klinis yang jelek. Hiperglikemia pada pasien DM mengakibatkan akumulasi laktat, asidosis di otak dan mengakibatkan kerusakan sel endothel di otak serta kerusakan autoregulasi di otak. Kondisi hiperglikemia kronis mengakibatkan stimulasi inflamasi melalui nuclar faktor kappa sel beta pankreas.¹⁶

Disfagia merupakan faktor penting dalam proses terjadinya SAI. Pada penelitian didapatkan hasil yang sangat signifikan. Pneumonia dilaporkan pada 7-22% pasien stroke, dimana disfagia dan aspirasi merupakan faktor yang paling berperan. Faktor lain yang juga berperan selain disfagi antara lain kesadaran penderita yang menurun. Proporsi pasien yang mengalami infeksi lebih tinggi pada pasien dengan derajat keparahan yang tinggi.^{17,3} Disfagia merupakan faktor resiko yang sangat penting terjadinya aspirasi pneumonia. Banyak penderita stroke mengalami gangguan menelan yang menyebabkan terjadinya aspirasi dari makanan selama tidur dimana secara teori berkaitan dengan abnormalitas transmisi dopamine dan penurunan substansi P. Hal ini sejalan dengan penelitian Yeh et al dimana pasien dengan disfagia merupakan salah satu faktor resiko mayor terjadinya pneumonia.⁴

Infark non lakunar pada basal ganglia merupakan faktor resiko utama terjadinya SAI.⁴ Pada penelitian ini ditemukan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara lokasi infark dengan terjadinya SAI. Hal ini sejalan dengan penelitian Walter dan kawan-kawan dimana infark pada basal ganglia non lakunar berhubungan dengan terjadinya pneumonia pada penderita stroke iskemik akut.⁴ SAI dapat terjadi karena adanya predisposisi kondisi pasien yang buruk saat masuk rumah sakit, infark sirkulasi anterior total dan infark ganglia basalis non lakunar.⁴

Pneumonia dan infeksi saluran kemih merupakan infeksi yang terbanyak pada pasien stroke iskemik akut. Pada penelitian ini didapatkan 20% subyek penelitian mengalami pneumonia, 6,4% mengalami infeksi saluran kemih. Studi lain yang lebih spesifik menyebutkan bahwa angka kejadian infeksi saluran nafas paska stroke adalah 1 – 33% sedangkan angka kejadian infeksi salu-

an kemih 2 – 27%. Variasi rentang angka kejadian ini disebabkan oleh perbedaan setting studi. Kejadian SAI akan lebih sering dijumpai pada pasien yang menjalani perawatan di ruang perawatan intensif. Abnormalitas pada foto toraks berhubungan dengan terjadinya SAI terutama pneumonia. Hal ini sejalan dengan penelitian Hilker et al dimana gambaran abnormalitas pada foto toraks berhubungan dengan terjadinya pneumonia dan meningkatkan mortalitas di rumah sakit sebesar 26,9%.⁴

Fibrilasi atrial dan gagal jantung kongestif merupakan faktor resiko dan bisa menjadi faktor komorbid terjadinya SAI. Pada penelitian ini fibrilasi atrial tidak berhubungan dengan terjadinya SAI namun gagal jantung kongestif berhubungan signifikan dengan terjadinya SAI. Berdasarkan penelitian Weimer et al dan Hanchaiphilbookkul et al, fibrilasi atrial merupakan faktor resiko utama terjadinya pneumonia. Penelitian Wilson menunjukkan gagal jantung kongestif berhubungan dengan terjadinya pneumonia pada pasien stroke iskemik dan meningkatkan mortalitas sebesar 20%.^{4:18}

Setelah dilakukan analisis bivariat, dilanjutkan dengan analisis multivariate regresi logistic masing-masing variabel yang nilai $p < 0,25$ ¹⁹. Dari faktor-faktor prognostik terjadinya SAI, variabel yang dapat dimasukkan analisis regresi logistic adalah usia, jenis kelamin, derajat keparahan klinis yang diukur dengan skala NIHSS, jumlah leukosit, disfagia, lokasi infark, gambaran foto toraks dan congestive heart failure (gagal jantung kongestif). Dari analisis multivariate regresi logistic didapatkan jenis kelamin, disfagia, gambaran foto toraks dan gagal jantung kongestif berperangaruh terhadap prognostic terjadinya SAI dan persamaan yang diperoleh menjadi predictor terjadinya SAI. Secara statistic, persamaan tersebut mempunyai kalibrasi dan diskriminasi yang kurang baik dan nilai AUC yang rendah (13,2%). Pada penelitian ini didapatkan bahwa penderita stroke iskemik akut dengan jenis kelamin laki-laki, ada disfagia, terdapat abnormalitas pada foto toraks dan ada gagal jantung kongestif mempunyai probabilitas terjadinya SAI sebesar 16,6%.

Kelemahan dari penelitian ini adalah bersifat retrospektif dan sampelnya hanya sedikit. Untuk kedepannya diperlukan penelitian lebih lanjut yang bersifat kohort prospektif dengan sampel yang lebih besar.

Daftar Pustaka

1. Go A, Mozaffarian D, Roger V, Benjamin E, Berry J, Borden W, et al. Heart disease and stroke sta-

- tistics. update: a report from the American Heart Association Circulation. 2013;127(1):e6–e245.
2. Depkes RI. Menkes Lakukan Soft Opening Rumah Sakit Pusat Otak Nasional. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2013; Available from: www.depkes.go.id.
 3. Chamorro A, Amaro S, Vargas M, Obach V, Cervera A, Gomez-Choco M, et al. Catecholamines, infection, and death in acute ischemic stroke. *Journal of the neurological sciences*. 2007;252(1):29–35.
 4. Price C. Stroke-Associated Infection and the Stroke-Induced Immunodepression Syndrome. *ACNR*. 2008;.
 5. Meisel C, Schwab JM, Prass K, Meisel A, Dirnagl U. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome. *Nature Reviews Neuroscience*. 2005;6(10):775–786.
 6. Friedant AJ, Gouse BM, Boehme AK, Siegler JE, Albright KC, Monlezun DJ, et al. A simple prediction score for developing a hospital-acquired infection after acute ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2015;24(3):680–686.
 7. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(2):517–584.
 8. Suryadipraja. Peran inflamasi pada patogenesis aterosklerosis, dalam naskah lengkap pertemuan ilmiah tahunan Ilmu Penyakit Dalam. *Bagian Ilmu Penyakit Dalam*. 2001;p. 2–8.
 9. Palomeras Soler E, Casado Ruiz V. Epidemiology and risk factors of cerebral ischemia and ischemic heart diseases: similarities and differences. *Current cardiology reviews*. 2010;6(3):138–149.
 10. Depkes RI. Riset Kesehatan Dasar. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2013;p. 91–94.
 11. Park SJ, Do Shin S, Ro YS, Song KJ, Oh J. Gender differences in emergency stroke care and hospital outcome in acute ischemic stroke: a multicenter observational study. *The American journal of emergency medicine*. 2013;31(1):178–184.
 12. Kisialiou A, Grella R, Carrizzo A, Pelone G, Bartolo M, Zucchella C, et al. Risk factors and acute ischemic stroke subtypes. *Journal of the neurological sciences*. 2014;339(1):41–46.
 13. Petrea RE, Beiser AS, Seshadri S, Kelly-Hayes M, Kase CS, Wolf PA. Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham heart study. *Stroke*. 2009;40(4):1032–1037.
 14. Sandra M, Rundek T, Demarin V. Gender differences in stroke. *Periodicum biologorum*. 2012;114(3):267–268.
 15. Wang Z, Li J, Wang C, Yao X, Zhao X, Wang Y, et al. Gender differences in 1-year clinical characteristics and outcomes after stroke: results from the China National Stroke Registry. *PLoS One*. 2013;8(2):e56459.
 16. Amelia K Boehme MJLMAGJESKCATMBSMS Andre D Kumar. Persisten Leukcytosis-Is this a Persisten Problem for patient with acute ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular diseases*. 2014;.
 17. Bruno A, Liebeskind D, Hao Q, Raychev R, Investigators US, et al. Diabetes mellitus, acute hyperglycemia, and ischemic stroke. *Current treatment options in neurology*. 2010;12(6):492–503.
 18. Yousef Hannawi JISEMB Bashar Hannawi Chethan P Venkatasubba Rao. Stroke Associated pneumonia, mayor advance nsd ostaces. *Cerebrovasc*. 2013;p. 430–443.
 19. Wilson RD. Mortality and cost of pneumonia after stroke for different risk groups. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2012;21(1):61–67.

Profil Penegakan Diagnosis dan Stadium Penyakit Pasien Meningitis Tuberkulosis yang Dirawat di Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang

Herpan Syafii Harahap¹, Badrul Munir²

Abstrak

Latar belakang: Tuberkulosis saat ini masih merupakan masalah kesehatan global. Meningitis tuberkulosis merupakan bentuk tuberkulosis di sistem saraf pusat yang paling sering ditemukan. Saat ini masih belum ada data mengenai angka kejadian penyakit ini di Kota Malang. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil penegakan diagnosis dan stadium penyakit pasien meningitis tuberkulosis yang dirawat di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar (RSSA) Malang.

Metode: Penelitian ini menggunakan rancangan potong lintang, dikerjakan selama bulan November-Desember 2014. Data diperoleh dari rekam medis pasien meningitis tuberkulosis yang dirawat di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar (RSSA) Malang selama periode November 2013-Oktober 2014. Dilakukan penentuan klasifikasi diagnosis meningitis tuberkulosis menurut hasil konsensus *The international tuberculous meningitis workshop* dan penentuan klasifikasi stadium penyakit menurut *British Medical Research Council* (BMRC).

Hasil: Jumlah subyek dalam penelitian ini 27 orang, dengan rician untuk subyek laki-laki dan perempuan masing-masing sebanyak 15 orang (55,56%) dan 12 orang (44,44%). Proporsi subyek dengan klasifikasi diagnosis *possible* dan *probable* masing-masing sebesar 70,37% dan 29,63%, dengan stadium penyakit I, II, dan III masing-masing sebesar 3,70%, 70,37%, dan 25,93%, dan dengan koinfeksi HIV sebesar 25,93%. Uji Kolmogorov-Smirnov terhadap menunjukkan tidak ada perbedaan proporsi stadium penyakit yang bermakna antara subyek laki-laki dan perempuan ($p=0,516$). Uji *Chi-Square* menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna dalam hal klasifikasi penyakit ($p=0,215$) dan keberadaan koinfeksi HIV ($p=0,298$) antara subyek penelitian laki-laki dan perempuan. Kesimpulan: Subyek penelitian dengan klasifikasi diagnosis *probable* dan stadium penyakit III memiliki proporsi yang paling besar. Tidak terdapat perbedaan klasifikasi diagnosis, stadium penyakit, dan keberadaan koinfeksi HIV berdasarkan jenis kelamin.

Katakunci

meningitis tuberkulosis, klasifikasi diagnosis, stadium penyakit

¹Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

²Laboratorium Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

*e-mail: herpanharahap@yahoo.co.id

1. Pendahuluan

Tuberkulosis saat ini masih merupakan masalah kesehatan global yang utama. Pada tahun 2012, diperkirakan sebanyak 8,6 juta penduduk di dunia menderita tuberkulosis dan 1,3 juta diantaranya meninggal akibat penyakit tersebut. Mayoritas kasus tuberkulosis ditemukan di Asia Tenggara (29%) dan Benua Afrika (27%). Diperkirakan sebanyak 1,1 juta diantaranya merupakan pasien HIV dan 75% kasus ditemukan di Benua Afrika. Indonesia masih menjadi salah satu dari 5 negara dengan insiden tuberkulosis tertinggi, yaitu sebesar 0,4-0,5 juta kasus.¹

Diperkirakan sebanyak 2 juta penduduk mengalami infeksi tuberkulosis yang laten, sehingga berperan sebagai reservoir *Mycobacterium tuberculosis*. Insiden tuberkulosis ekstrapulmoner berhubungan erat dengan

prevalensi infeksi tuberkulosis.² Tuberkulosis di sistem saraf pusat ditemukan pada 10% dari seluruh kasus tuberkulosis.³ Meningitis tuberkulosis merupakan bentuk tuberkulosis di sistem saraf pusat yang paling sering ditemukan. Data yang ada mengenai angka kejadian meningitis tuberkulosis di Indonesia masih beragam di antara berbagai daerah dan saat ini masih belum ada data mengenai angka kejadian penyakit ini di Kota Malang.

Diagnosis meningitis tuberkulosis saat ini masih menjadi masalah utama. Hal ini disebabkan karena perjalanan penyakit dan gejala klinis meningitis tuberkulosis yang sangat bervariasi. Pemeriksaan penunjang untuk membantu penegakan diagnosis tuberkulosis seperti pemeriksaan dengan pewarnaan Ziehl-Nielsen dan kultur bakteri penyebab dari cairan serebrospinal seringkali memberikan hasil yang kurang memuaskan.⁴ Tes diagnostik yang cepat, sensitif, dan murah sampai saat ini juga masih belum tersedia.⁵

Workshop meningitis tuberkulosis internasional yang diselenggarakan di Cape Town, Afrika Selatan pada bulan Mei 2009 berhasil menyusun kriteria diagnosis meningitis tuberkulosis yang terstandarisasi. Kriteria diagnosis tersebut praktis dan sangat berguna dalam menegakkan diagnosis meningitis tuberkulosis. Diagnosis meningitis tuberkulosis tersebut mencakup bukti klinis yang didukung oleh temuan klinis, hasil pemeriksaan laboratorium, dan hasil pemeriksaan radiologik. Skor yang didapatkan dapat mengklasifikasikan diagnosis meningitis tuberkulosis menjadi *possible*, *probable*, atau *definitive*.⁵

Stadium meningitis tuberkulosis pada saat awal pasien datang ke rumah sakit merupakan faktor penting penentu keluaran klinis pasien. *The British Medical Research Council* (BMRC) telah membagi derajat beratnya meningitis tuberkulosis menjadi 3 stadium, yaitu stadium I, II, dan III. Pasien masuk dalam stadium I jika saat awal datang dalam keadaan sadar penuh dan menunjukkan gejala yang tidak spesifik. Pasien masuk dalam stadium II jika saat awal datang letargi atau didapatkan defisit saraf kranial. Pasien masuk dalam stadium III jika saat awal datang stupor-koma dan mengalami paresis/paralisis yang jelas. Stadium penyakit tersebut menentukan mortalitas pasien. Pada pasien tanpa koinfeksi HIV, stadium I memiliki mortalitas 20%, stadium II memiliki mortalitas 30%, dan stadium III memiliki mortalitas 55%.⁶ Pada pasien dengan koinfeksi HIV, stadium I memiliki mortalitas 40%, stadium II memiliki mortalitas 52%, dan stadium III memiliki mortalitas 75%.⁷ Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil penegakan diagnosis dan stadium penyakit pasien meningitis tuberkulosis yang dirawat di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar (RSSA) Malang.

2. Metode

2.1 Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian deskriptif *cross sectional*. Data diperoleh dari rekam medis pasien meningitis tuberkulosis yang dirawat di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar (RSSA) Malang dalam periode 1 tahun, yaitu periode November 2013 - Oktober 2014. Dilakukan penghitungan skor untuk menegakkan diagnosis meningitis tuberkulosis berdasarkan kriteria diagnosis yang berhasil disusun dalam workshop meningitis tuberkulosis internasional yang diselenggarakan di Cape Town, Afrika Selatan pada bulan Mei 2009.⁵ Hasil penghitungan skor yang diperoleh digunakan untuk menentukan proporsi subyek dengan klasifikasi diagnosis meningitis tuberkulosis *possible*, *probable*, atau *definitive*. Manifestasi klinik yang tercantum dalam sistem skoring tersebut juga digunakan untuk menentukan proporsi subyek dengan klasifikasi stadium penyakit, yaitu stadium I, II, atau III, menurut *British Medical Research Council* (BMRC).⁶ Selain itu, data pasien yang diperoleh juga dikelompokkan menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok pasien meningitis tuberkulosis dengan koinfeksi HIV dan tanpa koinfeksi HIV. Penelitian dikerjakan-

an selama 2 bulan (November-Desember 2014) di RSSA Malang.

2.2 Subyek Penelitian

Penentuan subyek penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah total sampling, artinya semua pasien yang menurut data yang ada dirawat di RSSA Malang dengan diagnosis meningitis tuberkulosis selama periode November 2013 – Oktober 2014 dijadikan subyek penelitian dan diambil datanya di Bagian Rekam Medik RSSA Malang untuk keperluan penentuan skor diagnosis meningitis TB. Jumlah subyek dalam penelitian ini adalah 27 (n=27). Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Rumah Sakit Saiful Anwar Malang.

2.3 Penentuan Skor Meningitis Tuberkulosis

Data yang diambil dari rekam medis pasien meliputi manifestasi klinik, hasil pemeriksaan analisis cairan serebrospinal, hasil pemeriksaan *imaging* kepala (*CT scan* kepala dengan kontras), dan hasil pemeriksaan yang menunjang adanya infeksi tuberkulosis di tempat lain. Untuk menentukan skor meningitis tuberkulosis, minimal harus ada hasil pemeriksaan cairan serebrospinal atau hasil pemeriksaan CT scan dengan kontras. Penghitungan skor untuk menegakkan diagnosis meningitis tuberkulosis didasarkan pada kriteria diagnosis hasil workshop meningitis tuberkulosis internasional di Cape Town, Afrika Selatan.⁵ Skor total yang diperoleh digunakan untuk menentukan apakah pasien masuk dalam klasifikasi diagnosis *possible*, *probable*, atau *definitive* untuk meningitis tuberkulosis. Pasien masuk dalam diagnosis *possible* untuk meningitis tuberkulosis jika memiliki skor total 6-9 (jika tanpa *imaging* kepala) atau 6-11 (jika dengan *imaging* kepala). Pasien masuk dalam diagnosis *probable* untuk meningitis tuberkulosis jika memiliki skor total 10 atau lebih (jika tanpa *imaging* kepala) atau skor total 12 atau lebih (jika dengan *imaging* kepala). Pasien masuk dalam diagnosis *definitive* untuk meningitis tuberkulosis jika hasil pemeriksaan cairan serebrospinal didapatkan basil tahan asam atau kultur *Mycobacterium tuberculosis* yang positif, atau hasil pemeriksaan PCR untuk *Mycobacterium tuberculosis* positif.⁵

2.4 Penentuan Stadium Penyakit

Penentuan stadium penyakit dilakukan berdasarkan gambaran klinis pasien saat awal datang ke rumah sakit. Klasifikasi stadium penyakit yang digunakan adalah klasifikasi yang disusun oleh *British Medical Research Council* (BMRC), yang terdiri dari stadium I, II, dan III. Pasien masuk dalam stadium I jika pasien saat awal datang sadar penuh dan gejala tidak spesifik. Pasien masuk dalam stadium II jika saat awal datang letargi atau didapatkan defisit saraf kranial. Pasien masuk dalam stadium III jika saat awal datang stupor-koma dan mengalami paresis/paralisis yang jelas.⁶

2.5 Analisis Data

Data karakteristik subyek akan dipaparkan secara deskriptif. Proporsi stadium penyakit berdasarkan jenis kelamin dianalisis secara statistik dengan uji non-parametrik Kolmogorov-Smirnov. Proporsi klasifikasi diagnosis penyakit dan ada tidaknya koinfeksi HIV berdasarkan jenis kelamin dianalisis secara statistik dengan uji non-parametrik Chi-Square. Analisis statistik dikerjakan dengan menggunakan SPSS 17. Hasil uji bermakna jika nilai $p < 0,05$.

3. Hasil Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif yang ditujukan untuk mengetahui profil penegakan diagnosis dan stadium penyakit pasien meningitis tuberkulosis yang dirawat di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar (RSSA) Malang. Data diperoleh dari rekam medis pasien meningitis tuberkulosis yang dirawat di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar (RSSA) Malang dalam periode 1 tahun, yaitu periode November 2013 - Oktober 2014. Jumlah subyek dalam penelitian ini adalah 27 pasien ($n=27$). Karakteristik subyek penelitian disajikan dalam tabel 1. Dalam penelitian ini dilakukan analisis data dengan pendekatan statistik untuk mendeteksi adanya perbedaan yang bermakna pada beberapa parameter antara kelompok subyek penelitian laki-laki dan perempuan. Uji beda non-parametrik Kolmogorov-Smirnov dikerjakan untuk menilai adanya perbedaan proporsi yang bermakna pada stadium penyakit antara subyek penelitian laki-laki dan perempuan. Hasil uji beda tersebut menunjukkan tidak ada perbedaan proporsi stadium penyakit yang bermakna antara subyek laki-laki dan perempuan ($p=0,516$). Uji beda non-parametrik Chi-Square dikerjakan untuk menilai adanya perbedaan proporsi klasifikasi penyakit dan keberadaan koinfeksi HIV yang bermakna antara subyek laki-laki dan perempuan. Hasil uji beda tersebut menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna dalam hal klasifikasi penyakit ($p=0,215$) dan keberadaan koinfeksi HIV ($p=0,298$) antara subyek penelitian laki-laki dan perempuan.

4. Diskusi

Perjalanan penyakit dan gejala klinis meningitis tuberkulosis yang sangat bervariasi menyebabkan diagnosis meningitis tuberkulosis menjadi sulit.⁴ Dipihak lain, tes diagnostik yang cepat, sensitif, dan murah untuk penyakit tersebut sampai saat ini juga masih belum tersedia secara luas.⁵ dan hasil pemeriksaan penunjang yang tersedia, seperti pemeriksaan dengan pewarnaan Ziehl-Nielsen dan kultur bakteri penyebab dari cairan serebrospinal, seringkali kurang memuaskan.⁴ Dampak dari kedua hal tersebut, pemberian terapi meningitis tuberkulosis seringkali menjadi terlambat dan keluaran klinis penyakit tersebut menjadi jelek. Kriteria diagnosis untuk meningitis tuberkulosis hasil workshop meningitis tuberkulosis internasional di Cape Town, Afrika

Selatan pada bulan Mei 2009 diharapkan mampu memecah kesulitan dalam penegakan diagnosis meningitis tuberkulosis tersebut. Dengan mengaplikasikan kriteria diagnosis tersebut, klinisi dapat menegakkan diagnosis meningitis tuberkulosis secara cepat sehingga inisiasi pengobatan untuk meningitis tuberkulosis juga bisa diberikan sesegera mungkin dan hal tersebut diharapkan dapat memperbaiki keluaran klinis dari penyakit tersebut.

Penelitian ini mengaplikasikan kriteria diagnosis untuk meningitis tuberkulosis hasil workshop meningitis tuberkulosis internasional pada 27 pasien meningitis tuberkulosis yang dirawat di RSSA selama periode November 2013 - Oktober 2014. Hasil penelitian ini menunjukkan sebanyak 70,37% subyek penelitian masuk dalam klasifikasi diagnosis possible dan 29,63% subyek penelitian masuk dalam klasifikasi diagnosis probable untuk meningitis tuberkulosis. Tingginya subyek penelitian yang masuk dalam kriteria probable kemungkinan disebabkan karena 16 dari 19 subyek penelitian (84,21%) yang masuk dalam klasifikasi diagnosis possible tidak dilakukan pemeriksaan pungsi lumbal dan analisis cairan serebrospinal, baik karena terdapat kontraindikasi untuk dilakukan pungsi lumbal maupun karena pasien dan/atau keluarga pasien menolak untuk dilakukan tindakan pungsi lumbal. Jika pemeriksaan pungsi lumbal dikerjakan, kemungkinan nilai skor diagnosis menjadi lebih tinggi dan masuk dalam klasifikasi diagnosis probable untuk meningitis tuberkulosis. Untuk membuktikan hal tersebut, perlu dilakukan penelitian serupa, namun dengan disertai tindakan pungsi lumbal pada setiap pasien yang disuspek dengan meningitis tuberkulosis. Seperti yang telah disampaikan sebelumnya, penentuan skor diagnosis meningitis tuberkulosis bisa dikerjakan jika minimal ada hasil pemeriksaan cairan serebrospinal atau hasil pemeriksaan CT scan dengan kontras.⁵ Sehingga meskipun subyek dalam penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan cairan serebrospinal namun dilakukan pemeriksaan CT scan dengan kontras, penentuan skor diagnosis meningitis tuberkulosis tetap dapat dikerjakan.

Pada penelitian ini tidak didapatkan subyek penelitian masuk dalam klasifikasi diagnosis *definitive*. Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, klasifikasi diagnosis *definitive* untuk meningitis tuberkulosis membutuhkan hasil pemeriksaan cairan serebrospinal didapatkan basil tahan asam atau kultur *Mycobacterium tuberculosis* yang positif, atau hasil pemeriksaan PCR untuk *Mycobacterium tuberculosis* positif.⁵ Tidak terdapatnya subyek dengan klasifikasi diagnosis *definitive* untuk meningitis tuberkulosis kemungkinan disebabkan karena subyek penelitian yang tidak dilakukan pemeriksaan pungsi lumbal dan masuk dalam klasifikasi diagnosis probable yang sangat banyak dalam penelitian ini, yaitu 16 subyek penelitian (84,21%). Penyebab lain tidak terdapatnya subyek dengan klasifikasi diagnosis *definitive* tersebut yaitu pengambilan subyek untuk pemeriksaan dengan pewarnaan Ziehl-Nielsen dan kultur bakteri penyebab dari cairan serebrospinal pada pasien yang

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian.

Kategori	Laki-laki (n=15)	Perempuan (n=12)	Total (%)	p-value
Rerata usia (tahun)	34,93	32,25	-	
Klasifikasi Penyakit				
<i>Possible</i>	11	8	19(70,37)	p=0,215
<i>Probable</i>	4	4	8(29,63)	
<i>Definitive</i>	0	0	0(0)	
Stadium Penyakit				
Stadium I	0	1	1(3,70)	p=0,516
Stadium II	11	8	19(70,37)	
Stadium III	4	3	7(25,93)	
Koinfeksi dengan HIV				p=0,298
Ya	5	2	7(25,93)	
Tidak	10	10	20(74,07)	

dilakukan pemeriksaan pungsi lumbal hanya dilakukan satu kali. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Kennedy dan Fallon menunjukkan sensitivitas pemeriksaan pewarnaan Ziehl-Nielsen dan kultur cairan serebrospinal pada pasien meningitis tuberkulosis rendah, masing-masing 37% dan 52%.⁸ Sensitivitas hasil dari kedua pemeriksaan tersebut dapat ditingkatkan menjadi 87% dan 83% jika pengambilan subyek dilakukan sebanyak empat kali, jumlah subyek cairan serebrospinal yang diambil lebih banyak, dan subyek harus segera diperiksa maksimal 30 menit dari waktu pengambilan.⁹ Perlu dilakukan penelitian serupa dengan disertai tindakan pungsi lumbal pada seluruh pasien yang didagnosis meningitis tuberkulosis dan dengan memperhatikan beberapa faktor yang dapat meningkatkan sensitivitas pemeriksaan pewarnaan Ziehl-Nielsen dan kultur cairan serebrospinal seperti yang telah disebutkan diatas. Fasilitas pemeriksaan PCR untuk deteksi *Mycobacterium tuberculosis* di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang saat ini masih belum tersedia dan masih belum memungkinkan untuk dikerjakan. Dalam penelitian ini tidak terdapat perbedaan proporsi klasifikasi diagnosis meningitis tuberkulosis yang bermakna berdasarkan jenis kelamin ($p > 0,05$).

Stadium meningitis tuberkulosis pada saat awal pasien datang ke rumah sakit dan keberadaan koinfeksi HIV menentukan mortalitas pasien. *The British Medical Research Council* (BMRC) membagi stadium meningitis tuberkulosis menjadi tiga, yaitu stadium I, II, dan III. Pada pasien tanpa koinfeksi HIV, stadium I memiliki mortalitas 20%, stadium II memiliki mortalitas 30%, dan stadium III memiliki mortalitas 55%.⁶ Pada pasien dengan koinfeksi HIV, stadium I memiliki mortalitas 40%, stadium II memiliki mortalitas 52%, dan stadium III memiliki mortalitas 75%.⁷ Berdasarkan penentuan stadium penyakit tersebut, dalam penelitian ini didapatkan hasil sebanyak 1 subyek penelitian (3,70%) masuk dalam stadium I, 19 subyek penelitian (70,37%) masuk dalam stadium II, dan 7 subyek penelitian (25,93%) masuk dalam stadium III. Dalam penelitian ini juga didapatkan hasil sebanyak 7 subyek penelitian (25,93%) memiliki koinfeksi HIV, 4 subyek diantaranya masuk dalam stadium II dan 3 subyek lainnya masuk dalam stadium III. Ketiga subyek penelitian yang memiliki koinfeksi HIV tersebut meninggal selama dirawat di rumah sakit.

Hasil tersebut sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Torok et al., dimana makin tinggi stadium penyakit dan keberadaan koinfeksi HIV meningkatkan mortalitas pasien meningitis tuberkulosis.⁷ Dalam penelitian ini juga tidak terdapat perbedaan proporsi stadium penyakit dan keberadaan koinfeksi HIV yang bermakna berdasarkan jenis kelamin ($p > 0,05$).

5. Kesimpulan

Sebagian besar subyek penelitian dengan diagnosis meningitis tuberkulosis yang dirawat di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang masuk dalam klasifikasi diagnosis *probable*, namun dengan catatan 80% dari jumlah tersebut tidak dilakukan pemeriksaan pungsi lumbal. Tidak didapatkan subyek penelitian yang memenuhi klasifikasi diagnosis *definitive* untuk meningitis tuberkulosis. Sebagian besar subyek penelitian ini masuk dalam stadium II dan hampir sepertiga subyek masuk dalam stadium III menurut BMRC. Koinfeksi HIV pada subyek penelitian ini ditemukan sebanyak 7 orang, 3 diantaranya masuk dalam stadium III menurut BMRC dan meninggal selama dirawat di rumah sakit. Tidak terdapat perbedaan proporsi klasifikasi diagnosis, stadium penyakit, dan keberadaan koinfeksi HIV berdasarkan jenis kelamin.

Daftar Pustaka

1. WHO. Global tuberculosis report 2013 (WHO/HTM/TB/2013.11). Geneva (Switzerland): WHO. 2013;p. 6–11.
2. Brancusi F, Farrar J, Heemskerk D. Tuberculous meningitis in adults: a review of a decade of developments focusing on prognostic factors for outcome. *Future microbiology*. 2012;7(9):1101–1116.
3. Chatterjee S, et al. Brain tuberculomas, tubercular meningitis, and post-tubercular hydrocephalus in children. *Journal of pediatric neurosciences*. 2011;6(3):96.
4. Thwaites G, Chau T, Mai N, Drobniewski F, McAdam K, Farrar J. Tuberculous meningitis. *Jo-*

- urnal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2000;68(3):289–299.
5. Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, Török ME, Misra UK, Prasad K, et al. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *The Lancet infectious diseases*. 2010;10(11):803–812.
 6. Medical Research Council. Streptomycin treatment of tuberculous meningitis. 1948;p. 582–597.
 7. Torok ME, Yen NTB, Chau TTH, Mai NTH, Phu NH, Mai PP, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)–associated tuberculous meningitis. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52(11):1374–1383.
 8. Kennedy DH, Fallon RJ. Tuberculous meningitis. *Jama*. 1979;241(3):264–268.
 9. Thwaites GE, Chau TTH, Farrar JJ. Improving the bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis. *Journal of clinical microbiology*. 2004;42(1):378–379.

Hubungan Pengetahuan Ibu Mengenai Demam Berdarah Dengue dengan Tingkat Kepadatan Jentik di Kelurahan Monjok Timur Kota Mataram

Sakinah Marie Sanad, Dewi Suryani, Muthia Cenderadewi

Abstrak

Latar belakang: Indonesia merupakan salah satu negara dengan insidensi tertinggi Demam Berdarah Dengue yang mencapai 37,11 per 100.000 penduduk disertai *Case Fatality Rate* (CFR) 0,90 %. Kurangnya pengetahuan tentang etiologi, vektor, penularan dan tindakan preventif berkontribusi pada tingginya insidensi Demam Berdarah Dengue. Laju penularan dihubungkan dengan tingkat kepadatan jentik yang diwakili oleh nilai *Container Index* (CI). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui tingkat pengetahuan ibu mengenai Demam Berdarah Dengue, *Container Index*, dan hubungan antara kedua variabel ini.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian observasional menggunakan kuesioner dan survei jentik untuk menghitung CI. Sekitar 100 ibu rumah tangga yang tinggal di Monjok Timur menjadi partisipan penelitian. Data selanjutnya dianalisis menggunakan Uji Chi-Square.

Hasil: Sebanyak 65% ibu memiliki tingkat pengetahuan yang tinggi. Sebanyak 76% rumah memiliki nilai CI yang tinggi. Hasil analisis menggunakan Uji Chi-Square menunjukkan hubungan yang secara statistik signifikan antara tingkat pengetahuan ibu dengan CI ($p = 0,023$).

Kesimpulan: Terdapat hubungan antara tingkat pengetahuan ibu mengenai Demam Berdarah Dengue dengan *Container Index*.

Katakunci

dengue hemorrhagic fever, knowledge, larval indices

Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram

*e-mail: dewi.suryani@yahoo.co.id

1. Pendahuluan

Demam Berdarah Dengue (DBD) merupakan penyakit *arthropode borne* yang dalam beberapa dekade terakhir telah menjadi masalah kesehatan internasional. Menurut *World Health Organization* (WHO), pada tahun 2011, diperkirakan terdapat dua puluh lima juta hingga lima puluh juta jiwa yang terinfeksi DBD di seluruh dunia. WHO menyatakan bahwa 90% pasien yang menderita DBD adalah anak-anak yang berumur dibawah lima tahun dan sekitar 2,5% dari kasus infeksi DBD berakhir dengan kematian.¹

Dari lima benua yang ada di dunia, Asia dan Afrika menduduki peringkat pertama dan kedua dalam tingginya angka kesakitan DBD dari tahun 1950an hingga kini. Pada tahun 2009, Indonesia menjadi negara dengan jumlah kejadian DBD tertinggi di Asia Selatan dengan 156.062 jiwa.² Secara berturut-turut jumlah kasus DBD di Indonesia pada tahun 2010, 2011, dan 2012 adalah 65.725, 27.670, dan 90.245 kasus dengan jumlah kematian pada tahun 2012 sebanyak 816 orang (angka kesakitan= 37.110 per 100.000 penduduk dan *Case Fatality Rate* (CFR)= 0,90%).²

Di provinsi Nusa Tenggara Barat (NTB) angka kesakitan DBD per 100.000 penduduk pada tahun 2011,

2012, dan 2013 adalah 10,17; 21,67; dan 33,83. Dari data ini dapat dilihat bahwa terjadi peningkatan angka kesakitan DBD yang signifikan di provinsi NTB.² Hal serupa juga terjadi di Kota Mataram yang memiliki angka kesakitan DBD per 100.000 penduduk tertinggi jika dibandingkan dengan sepuluh kabupaten/kota yang terletak di provinsi NTB dengan angka 43,67 per pada tahun 2011, 123,58 pada tahun 2012, dan 124,37 pada tahun 2013.³

Peningkatan pada jumlah kasus juga dapat dilihat di kelurahan Monjok Timur yang juga memiliki jumlah kasus terbanyak jika dibandingkan dengan kelurahan lain yang berada dalam wilayah kerja Puskesmas Mataram dengan 11 kasus pada tahun 2012 dan 17 kasus pada tahun 2013.⁴ Hingga kini, belum ditemukan adanya pengobatan khusus untuk penyakit DBD sehingga pencegahan menjadi aspek penting dalam penanganan DBD.⁵ Metode pencegahan yang paling mudah dilakukan adalah dengan membasmi vektor yaitu nyamuk *Aedes aegypti*, terutama yang masih dalam bentuk larva. Sebelum melakukan pencegahan, harus diketahui terlebih dahulu mengenai distribusi, densitas populasi serta habitat mayor larva. Untuk mengetahui hal tersebut, dapat dilakukan survei jentik yang merupakan indikator kepadatan jentik.¹

Perbaiki pengetahuan dan pendidikan masyarakat

terhadap penyakit *arthropod borne* memiliki dampak yang besar terhadap pengontrolan penyakit.⁶ Selain pengetahuan, perilaku juga memiliki peranan penting dalam proses pencegahan suatu penyakit.⁷ Selain itu, dari penelitian mengenai penyakit *vector borne* lain didapatkan bahwa yang paling berperan dalam pencegahan terhadap penyakit dalam suatu rumah adalah orang tua, terutama ibu.⁸ Jika pengetahuan mengenai suatu penyakit yang memadai namun tidak disertai dengan perilaku yang sesuai untuk mencegah penyakit tersebut maka proses pencegahan tidak dapat terlaksana dan angka kesakitan akan penyakit tersebut dapat meningkat.⁷ Selain itu, hingga saat ini belum terdapat penelitian mengenai tingkat pengetahuan serta perilaku pencegahan masyarakat terutama ibu rumah tangga kelurahan Monjok Timur mengenai DBD. Oleh karena hal-hal yang telah dijelaskan sebelumnya, perlu dilakukan penelitian untuk mencari hubungan antara pengetahuan dan perilaku pencegahan terhadap DBD dengan tingkat kepadatan jentik pada ibu rumah tangga di Kelurahan Monjok Timur.

2. Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross-sectional* pada ibu yang tinggal di Kelurahan Monjok Timur, Kota Mataram pada bulan Agustus hingga September 2014. Pengambilan data dilakukan dengan wawancara terbimbing menggunakan kuesioner dan survei langsung pada tempat penampungan air untuk menilai tingkat kepadatan jentik. Pengambilan sampel dilakukan menggunakan teknik *simple random sampling* pada ibu yang memenuhi kriteria inklusi yakni ibu bersedia menjadi responden penelitian dan ibu memiliki tempat penampungan air sendiri serta kriteria eksklusi yakni ibu tidak berada di tempat saat penelitian berlangsung. Besar sampel dihitung menggunakan rumus *simple random sampling*, sehingga rumus yang digunakan adalah⁹:

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

Keterangan

- Zα: derivat baku alfa
- P : proporsi keadaan yang akan dicari
- Q : 1-P
- d : tingkat ketepatan absolut yang dikehendaki

Dengan demikian didapatkan sampel sebanyak 97, namun pada penelitian ini jumlah sampel dibulatkan menjadi 100 sampel. Tingkat kepadatan jentik diukur dengan cara survei ada tidaknya jentik pada kontainer berupa bak mandi, ember, vas bunga, bak WC, akuarium, kaleng bekas, ban bekas, dan botol bekas. Hasil ini kemudian dimasukkan ke dalam rumus *Container Index* (CI) dan Angka Bebas Jentik (ABJ). Sedangkan pengetahuan diukur menggunakan kuesioner yang mencakup mengenai vektor dan proses penularan, gejala, pengobatan, dan pencegahan penyakit DBD.

$$CI = \frac{\text{Jumlah container dengan jentik}}{\text{Jumlah container yang diperiksa}} \times 100\%$$

$$ABJ = \frac{\text{Jumlah rumah yang tidak ditemukan jentik}}{\text{Jumlah rumah yang diperiksa}} \times 100\%$$

Analisis bivariat yang digunakan adalah analisis Chi-Square untuk mengetahui hubungan pengetahuan ibu mengenai DBD dengan tingkat kepadatan jentik.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1 Karakteristik Responden

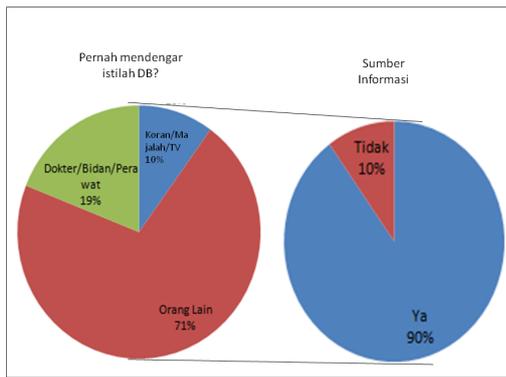
Tabel 1. Karakteristik Responden

Karakteristik	Persentase (N=100)
Usia 20-29	21
30-39	36
40-49	27
50-59	11
≥60	5
Pendidikan Tidak Sekolah	3
Tidak Tamat SD	7
Lulus SD atau Sederajat I	7
Lulus SMP atau Sederajat	10
Lulus SMA atau Sederajat	51
Lulus Perguruan Tinggi I	2
Pekerjaan Ibu Rumah Tangga	58
PNS	12
Karyawan Swasta	9
Wiraswasta	21
Penghasilan Keluarga Diatas UMR	93
Dibawah UMR	7
Jumlah anak 1	23
2	36
3	30
4	10
>4	1

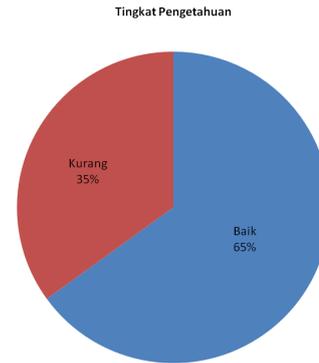
3.2 Informasi Mengenai DBD

Dari 100 responden didapatkan 93% pernah mendengar mengenai istilah demam berdarah sedangkan 7% lainnya belum pernah mendengar istilah demam berdarah. Mayoritas sumber informasi dari 93% responden yang pernah mendengar mengenai demam berdarah adalah orang lain termasuk orang tua, tetangga dan kerabat (71%), diikuti oleh dokter, bidan dan perawat (19%) serta koran, majalah, dan TV (10%).

Hasil ini cukup berbeda jika dibandingkan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Kusumawardani mengenai pengaruh penyuluhan terhadap pengetahuan ibu di Kota Semarang terhadap 54 responden, di mana sumber informasi mayoritas responden adalah koran, majalah dan TV (52%) dan dokter, perawat dan bidan (32%).¹⁰ Sedangkan dari penelitian lain yang dilakukan oleh Ahmed mengenai pengetahuan, sikap dan praktik pencegahan demam berdarah *dengue* di Maladewa terhadap 374 responden didapatkan mayoritas sumber informasi berasal dari media elektronik berupa TV sebesar 42%.¹¹ Hasil yang didapatkan pada penelitian ini mengindikasikan bahwa peran tenaga kesehatan



Gambar 1. Informasi Mengenai Istilah Demam Berdarah Dengue

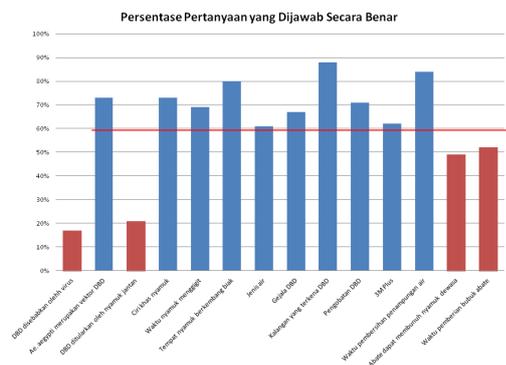


Gambar 3. Tingkat Pengetahuan Ibu

seperti dokter, bidan dan perawat perlu ditingkatkan dalam pemberian pendidikan kesehatan di masyarakat.

3.3 Tingkat Pengetahuan Mengenai DBD

3.3.1 Distribusi Jawaban Responden



Gambar 2. Persentase Pertanyaan yang Dijawab Secara Benar

Jika 60% populasi menjawab suatu pertanyaan dengan benar dinyatakan sebagai pengetahuan yang baik maka terdapat empat aspek yang dapat dikategorikan dengan pengetahuan yang buruk yaitu, pertanyaan mengenai waktu pemberian bubuk abate (52%), bubuk abate sebagai pemberantas jentik (49%), jenis kelamin vektor (21%) dan DBD sebagai infeksi virus yang hanya dijawab benar oleh 17% responden. Hal ini dapat menjadi hal yang perlu ditekankan dalam upaya promosi kesehatan DBD. Hasil ini serupa dengan hasil penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Ahmed di Maladewa mengenai pengetahuan, sikap dan praktik pencegahan demam berdarah *dengue*, yang mendapatkan pertanyaan yang paling banyak dijawab secara benar oleh ibu adalah mengenai tempat penampungan air sebagai tempat berkembang biak nyamuk (91,4%) dan pertanyaan mengenai bubuk abate sebagai pemberantas jentik nyamuk hanya dijawab benar oleh 29,9% responden.¹¹

3.3.2 Tingkat Pengetahuan Ibu

Dari keseluruhan aspek pengetahuan yang dinilai, pada penelitian ini didapatkan 65% ibu memiliki pengeta-

huan yang baik mengenai penyakit demam berdarah dengue sedangkan 35% lainnya memiliki pengetahuan yang kurang. Hasil ini lebih baik jika dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan di Maladewa mengenai pengetahuan, sikap dan praktik pencegahan demam berdarah dengue oleh Ahmed, didapatkan ibu dengan pengetahuan baik sebesar 55% responden dan ibu dengan pengetahuan kurang sebesar 45% responden.¹¹ Pada penelitian yang dilakukan di Kota Semarang oleh Kusumawardani mengenai pengaruh penyuluhan terhadap pengetahuan ibu yang menggunakan kuesioner yang sama dengan penelitian ini, didapatkan bahwa rerata responden hanya dapat menjawab tujuh pertanyaan dengan benar yang berarti mayoritas responden memiliki pengetahuan yang kurang mengenai demam berdarah dengue.¹⁰ Hasil tingkat pengetahuan yang cukup baik pada penelitian ini dapat berkaitan dengan tingkat pendidikan responden yang mayoritas adalah lulusan SMA dan sederajat.

3.3.3 Tingkat Kepadatan Jentik

1. Container Index (CI)

Dari pemeriksaan jentik yang dilakukan didapatkan 76 rumah memiliki CI yang kurang dari 5% yang berarti angka CI baik.1 Dari total 375 kontainer yang diperiksa terdapat 28 kontainer dengan jentik sehingga CI kelurahan Monjok Timur adalah 7,4% yang menandakan buruknya kontrol vektor demam berdarah dengue.

Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Arunachalam *et al* di Yogyakarta mengenai determinan eko-bio-sosial mengenai perkembangbiakan vektor dengue di daerah urban dan periurban didapatkan dari 5420 tempat penampungan air yang diperiksa, 10,7% tempat penampungan air memiliki jentik.¹² Penelitian lainnya di Thailand mengenai analisis daerah risiko tinggi demam berdarah dengue didapatkan 6,3% memiliki CI yang buruk dari 206 rumah yang diperiksa.¹³

Angka CI pada kelurahan Monjok Timur yang termasuk kategori buruk dapat mengindikasikan perlu dilakukannya penguatan dalam pelaksanaan program pencegahan demam berdarah dengue

yang dilaksanakan oleh pemerintah. Saat ini program pencegahan yang terdapat di masyarakat berupa penyelidikan epidemiologi yang diikuti dengan *fogging focus*, Pemberantasan Sarang Nyamuk (PSN), Pemeriksaan Jentik Berkala (PJB), abatisasi dan penyuluhan kesehatan.¹⁴

Dari evaluasi yang dilakukan oleh Riyanti terhadap program pencegahan penyakit demam berdarah dengue di wilayah kerja Puskesmas Kecamatan Duren Sawit Jakarta Timur, didapatkan bahwa PSN tidak rutin dilakukan setiap minggu, PJB yang dilakukan di beberapa wilayah secara tidak merata, penyuluhan kesehatan hanya fokus diberikan kepada Juru Pemantau Jentik (Jumantik) bukan kepada masyarakat luas.¹⁵

Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Pratama-wati, didapatkan bahwa salah satu faktor belum efektifnya pencegahan demam berdarah dengue di Indonesia adalah masih lemahnya sistem kewaspadaan dini. Peran jumantik sangat penting dalam sistem kewaspadaan dini demam berdarah dengue karena berfungsi untuk memantau keberadaan serta menghambat perkembangan awal dari vektor penular demam berdarah dengue.¹⁶

2. Angka Bebas Jentik (ABJ)

Angka bebas jentik yang didapatkan untuk kelurahan Monjok Timur adalah 76% sedangkan menurut Depkes RI batas minimal ABJ adalah 95%, sehingga ABJ kelurahan ini termasuk dalam kategori buruk. ABJ Kota Mataram pada tahun 2012 dan 2013 adalah 88,23% dan 88,83%. Angka ini lebih baik jika dibandingkan dengan ABJ di Kelurahan Monjok Timur walaupun masih dalam kategori buruk. Rendahnya ABJ pada Kelurahan Monjok Timur dapat menandakan tingginya transmisi penyakit DBD. Hal ini terlihat dari tingginya insidensi penyakit DBD di Kelurahan Monjok Timur dibandingkan dengan daerah lainnya di Kota Mataram.

Pada penelitian didapatkan bahwa dari 76% responden dengan CI baik, 54% diantaranya memiliki pengetahuan yang baik dan 22% memiliki pengetahuan yang kurang. Sedangkan dari 24% responden dengan CI yang buruk, 11% diantaranya memiliki pengetahuan yang baik dan 13% memiliki pengetahuan yang kurang. Hasil uji statistik menggunakan uji *Chi Square* adanya hubungan antara pengetahuan dengan kepadatan jentik yang diukur menggunakan CI, dengan probabilitas 0,023 ($<0,05$) dan χ^2 hitung = 5,099 $>$ χ^2 tabel = 3,841 (95% Confidence Interval = 1,15-1,32). Hasil ini dapat diinterpretasikan bahwa tingkat pengetahuan yang kurang dapat meningkatkan CI sebesar 5,099 kali dibandingkan dengan tingkat pengetahuan yang baik. Hasil ini sesuai dengan teori yang ada bahwa pengetahuan kesehatan akan berpengaruh perilaku dan perilaku kesehatan akan berpengaruh pada indikator kesehatan masyarakat.¹⁷ Hal serupa juga dijumpai pada penelitian yang

dilakukan oleh Arunachalam et al mengenai determinan eko-bio-sosial dari perkembangbiakan vektor demam berdarah dengue yang menyatakan bahwa pengetahuan yang baik mengenai demam berdarah dengue dan penyebarannya memiliki hubungan dengan rendahnya kepadatan jentik.¹²

Pada penelitian ini masih terdapat beberapa kelemahan yakni, ruang lingkup penelitian yang kecil dan aspek lain yang dapat mempengaruhi tingkat kepadatan jentik yang belum diteliti seperti, perilaku pencegahan terhadap demam berdarah dengue, sesuai dengan teori Green yang menyatakan bahwa perilaku memiliki pengaruh terhadap status kesehatan individu.¹⁸ Penelitian ini juga belum mencakup mengenai jenis tempat penampungan air yang diperiksa, sehingga jenis tempat penampungan air yang paling sering terdapat jentik tidak dapat diketahui.

4. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan, kesimpulan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Di Kelurahan Monjok Timur terdapat 65% ibu yang memiliki pengetahuan yang baik mengenai penyakit demam berdarah dengue dan 35% sisanya memiliki pengetahuan yang kurang mengenai penyakit demam berdarah dengue.
2. Terdapat 76% rumah di Kelurahan Monjok Timur yang memiliki CI yang baik dan 24% rumah lainnya memiliki CI yang buruk.
3. Angka bebas jentik di Kelurahan Monjok Timur adalah 76%.
4. Terdapat hubungan yang bermakna antara pengetahuan ibu mengenai demam berdarah dengue dengan tingkat kepadatan jentik di Kelurahan Monjok Timur.

5. Saran

Untuk penelitian selanjutnya perlu dilakukan penelitian mengenai demam berdarah dengue dengan variabel lain berupa perilaku yang secara teori memiliki hubungan secara langsung dengan status kesehatan masyarakat. Selain itu, pada aspek penghitungan tingkat kepadatan jentik perlu ditambahkan mengenai jenis tempat penampungan air yang diperiksa sehingga dapat diketahui jenis tempat penampungan air yang paling sering ditemukan jentik. Serta perlu dilakukan penelitian sejenis di daerah lain yang memiliki angka kesakitan DBD yang tinggi. Bagi penyedia program kesehatan diperlukan peningkatan intensitas pemberian pendidikan kesehatan mengenai demam berdarah dengue, terutama mengenai penyebab demam berdarah dengue, vektor demam berdarah dengue, dan abatisasi. Selain itu, diperlukan peningkatan keterlibatan petugas kesehatan dalam memberikan pendidikan kesehatan mengenai demam berdarah dengue kepada masyarakat.

Tabel 2. Tabulasi Silang Pengetahuan dengan *Container Index*

Pengetahuan	CI				Jumlah		X2 Hitung P Value
	Baik		Buruk		Histologis)		
	N	%	N	%	N	%	
Baik	54	54	11	11	65	65	0,023
Kurang	22	22	13	13	35	35	5,099
Jumlah	76	76	24	24	100	10	

Daftar Pustaka

- WHO. Prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever: comprehensive guidelines. Regional Office for South-East Asia, World Health Organization; 1999.
- KemkesRI. Profil Kesehatan Indonesia [Internet]. Depkes RI. 2013; Available from: <http://www.depkes.go.id/>.
- DikesNTB. Profil Dinas Kesehatan Provinsi Nusa Tenggara Barat. Dinas Kesehatan Propinsi NTB. 2013;.
- Mataram P. Laporan Tahunan Puskesmas Mataram. Mataram: Puskesmas Mataram. 2014;.
- Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;496(7446):504–507.
- Iriemenam N, Dosunmu A, Oyibo W, Fagbenro-Beyioku A. Knowledge, attitude, perception of malaria and evaluation of malaria parasitaemia among pregnant women attending antenatal care clinic in metropolitan Lagos, Nigeria. *Journal of vector borne diseases*. 2011;48(1):12.
- Notoatmodjo S. Ilmu perilaku kesehatan. Jakarta: Rineka Cipta. 2010;27.
- Mitsuda H M. School Based Malaria Intervention in East Lombok. Bukkyo Univ. 2013;.
- Ismael S, Sastroasmoro S. Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis 4th ed. Sagung Seto. 2011;.
- Kusumawardani E, Arkhaesi N, Hardian H. Pengaruh Penyuluhan Kesehatan Terhadap Tingkat Pengetahuan, Sikap dan Praktik Ibu Dalam Pencegahan Demam Berdarah Dengue Pada Anak. Fakultas Kedokteran; 2012.
- Ahmed N, Taneepanichskul S. Knowledge, attitude and practices of dengue fever prevention among people in Males, Maldives. *J Health Res*. 2008;22:33–37.
- Arunachalam N, Tana S, Espino F, Kittayapong P, Abeyewickrem W, Wai KT, et al. Eco-bio-social determinants of dengue vector breeding: a multicountry study in urban and periurban Asia. *Bulletin of the World Health Organization*. 2010;88(3):173–184.
- Wongbutdee J, Saengnil W, Chikoolvatana A. Aedes Aegypti Larval Survey Vector and Analysis Risk Area for Dengue Hemorrhagic Fever. *International Journal of Geoinformatics*. 2009;5(1).
- Depkes R. Pencegahan dan Pemberantasan Demam Berdarah Dengue di Indonesia. Ditjen PP & PL Jakarta. 2005;.
- Riyanti E. Evaluasi pelaksanaan program P2DBD di Wilayah Kerja Puskesmas Kecamatan Duren Sawit Jakarta Timur tahun 2007. Universitas Indonesia. 2008; Available from: <http://lib.ui.ac.id/detail.jsp?id=125810&lokasi=lokal#horizontalTab1>.
- Pratamawati DA. Peran Juru Pantau Jentik dalam Sistem Kewaspadaan Dini Demam Berdarah Dengue di Indonesia. *Kesmas: Jurnal Kesehatan Masyarakat Nasional*. 2012;6(6).
- Notoatmodjo S. Promosi kesehatan dan ilmu perilaku. Jakarta: Rineka Cipta; 2007.
- Notoatmodjo S. Ilmu kesehatan masyarakat: Prinsip-prinsip dasar. Rineka Cipta; 2003.

Hubungan Tingkat Pengetahuan Ibu dengan Angka Kejadian Kecacingan pada Murid Sekolah Dasar

Dede Taruna Kreisna Murti, Rika Hastuti Setyorini, Eva Triani

Abstrak

Latar belakang: Infeksi kecacingan merupakan penyakit yang paling sering diderita anak sekolah dasar. Dampak infeksi kecacingan ini adalah menurunnya kemampuan kognitif dan prestasi anak. Tingkat pengetahuan ibu yang rendah merupakan penyebab utama tingginya angka infeksi kecacingan melalui pola asuh hidup bersih dan sehat yang buruk. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara tingkat pengetahuan ibu tentang kecacingan (infeksi *Soil Transmitted Helminths*) dengan angka kejadian infeksi *Soil Transmitted Helminths* pada murid SD Negeri 3 Bajur, Kecamatan Labuapi, Kabupaten Lombok Barat.

Metode: Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian analitik observasional dengan pendekatan cross sectional. Subjek penelitian adalah 165 murid kelas II VI SD Negeri 3 Bajur Kecamatan Labuapi Kabupaten Lombok Barat tahun ajaran 2014-2015. Pengambilan data dilakukan dengan pengisian kuesioner dan pemeriksaan mikroskopik feses. Analisis data dilakukan dengan menggunakan uji hipotesis chi-square.

Hasil: Angka kejadian kecacingan pada murid SD Negeri 3 Bajur mencapai 24,2%. Tingkat pengetahuan responden (ibu) tentang kecacingan terbagi menjadi baik (B) 16,4%, cukup baik (CB) 60,6%, dan kurang (K) 23%.

Kesimpulan: Terdapat hubungan yang bermakna antara tingkat pengetahuan ibu tentang kecacingan (infeksi *Soil Transmitted Helminths*) dengan angka kejadian infeksi *Soil Transmitted Helminths* pada murid SD Negeri 3 Bajur Kecamatan Labuapi Kabupaten Lombok Barat ($p=0,000$; $p_j 0,05$).

Katakunci

tingkat pengetahuan, ibu, infeksi *Soil Transmitted Helminths*, angka kejadian infeksi *Soil Transmitted Helminths*

Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

*e-mail: rikahastutisetiyorini1984@gmail.com

1. Pendahuluan

Anak sekolah merupakan aset atau modal utama pembangunan di masa depan yang perlu dijaga, ditingkatkan, dan dilindungi kesehatannya. Jika hal ini tidak menjadi perhatian semua pihak, maka pembangunan bangsa ini pun kelak akan mengalami hambatan.¹ Masa anak merupakan masa pembentukan karakter, dimana anak akan melakukan identifikasi terhadap proses yang dilihatnya dan menerapkannya pada perilaku sehari-hari. Menurut Moehji, pada permulaan usia 6 tahun saat anak mulai masuk sekolah, merupakan saat dimana anak mulai masuk ke dunia dan lingkungan baru. Pada masa inilah anak sangat rentan untuk terpapar berbagai masalah, terutama masalah kesehatan yang merupakan masalah tersering yang dialami anak.² Infeksi kecacingan merupakan masalah kesehatan yang paling sering diderita oleh anak dan patut untuk mendapat perhatian.³ Data Depkes RI tahun 2005 menunjukkan bahwa 40-60% penyakit yang diderita anak adalah infeksi kecacingan.⁴

Kecacingan menurut WHO (2011) adalah suatu penyakit yang ditimbulkan oleh berbagai cacing yang ber-

ada di rongga usus yang akhirnya menyebabkan terjadinya infeksi dalam tubuh manusia. Kecacingan ini umumnya ditemukan di daerah tropis dan subtropis dan beriklim basah dimana *hygiene* dan sanitasinya buruk.⁵ Di seluruh dunia diperkirakan masih ditemukan sebanyak 300 juta kasus penyakit kecacingan, baik infeksi tunggal maupun infeksi campuran lebih dari satu jenis cacing, khususnya yang tergolong sebagai *Soil Transmitted Helminths* diantaranya adalah *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* dan cacing tambang.⁴

Berdasarkan hasil survei Sub Direktorat Diare Departemen Kesehatan RI pada 40 sekolah dasar di 10 provinsi tahun 2002 dan 2003, menunjukkan prevalensi tingkat kecacingan berkisar antara 2,2%- 96,3%.⁶ Sedangkan pada akhir tahun 2010 diperkirakan lebih dari 60% anak-anak di Indonesia menderita suatu infeksi kecacingan.⁷ Sedangkan di Kabupaten Lombok Barat sendiri, berdasarkan hasil survei Depkes pada tahun 2011, menunjukkan bahwa prevalensi kecacingan di Kabupaten Lombok Barat mencapai angka 29,47%. Angka ini termasuk tinggi dan menempati peringkat ke-5 dari hasil survei yang telah dilakukan pada beberapa kabupa-

ten di Indonesia.⁸ Menurut WHO (2001), diperkirakan 800 juta - 1 milyar penduduk terinfeksi *Ascaris*, 700-900 juta terinfeksi cacing tambang, 500 juta terinfeksi *Trichuris*.⁹ Kondisi *hygiene* dan sanitasi yang buruk dapat memberikan banyak peluang bagi timbulnya berbagai penyakit infeksi, terutama infeksi kecacingan ini.¹⁰

Penyakit kecacingan yang diakibatkan oleh infeksi Soil Transmitted Helminths dapat mengakibatkan menurunnya kondisi kesehatan, gizi, kecerdasan dan produktivitas penderita sehingga secara ekonomi banyak menyebabkan kerugian, karena adanya kehilangan karbohidrat dan protein serta kehilangan darah yang pada akhirnya dapat menurunkan kualitas sumber daya manusia.¹¹ Penyakit kecacingan (infeksi STH) ini masih tergolong sebagai penyakit yang kurang diperhatikan (*neglected disease*), sehingga dikategorikan sebagai *silent disease*.^{11;12} Spesies cacing yang termasuk dalam kelompok *Soil Transmitted Helminths* yang masih menjadi masalah kesehatan, yaitu *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, dan cacing tambang (*Necator americanus* dan *Ancylostoma sp.*).¹

Anak sekolah dikatakan sebagai salah satu penderita penyakit kecacingan yang prevalensi dan insidensinya tinggi, dikarenakan usia anak sekolah memiliki banyak faktor resiko terinfeksi penyakit kecacingan, terutama faktor pengetahuan ibu yang kurang mengenai infeksi *Soil Transmitted Helminths*.^{4;7} Rendahnya pengetahuan ibu akan berdampak pada buruknya pola asuh ibu terhadap anak terutama pola asuh yang dapat menghindarkan sang anak dari infeksi kecacingan.⁷

Berdasarkan Data Profil Kesehatan NTB (2012) menunjukkan bahwa angka melek huruf NTB lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan dengan perempuan. Begitu pula yang terjadi di daerah Kabupaten Lombok Barat yang angka melek hurufnya lebih tinggi pada laki-laki daripada perempuan, terlihat dari jumlah perempuan yang belum atau tidak pernah sekolah yang mencapai angka 25,25%, dan ini merupakan jumlah tertinggi dari status pendidikan ibu atau perempuan terakhir jika dibandingkan dengan status pendidikan terakhir lainnya.¹³ Ini mengindikasikan bahwa tingkat pendidikan ibu di Kabupaten Lombok Barat masih tergolong rendah, sehingga akan berpengaruh terhadap tingkat pengetahuan ibu tentang kecacingan.

Meskipun pada penelitian sebelumnya tidak didapatkan hubungan antara tingkat pengetahuan ibu dengan infeksi kecacingan, tetapi masalah tingkat pengetahuan ibu yang dihubungkan dengan infeksi kecacingan ini merupakan masalah yang menarik untuk diteliti. Hal ini karena tingkat pendidikan ibu di Kabupaten Lombok Barat masih tergolong rendah sehingga akan mempengaruhi pengetahuan ibu tentang infeksi Soil Transmitted Helminths. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai hubungan tingkat pengetahuan ibu tentang kecacingan (infeksi Soil Transmitted Helminths) dengan angka kejadian infeksi Soil Transmitted Helminths pada murid SD Negeri 3 Bajur Kecamatan Labuapi Kabupaten Lombok Barat. Dengan dilaksanakannya penelitian ini diharapkan dapat diperoleh suatu

gambaran mengenai distribusi infeksi Soil Transmitted Helminths pada murid SD Negeri 3 Bajur. Selain itu, informasi yang didapatkan dari hasil penelitian dapat dikaitkan dengan upaya pencegahan dan pemberantasan infeksi kecacingan (infeksi Soil Transmitted Helminths) di Kabupaten Lombok Barat dan juga Provinsi NTB.

2. Metode Penelitian

Penelitian ini bersifat *analitik observasional* dengan pendekatan secara *cross sectional* untuk mengetahui hubungan antara tingkat pengetahuan ibu tentang kecacingan (infeksi *Soil Transmitted Helminths*) dengan angka kejadian infeksi *Soil Transmitted Helminths* pada murid SD Negeri 3 Bajur Kecamatan Labuapi Kabupaten Lombok Barat. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Desember 2014.

Populasi penelitian adalah murid SD Negeri 3 Bajur kelas I sampai kelas VI dengan populasi terjangkau murid SD Negeri 3 Bajur kelas III – VI. Populasi tersebut diseleksi dengan menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi sehingga didapatkan jumlah sampel penelitian sebanyak 150 orang.

Teknik pengambilan sampel menggunakan *purposive sampling*. Kriteria inklusi dari penelitian ini adalah ibu-ibu yang anaknya bersekolah atau menjadi murid di SD Negeri 3 Bajur Kecamatan Labuapi Kabupaten Lombok Barat kelas III, IV, V, dan VI, murid SD Negeri 3 Bajur yang mengembalikan kertas *informed consent* yang berisi identitas dan keterangan orang tuanya, murid yang memberikan sampel fekesnya secara benar dan diyakini miliknya sendiri, murid-murid yang belum ataupun sudah mengetahui dirinya terkena infeksi STH, murid-murid yang ditemukan atau tidak ditemukan telur cacing dalam pemeriksaan, dan murid-murid yang tidak mengkonsumsi obat cacing dalam 6 bulan terakhir. Kriteria eksklusi adalah ibu dari murid SD Negeri 3 Bajur yang tidak bersedia mengisi kuesioner dan murid-murid yang tidak mengembalikan kuesioner yang ditujukan kepada ibu mereka ke tim peneliti.

Pengambilan data dilakukan dengan menggunakan kuesioner dan pemeriksaan mikroskopik fekes. Responden yang bersedia terlibat dalam penelitian ini akan diberikan kuesioner dan pot fekes yang dititipkan ke anak mereka yang menjadi murid di SD Negeri 3 Bajur. Responden diwajibkan untuk menjawab pertanyaan pada kuesioner tersebut untuk kemudian dikembalikan lagi ke tim peneliti pada keesokan harinya melalui anak mereka. Selain itu, responden juga diwajibkan untuk mengambil sampel fekes anaknya dengan ketentuan yang telah dijelaskan pada anaknya di sekolah, untuk dimasukkan ke dalam pot fekes, dan selanjutnya kan diberikan ke tim peneliti pada keesokan harinya. Seluruh data yang didapat dalam kuesioner ini akan dijaga kerahasiaannya. Selanjutnya akan dilakukan penilaian terhadap kuesioner dan pemeriksaan mikroskopik fekes di laboratorium untuk memperoleh data tingkat pengetahuan ibu tentang kecacingan (infeksi *Soil Transmitted Helminths*) dan angka kejadian infeksi *Soil Transmitted Helminths*.

Data yang didapat dari hasil penilaian kuesioner dan pemeriksaan mikroskopik feses ini akan digunakan untuk mencari hubungan antara tingkat pengetahuan ibu tentang kecacingan (infeksi *Soil Transmitted Helminths*) dengan angka kejadian infeksi *Soil Transmitted Helminths* pada murid SD Negeri 3 Bajur Kecamatan Labuapi Kabupaten Lombok Barat.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1 Hasil Penelitian

Distribusi sampel berdasarkan jenis kelamin

Tabel 1. Distribusi Sampel Berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	n	%
Laki-laki	81	49,1
Perempuan	84	50,9
Total	165	100

Distribusi responden (ibu) berdasarkan jenis pekerjaan

Tabel 2. Distribusi Responden (Ibu) Berdasarkan Jenis Pekerjaan

Jenis Pekerjaan	n	%
Buruh	3	1,8
Ibu rumah tangga	45	27,3
Pedagang	34	20,6
Pembantu	3	1,8
Pengusaha	1	0,6
Penjahit	1	0,6
Penjual nasi	1	0,6
PNS	1	0,6
Swasta	1	0,6
Wiraswasta	2	1,2
Tanpa Keterangan	73	44,2
Total	165	100

Distribusi responden (ibu) berdasarkan tingkat pengetahuan

Tabel 3. Distribusi Responden (Ibu) Berdasarkan Tingkat Pengetahuan

Tingkat Pengetahuan	n	%
Kurang (K)	38	23
Cukup Baik (CB)	100	60,6
Baik (B)	27	16,4
Total	165	100

Distribusi sampel berdasarkan angka kejadian kecacingan

Tabel 4. Distribusi Sampel Berdasarkan Angka Kejadian Kecacingan

Kecacingan	n	%
Positif (+)	40	24,2
Negatif (-)	125	75,8
Total	165	100

Distribusi sampel berdasarkan jenis kecacingan

Tabel 5. Distribusi Sampel Berdasarkan Jenis Kecacingan

Jenis Kecacingan	n	%
<i>Ascaris lumbricoides</i>	24	14,5
<i>Trichiuris trichiura</i>	14	8,48
<i>Ascaris lumbricoides</i> dan <i>Trichiuris trichiura</i>	2	1,2
Negatif	125	75,7
Total	165	100

Deskripsi tingkat pengetahuan ibu dengan angka kejadian kecacingan

3.2 Pembahasan

Pada penelitian ini subjek penelitian berjumlah 165 orang, dengan perbandingan jumlah subjek laki-laki dan perempuan yaitu 81 (49,1%): 84 (50,9%). Mengam dari data ini, jumlah subjek perempuan lebih banyak dibandingkan dengan subjek laki-laki, tetapi perbandingan yang ada tidaklah signifikan sehingga sudah cukup untuk mewakili seluruh jenis kelamin yang akan menghindari terjadi bias.

Dari jumlah 165 orang subjek penelitian, ditemukan 40 subjek positif menderita kecacingan, dan 125 lainnya negatif menderita kecacingan. Ini menunjukkan bahwa frekuensi murid yang menderita kecacingan di SD Negeri 3 Bajur lebih sedikit dibandingkan dengan murid yang tidak (negatif) menderita kecacingan. Kemudian, pada keadaan tingkat pengetahuan ibu yang merupakan responden dalam penelitian ini, didapatkan 38 (25%) ibu memiliki tingkat pengetahuan kurang (K), 100 (60,6%) ibu memiliki tingkat pengetahuan cukup baik (CB), dan 27 (16,4%) ibu memiliki tingkat pengetahuan baik (B). Frekuensi terbanyak untuk tingkat pengetahuan ibu dalam penelitian ini adalah ibu yang memiliki tingkat pengetahuan cukup baik (CB), yaitu dengan jumlah 100 orang (60,66%) dari total 165 responden penelitian.

Jika dihubungkan antara tingkat pengetahuan ibu dengan kondisi kecacingan pada murid SD Negeri 3 Bajur ini, seperti yang disajikan pada tabel 7, maka dapat dikatakan bahwa tingkat pengetahuan ibu mempengaruhi kejadian kecacingan pada murid SD Negeri 3 Bajur ini. Dari tabel tersebut, dapat diketahui bahwa pada 38 orang ibu (responden) yang memiliki tingkat pengetahuan kurang (K), ditemukan 34 (89,5%) sampel (anak dari ibu tersebut) positif (+) mengalami kecacingan, dan 4 (10,5%) orang anak atau murid ditemukan negatif (-) mengalami kecacingan. Sedangkan pada 100 responden (ibu) dengan tingkat pengetahuan cukup baik (CB), ditemukan 6 (6%) anak atau sampel positif kecacingan, dan 94 (94%) sampel negatif kecacingan. Serta pada 27 responden dengan tingkat pengetahuan baik (B), ditemukan keseluruhan anak atau 27 (100%) sampel negatif mengalami kecacingan. Jadi, berdasarkan data tersebut dapat diketahui bahwa frekuensi terbesar sampel yang ditemukan positif kecacingan berdasarkan tingkat pengetahuan adalah terletak pada ibu dengan tingkat pengetahuan kurang (K), dan frekuensi terbanyak sampel yang negatif kecacingan berada pada ibu dengan tingkat pengetahuan cukup baik (CB). Namun, jika dilihat dari

persentase, maka persentase terbesar sampel yang negatif kecacingan adalah terletak pada ibu dengan tingkat pengetahuan baik (B), yaitu sejumlah 100%. Berdasarkan penjelasan tersebut, dapat dikatakan bahwa semakin rendah tingkat pengetahuan ibu, semakin tinggi angka kejadian kecacingan yang dialami murid SD Negeri 3 Bajur tersebut.

Hubungan Tingkat Pengetahuan Ibu tentang Kecacingan (*Infeksi Soil Transmitted Helminths*) dengan Angka Kejadian Kecacingan (*Infeksi Soil Transmitted Helminths*)

Sesuai dengan teori yang telah dipaparkan sebelumnya bahwa salah satu faktor yang menjadi penyebab seorang anak terinfeksi kecacingan adalah tingkat pengetahuan ibu yang rendah. Kondisi tingkat pengetahuan ibu yang rendah akan berpengaruh pada kurangnya perhatian atau pola asuh ibu terhadap anak yang buruk, terutama dalam hal cara menjaga kebersihan dan kesehatan.

Dengan pola asuh ibu yang buruk tersebut, maka akan berdampak buruk pada kurangnya pengetahuan dan perilaku menjaga kebersihan dan kesehatan terhadap anak maupun yang didapatkan anak, yang dapat menghindarkan anak dari infeksi kecacingan. Hal ini karena cara pemeliharaan kebersihan dan kesehatan anak sekolah dasar yang dapat menghindarkannya dari infeksi kecacingan masih sangat bergantung pada bagaimana cara ibu (pola asuhan ibu) mengajarkan dan menerapkan cara-cara tersebut dalam kehidupan anaknya.⁷

Dalam penelitian ini, disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara tingkat pengetahuan ibu tentang kecacingan (*infeksi Soil Transmitted Helminths*) dengan angka kejadian infeksi *Soil Transmitted Helminths*, yaitu dengan nilai signifikansi (p) sebesar 0,000 ($p < 0,05$).

Hasil ini sangatlah berbeda dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Sumanto (2010) dan Limbanadi, Rattu, dan Pitoi (2013). Kedua penelitian ini menyimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan antara tingkat pengetahuan ibu dengan infeksi cacing atau kecacingan.^{7:11}

Penelitian yang sebelumnya dilakukan oleh Sumanto (2010) yang dikutip dalam Limbanadi, Rattu, dan Pitoi (2013), yang mengacu pada faktor risiko infeksi cacing tambang pada anak sekolah dasar di Desa Rejosari, Demak, menemukan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kondisi tingkat pengetahuan ibu dengan infeksi cacing tambang pada anak sekolah dasar. Begitu pula penelitian selanjutnya pada tahun 2013 yang dilakukan oleh Limbanadi, Rattu dan Pitoi yang tidak menemukan hubungan antara tingkat pengetahuan atau pendidikan ibu dengan infeksi cacing pada siswa SD Negeri 47 Kota Manado.^{7:12} Namun, meskipun tidak ditemukannya hubungan atau keterkaitan antara tingkat pengetahuan ibu dengan infeksi kecacingan oleh kedua peneliti tersebut, bukan berarti kita bisa begitu saja menyingkirkan parameter tersebut, karena pada penelitian ini ditemukan bahwa tingkat pengetahuan ibu memiliki hubungan yang signifikan dengan infeksi kecacingan,

dengan nilai signifikansi (p) = 0,000 ($p < 0,05$).

Perbedaan yang terjadi pada hasil dalam penelitian ini dengan penelitian sebelumnya bisa saja diakibatkan oleh kondisi daerah atau lokasi penelitian yang berbeda. Penelitian ini dilakukan di Desa Bajur, Kecamatan Labuapi, Kabupaten Lombok Barat, Provinsi Nusa Tenggara Barat, sedangkan dua penelitian sebelumnya dilakukan di Desa Rejosari, Demak, Provinsi Jawa Tengah, dan di Kota Manado. Perbedaan lokasi penelitian ini bisa berpengaruh oleh karena perbedaan karakteristik subjek penelitian. Selain itu, perbedaan lokasi penelitian ini dapat berpengaruh terhadap perbedaan hasil penelitian, karena kondisi kesehatan di Jawa Tengah dan Kota Manado cenderung lebih baik dengan kondisi kesehatan di NTB.

Hal lain yang menjadi penyebab perbedaan hasil dalam penelitian ini dengan penelitian sebelumnya adalah faktor-faktor yang mempengaruhi tingkat pengetahuan ibu, serta sumber-sumber pengetahuan yang didapat oleh ibu. Berdasarkan teori Suhartono (2005), bahwa terdapat lima sumber yang akan membentuk pengetahuan manusia, yaitu kepercayaan, kesaksian orang lain, pengalaman, akal pikiran dan intuisi. Berdasarkan teori tersebut, sangat wajar bila terdapat perbedaan pada tingkat pengetahuan responden pada penelitian ini dengan penelitian sebelumnya, mengingat kondisi daerah yang berbeda juga akan mempengaruhi sumber pengetahuan ibu pada daerah tersebut.¹⁴

Sedangkan dari faktor-faktor yang mempengaruhi pengetahuan, terdapat 2 domain dasar yang bisa saja menyebabkan perbedaan hasil antara penelitian ini dengan penelitian sebelumnya. Faktor tersebut terbagi atas faktor internal yang terdiri dari intelegensia, tingkat pendidikan, pengalaman, umur, tempat tinggal, pekerjaan, dan status sosial ekonomi; serta faktor eksternal yang terdiri dari faktor lingkungan, sosial budaya, dan informasi media massa. Faktor inilah yang dapat menyebabkan terjadinya perbedaan tingkat pengetahuan ibu terutama tingkat pengetahuan mengenai kecacingan, sehingga terjadi perbedaan pada hasil penelitian.¹⁵

Apalagi dilihat dari segi tingkat pendidikan ibu yang akhir-akhir ini semakin rendah. Data Profil Kesehatan NTB (2012) menunjukkan bahwa angka melek huruf NTB lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan dengan perempuan. Begitu pula yang terjadi di daerah Kabupaten Lombok Barat yang angka melek hurufnya lebih tinggi pada laki-laki daripada perempuan, terlihat dari jumlah perempuan yang belum atau tidak pernah sekolah yang mencapai angka 25,25%, dan ini merupakan jumlah tertinggi dari status pendidikan ibu/perempuan terakhir jika dibandingkan dengan status pendidikan terakhir lainnya.¹³ Ini mengindikasikan bahwa tingkat pendidikan ibu di Kabupaten Lombok Barat masih tergolong rendah, sehingga akan berpengaruh terhadap tingkat pengetahuan ibu tentang kecacingan dan berkontribusi pula pada tingginya angka kejadian kecacingan murid sekolah dasar di SD Negeri 3 Bajur, Kecamatan Labuapi, Kabupaten Lombok Barat. Walaupun terdapat perbedaan kesimpulan penelitian, tetapi pada penelitian

Tabel 6. Deskripsi Tingkat Pengetahuan Ibu dengan Angka Kejadian Kecacingan

Tingkat Pengetahuan Ibu	Angka Kejadian Kecacingan				Total	
	Positif (+)		Negatif (-)		n	%
	n	%	N	%	n	%
Kurang (K)	34	89,5	4	10,5	38	100
Cukup Baik (CB)	6	6	94	94	100	100
Baik (B)	0	0	27	27	27	100
Total	40	24,2	125	75,8	165	100

Tabel 7. Hubungan Tingkat Pengetahuan Ibu tentang Kecacingan (Infeksi *Soil Transmitted Helminths*) dengan Angka Kejadian Kecacingan (Infeksi *Soil Transmitted Helminths*)

Tingkat Pengetahuan Ibu	Angka Kejadian Kecacingan				Total		P
	Positif (+)		Negatif (-)		n	%	
	N	%	n	%	n	%	
Kurang (K)	34	89,5	4	10,5	38	100	
Cukup Baik (CB)	6	6	94	94	100	100	
Baik (B)	0	0	27	27	27	100	0,000
Total	40	24,2	125	75,8	165	100	

ini dikatakan bahwa tingkat pengetahuan ibu tentang kecacingan (infeksi *Soil Transmitted Helminths*) memiliki hubungan yang signifikan atau berpengaruh terhadap angka kejadian infeksi *Soil Transmitted Helminths* pada murid SD Negeri 3 Bajur, Kecamatan Labuapi, Kabupaten Lombok Barat.

4. KESIMPULAN DAN SARAN

4.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara tingkat pengetahuan ibu tentang kecacingan (infeksi *Soil Transmitted Helminths*) dengan angka kejadian infeksi *Soil Transmitted Helminths* pada murid SD Negeri 3 Bajur, Kecamatan Labuapi, Kabupaten Lombok Barat dengan nilai $p=0,000$ ($p<0,05$).

5. Saran

Saran peneliti bagi penelitian selanjutnya dengan tema yang sama adalah dilanjutkan penelitian kembali guna memperkuat hasil dan kesimpulan dari penelitian ini, pada penelitian yang akan dilakukan perlu disertakan data mengenai tingkat pendidikan ibu guna menghubungkan dengan tingkat pengetahuan ibu, dan dilakukan penelitian dengan variabel tergantung yang berbeda seperti hubungan kecacingan dengan kondisi gizi atau tingkat konsentrasi pada murid SD.

Daftar Pustaka

- Depkes R. Program Nasional Pemberantasan Cacingan di Era Desentralisasi. Jakarta: Subdit Diare dan Penyakit Pencernaan. 2004;.
- Luthviatin N, Rokhmah D, Andrianto S. Determinan Perilaku Hidup Bersih Dan Sehat Pada Siswa Sekolah Dasar (Studi Di Sekolah Dasar Desa Rambipuji). In: Jurnal disajikan dalam Seminar Nasional Jaminan Persalinan, Jurusan Kesehatan Masyarakat Fakultas Kesehatan Masyarakat UNEJ, Jember. vol. 26; 2011. .
- Gandahusada S, Ilahude H, Pribadi W. Parasitologi Kedokteran, Ed Ke-3. Jakarta: FKUI. 2004;p. 221–4.
- ATN T. Hubungan kandungan cacing tanah dengan kejadian kecacingan. 2012;Available from: <http://andihartinapattolanurudiamakkulau.blogspot.co.id/2012/07/i-pendahuluan.html>.
- WHO. Soil Transmitted Helminths. World Health Organization. 2011;5(3):e948.
- Kepmenkes R. Nomor 424/Menkes. SK/VI/2006. Pedoman Pengendalian Cacingan. Depkes RI. Jakarta;.
- Limbanadi EM PM Rattu JAM. Hubungan antara status ekonomi, tingkat pendidikan, dan pengetahuan ibu tentang penyakit kecacingan dengan infeksi cacing pada siswa kelas IV, V, dan VI di SD Negeri 47 Kota Manado. fkmunsrat. 2013;Available from: http://fkm.unsrat.ac.id/wp-content/uploads/2013/08/Jurnal-Eka-M.Limbanadi-091511075_kesling.pdf.
- Pengendalian IKKDJ, et al. Pedoman pengendalian kecacingan-[BUKU]. 2012;.
- Kailani N. Analisis hubungan sanitasi rumah dengan penyakit kecacingan pada anak Sekolah Dasar di Tempat Pembuangan Akhir sampah. Program Pasca Sarjana Kesehatan Masyarakat STIK Bina Husada. 2010;.

10. Sitorus R. Hubungan antara pengetahuan dan personal hygiene dengan angka kejadian kecacingan usus pada pemulung anak-anak usia Sekolah Dasar di TPA Sukawinatan Palembang. Program Studi Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. 2008;.
11. Sudomo M. Penyakit Parasitik yang Kurang Diperhatikan di Indonesia. Orasi Pengukuhan Profesor Riset Bidang Entomologi dan Moluska, Jakarta. 2008;.
12. Sumanto D. Faktor Risiko Infeksi Cacing Tambang Pada Anak Sekolah. Studi kasus kontrol di Desa Rejosari, Karangawen, Demak. Tesis. Universitas Diponegoro; 2010. Available from: <http://eprints.undip.ac.id/23985/>.
13. Dikes N. Profil Dinas Kesehatan Provinsi NTB Tahun 2012. Mataram-NTB; 2012.
14. Suhartono S. Filsafat ilmu pengetahuan. 2005;.
15. Notoatmodjo S. Ilmu kesehatan masyarakat: Prinsip-prinsip dasar. Rineka Cipta; 2003.

Ekspresi Sirt1 pada Karsinoma Payudara Tikus yang Diinduksi Dimethylbenz (α) Anthracene dan Hubungannya dengan Derajat Histologis, Ukuran Tumor serta Ekspresi PCNA

Novrita Padauleng¹, Dewajani Purnomosari², Sri Herwiyanti², Harjadi³, Irianiwati², Sitarina Widayari⁴

Abstrak

Latar belakang: Karsinoma payudara terjadi melalui proses kompleks yang melibatkan mutasi serta modifikasi epigenetik. Kontribusi Sirt1 pada modifikasi epigenetik terjadi melalui aktivitas deasetilasi Sirt1 terhadap beberapa gen penekan maupun pemicu pertumbuhan karsinoma, sehingga transkripsi gen-gen tersebut menjadi inaktif. Penelitian ini bertujuan membandingkan ekspresi Sirt1 pada karsinoma payudara tikus yang diinduksi DMBA dengan kelenjar normal, serta melihat ada tidaknya hubungan antara ekspresi Sirt1 dengan derajat histologis, ukuran tumor, dan ekspresi PCNA.

Metode: Sebanyak 30 ekor tikus *Sprague dawley* betina, dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu pakan, kontrol *vehicle* (minyak jagung), dan karsinoma payudara (induksi DMBA). Analisis jaringan payudara menggunakan teknik imunohistokimia untuk protein Sirt1 dan PCNA, serta pengecatan hematoksilin eosin untuk derajat histologis.

Hasil: Ekspresi Sirt1 pada karsinoma payudara tikus lebih tinggi secara bermakna dibandingkan ekspresinya di kelenjar payudara normal (26,12 vs 0,05; $p=0,004$). Ekspresi Sirt1 positif lebih banyak dijumpai pada karsinoma payudara dengan derajat histologis buruk (56,2%), dan tidak dijumpai pada karsinoma payudara dengan derajat histologis baik. Uji statistik menunjukkan hubungan yang sangat bermakna antara ekspresi Sirt1 dengan ukuran tumor ($p=0,009$; $r=0,877$) dan ekspresi PCNA ($p=0,000$; $r=0,790$).

Kesimpulan: Protein Sirt1 pada penelitian ini cenderung sebagai pemicu pertumbuhan karsinoma payudara, dan ekspresi Sirt1 positif lebih banyak dijumpai pada karsinoma payudara dengan derajat histologis buruk. Peningkatan ekspresi Sirt1 disertai dengan peningkatan ukuran tumor dan ekspresi PCNA.

Katakunci

ekspresi Sirt1, karsinoma payudara tikus yang diinduksi DMBA, derajat histologis, ekspresi PCNA, ukuran tumor.

¹Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

²Bagian Histologi dan Biologi Sel Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada

³Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada

⁴Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Gadjah Mada

*e-mail: novrita9888@yahoo.com

1. Pendahuluan

Sirt1 memiliki dua peran, yaitu sebagai pemicu (promoter) sekaligus penekan (supresor) pertumbuhan karsinoma payudara. Berbagai studi mengenai ekspresi Sirt1 pada kanker, khususnya karsinoma payudara menunjukkan hasil yang kontroversial, dan di antara studi tersebut belum ada yang mempelajari ekspresi Sirt1 pada karsinoma payudara tikus yang diinduksi Dimethylbenz (α)anthracene (DMBA). Perbedaan ekspresi Sirt1 pada kelenjar payudara normal dengan karsinoma payudara tikus yang diinduksi DMBA dapat memberikan ilustrasi mengenai sisi yang lebih dominan teregulasi pada hewan

model eksperimental ini.

Hubungan antara ekspresi Sirt1 dengan beberapa faktor prognosis karsinoma payudara.^{1,2} seperti derajat histologis, ukuran tumor, serta ekspresi PCNA sebagai marker proliferasi, perlu dilakukan untuk melihat ekspresi Sirt1 pada karsinoma payudara dengan karakteristik derajat histologis, ukuran tumor, serta ekspresi PCNA tertentu.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan ekspresi Sirt1 pada karsinoma payudara tikus *Sprague dawley* yang diinduksi DMBA, dengan kelenjar payudara normal, serta ada tidaknya hubungan antara ekspresi Sirt1 dengan derajat histologis, ukuran tumor, dan ekspresi PCNA.

2. Metode Penelitian

Sebanyak 30 ekor tikus *Sprague dawley* betina, berusia 30 hari, terbagi menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok pakan, pakan dan minyak jagung (kontrol pelarut), dan kelompok yang diinduksi karsinogen DMBA. Variabel yang diteliti adalah ekspresi Sirt1, derajat histologis, ukuran tumor, dan ekspresi PCNA. Ekspresi Sirt1, derajat histologis, dan ekspresi PCNA, dianalisis setelah masa observasi selama 10 minggu, terhitung sejak induksi DMBA yang terakhir, dengan 20 mg/KgBB karsinogen DMBA dalam 0,5 ml minyak jagung; 2 kali seminggu, selama 5 minggu.³ Keberadaan nodul tumor serta ukurannya diobservasi setiap minggu dengan palpasi dan alat ukur kaliper geser.

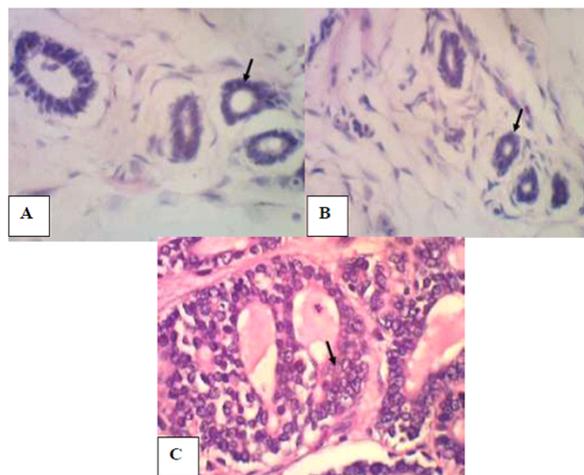
Metode imunohistokimia (IHC) untuk Sirt1 dan PCNA dilakukan menggunakan sistem deteksi *Trekki Universal Link*, pada preparat setebal (4- μ m), dari jaringan payudara dan karsinoma payudara, yang difiksasi dengan formalin, dan diembedding dalam parafin. Peroksidase endogen diatasi dengan inkubasi 0,3% *hydrogen peroxide* selama 15 menit, suhu kamar. Preparat drendam dalam larutan buffer sitrat selama 25 menit, suhu tinggi, untuk mendapatkan antigen, diikuti dengan inkubasi antibodi primer, antibodi monoklonal Sirt1 1:400 (abcam110304) semalam, dan antibodi poliklonal PCNA 1:1000 (bioscience8120365) selama 10 menit. Jaringan dikategorikan sebagai Sirt1-positif jika lebih dari 30% sel menunjukkan Sirt1 imunopositif intranuklear.⁴

Penilaian derajat histologis dilakukan pada preparat dengan pengecatan hematoksilin eosin. Derajat histologis dari masing-masing preparat diperoleh berdasarkan penilaian formasi tubulus, pleomorfisme nuklear, dan hitung mitosis, menurut sistem klasifikasi Elston-Ellis modifikasi Bloom Richardson, setiap parameter diberi skor 1 hingga 3 poin.⁵ Derajat histologis diperoleh dari penambahan skor, dengan ketentuan sebagai berikut: 3-5, derajat 1 (baik); 6-7, derajat 2 (sedang); and 8-9, derajat 3 (buruk). Gambaran mitosis diamati menggunakan teknik IHC untuk PCNA.

Perbandingan ekspresi Sirt1 pada ketiga kelompok dianalisis dengan uji statistik *one way ANOVA*. Perbedaan ekspresi Sirt1 berdasarkan histologisnya (normal dan karsinoma) dianalisis dengan uji T. Hubungan antara ekspresi Sirt1 (cut off point 30%) dengan derajat histologis dianalisis dengan uji korelasi Spearman, sementara uji korelasi Pearson untuk menganalisis hubungan antara ekspresi Sirt1 dengan ukuran tumor maupun ekspresi PCNA.

3. Hasil Penelitian

Insidensi karsinoma payudara pada kelompok tikus yang diinduksi DMBA sebesar 60%, atau sebanyak 6 ekor tikus yang dianalisa lebih lanjut, sementara 4 ekor tikus tanpa pertumbuhan nodul maupun gambaran mikroskopis karsinoma, dieksklusi dari penelitian ini. Pertumbuhan nodul maupun gambaran mikroskopis karsinoma tidak ditemukan pada kelompok 1 dan 2.



Gambar 1. Gambaran histologis payudara tikus *Sprague dawley* pada 3 kelompok penelitian (HE, 400x). A. Kelenjar payudara normal tikus kelompok 1; dan B. kelompok 2. Duktus kelenjar payudara dengan lapisan epitel kuboid simpleks (tanda panah); C. Karsinoma duktal dengan proliferasi sel yang pleomorfik (tanda panah) pada tikus kelompok 3.

Karakteristik karsinoma payudara pada tikus *Sprague dawley* yang diinduksi DMBA menunjukkan masa latensi dengan rerata 6,4 minggu, dan jumlah nodul sebanyak 1 hingga 2 per tikus. Ukuran nodul bervariasi dari volume terkecil 60 mm³ hingga terbesar 18.790 mm³ (Tabel 1). Penentuan histologis kelenjar payudara dengan pengecatan hematoksilin eosin menunjukkan gambaran histologis kelenjar yang normal pada kelompok 1 dan 2; serta karsinoma duktal pada tikus kelompok 3 (Gambar 1).

Hasil statistik pada tabel 2 menunjukkan perbedaan ekspresi Sirt1 yang bermakna ($p=0,000$) pada ketiga kelompok penelitian, dan ekspresi Sirt1 pada kelompok 3 berbeda dengan dua kelompok lainnya, yaitu kelompok 1 dan 2 (X 29,01 vs 0,04; 0,05). Perbandingan ekspresi Sirt1 berdasarkan histologisnya, antara kelenjar payudara normal dengan karsinoma payudara tikus menunjukkan perbedaan ekspresi Sirt1 yang bermakna (X 0,05 vs 26,12; $p=0,004$). Analisis hubungan antara ekspresi Sirt1 (Gambar 2) dengan derajat histologis menunjukkan bahwa karsinoma payudara dengan ekspresi Sirt1 positif lebih banyak dijumpai pada karsinoma payudara dengan derajat histologis buruk, dan tidak dijumpai pada karsinoma payudara dengan derajat histologis baik (Tabel 3). Namun demikian, perhitungan analisis statistik mengenai hubungan antara ekspresi Sirt1, baik positif maupun negatif, dengan derajat histologis tidak menunjukkan korelasi yang bermakna ($p=0,097$; $r=0,285$).

Uji statistik Pearson menunjukkan hubungan positif yang bermakna antara ekspresi Sirt1 dengan ukuran tumor ($p=0,009$; $r=0,877$); dan ekspresi PCNA ($p=0,000$; $r=0,790$).

Tabel 1. Karakteristik karsinoma payudara tikus *Sprague dawley* yang diinduksi DMBA

Tikus	Karakteristik karsinoma payudara			
	Jumlah Nodul	Latensi (Minggu ke-) (%)	Ukuran (mm ³) (%)	Tipe histologis (%)
1	2	4	18.790	Karsinoma
		6	1.200	Karsinoma
2	1	7	210	Karsinoma
3	1	6	1.060	Karsinoma
4	1	6	1.550	Karsinoma
5	1	6	1.980	Karsinoma
6	1	10	60	Karsinoma

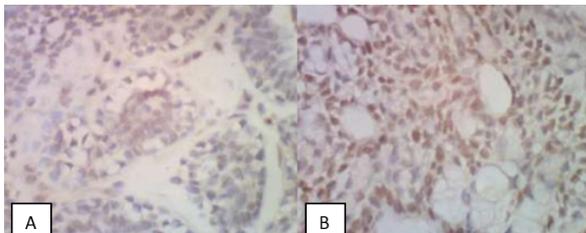
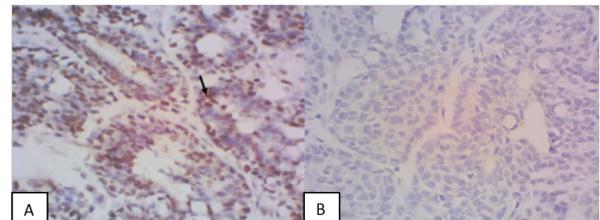
Tabel 2. Perbandingan ekspresi Sirt1 dan histologis kelenjar payudara pada ketiga kelompok penelitian

Tikus	Kelompok 1		Kelompok 2		Kelompok 3	
	Ekspresi Sirt1(%)	Histologis)	Ekspresi Sirt1(%)	Histologis)	Ekspresi Sirt1(%)	Histologis)
1	0.00	Normal	0.00	Normal	36.185	Karsinoma
2	0.00	Normal	0.03	Normal	24.93	Karsinoma
3	0.16	Normal	0.05	Normal	25.75	Karsinoma
4	0.10	Normal	0.19	Normal	27.90	Karsinoma
5	0.00	Normal	0.08	Normal	32.71	Karsinoma
6	0.02	Normal	0.00	Normal	9,27	Karsinoma

Tabel 3. Korelasi antara ekspresi Sirt1 dengan derajat histologis pada karsinoma payudara tikus *Sprague dawley* yang diinduksi DMBA

Ekspresi Sirt1	Derajat Histologis			Total
	1	2	3	
Positif (≥30%)	0 (0%)	7 (43,7%)	9 (56,3%)	16
Negatif (<30%)	2 (10,5%)	11 (57,9%)	6 (31,6%)	19
Total	2	18	15	35

p 0,097; r 0,285

**Gambar 2.** Ekspresi Sirt1 pada karsinoma payudara tikus *Sprague dawley* yang diinduksi DMBA (400x). A. Ekspresi Sirt1 negatif; B. Ekspresi Sirt1 positif**Gambar 3.** Ekspresi PCNA pada karsinoma payudara tikus *Sprague dawley* yang diinduksi DMBA (400x). A. Ekspresi PCNA diperoleh dengan menghitung perbandingan jumlah sel imunopositif PCNA (tanda panah) dengan jumlah sel total per lapang pandang. B. Kontrol negatif

4. Pembahasan

Ekspresi Sirt1 pada karsinoma payudara dapat memberikan gambaran mengenai peran Sirt1 dalam karsinogenesis karsinoma payudara. Penelitian ini menunjukkan bahwa ekspresi Sirt1 pada karsinoma payudara tikus jauh lebih tinggi dari ekspresinya di kelenjar payudara normal (26,12 vs 0,05; $p = 0,004$). Hal tersebut menunjukkan peran Sirt1 pada karsinoma payudara hewan model eksperimental ini adalah sebagai pemicu (promoter) pertumbuhan kanker. Fakta ini diperkuat oleh adanya korelasi positif yang bermakna antara ukuran nodul serta marker proliferasi PCNA dengan ekspresi

Sirt1, dimana pertambahan variabel ukuran nodul dan ekspresi PCNA berbanding lurus dengan pertambahan ekspresi Sirt1 ($p = 0,009$; $p = 0,000$).

Lebih tingginya ekspresi Sirt1 pada jaringan kanker dibandingkan jaringan normal juga telah dibuktikan oleh beberapa penelitian sebelumnya, baik pada karsinoma payudara, maupun jenis kanker yang lain seperti kanker prostat dan kolon.⁶⁻⁸ Mekanisme Sirt1 dalam memicu pertumbuhan karsinoma payudara dapat dijelaskan melalui reaksi deasetilasi Sirt1 terhadap berbagai target substrat yang merupakan protein pro-apoptosis, diantaranya p53, E2F1, Foxo, RB, dan Ku70.

Deasetilasi p53 oleh Sirt1 mampu mencegah apoptosis sel yang disebabkan oleh stress dan kerusakan DNA.^{9;10} Target substrat lain, E2F1, merupakan faktor transkripsi yang berperan dalam regulasi siklus sel selama fase transisi G0/G1-S, serta pada proses apoptosis sel (p53-dependent), sehingga deasetilasi E2F1 oleh Sirt1 dapat menghambat apoptosis serta diferensiasi sel.¹¹ Aktivitas deasetilasi Sirt1 terhadap Foxo, menyebabkan inaktivasi faktor transkripsi yang berperan dalam regulasi pertumbuhan sel dan proliferasi tersebut.^{12 13}

Peran Sirt1 dalam mendeasetilasi RB dapat memicu progresi siklus sel. RB (Retinoblastoma) berinteraksi dengan faktor transkripsi E2F dalam regulasi siklus sel. RB menjadi aktif jika dalam keadaan hipofosforilasi dan terasetilasi. Dengan demikian aktivitas deasetilasi Sirt1 menyebabkan inaktivasi RB, sehingga faktor transkripsi E2F menjadi aktif dalam proses transkripsi gen-gen fase S, dan siklus sel terus berlanjut.¹⁴

Penelitian oleh Jeong et al., membuktikan bahwa Sirt1 mampu meregulasi aktivitas reparasi DNA. Kerusakan DNA akibat proses radiasi, akan memicu terjadinya apoptosis sel (Bax-mediated). Namun dengan kemampuan Sirt1 dalam membentuk kompleks dan mendeasetilasi protein Ku70, maka terjadi peningkatan reparasi DNA serta *cell survival*.¹⁵

Protein pro-apoptosis diatas hanya sebagian dari target substrat yang menjadi inaktif akibat proses deasetilasi oleh protein Sirt1. Hal tersebut menjelaskan peran Sirt1 dalam karsinogenesis karsinoma payudara, yaitu sebagai pemicu pertumbuhan karsinoma yang ditandai dengan peningkatan ekspresinya di jaringan karsinoma payudara dibandingkan kelenjar normal. Ekspresi Sirt1 juga dipengaruhi oleh beberapa faktor yang berperan dalam regulasinya. Faktor tersebut merupakan beberapa protein yang mampu memodulasi ekspresi dan fungsi Sirt1, seperti E2F1, c-MYC, HIC1, dan Foxo 3a pada level transkripsi^{16;17} HuR pada level post-transkripsi,¹⁸ dan DBC1 pada level post-translasi.^{19;20}

Regulasi ekspresi Sirt1 pada level transkripsi dipengaruhi oleh beberapa protein, seperti E2F1, c-MYC, HIC1, dan Foxo 3a. Protein E2F1 dan c-MYC dapat berikatan dengan promotor Sirt1 dan menginduksi ekspresi gen Sirt1. Pada proses transformasi onkogenik, seringkali terjadi deregulasi dan overekspresi E2F1 dan c-MYC, akibatnya terjadi peningkatan ekspresi Sirt1, seperti yang tampak pada penelitian ini dan beberapa jaringan kanker.¹¹ Sementara itu, Foxo 3a mampu menginduksi peningkatan kadar mRNA Sirt1 dan kadar protein Sirt1 hingga 4 kali lipat. Delesi Foxo 3a menyebabkan penurunan kadar Sirt1.¹⁷

Lain halnya dengan HIC1 (Hypermethylated in Cancer 1), adanya kerusakan DNA akan memicu interaksi antara HIC1 dengan promotor *Sirt1*. Interaksi ini menghambat transkripsi *Sirt1*, akibatnya p53 menjadi terasetilasi dan stabil, untuk kemudian menginduksi proses apoptosis.¹⁶ *Silencing HIC1* karena modifikasi epigenetik (hipermetilasi), menyebabkan terjadinya *up-regulation* ekspresi Sirt1 dan deasetilasi p53. Sehingga adanya kerusakan DNA tidak disertai dengan kematian

sel, melainkan Sirt1 dalam hal ini memicu *survival* sel dan meningkatkan resiko transformasi.

Regulasi ekspresi Sirt1 pada level post-transkripsi, dipengaruhi oleh HuR, protein pengikat mRNA Sirt1, yang berfungsi menstabilkan transkrip sehingga ekspresi protein Sirt1 meningkat.¹⁸ Pada kondisi stres oksidatif, HuR terfosforilasi oleh CHK2, sehingga ikatannya dengan Sirt1 mengalami disosiasi, diikuti dengan degradasi mRNA Sirt1 dan penurunan ekspresinya. Regulasi ekspresi Sirt1 pada level post-translasi antara lain dipengaruhi oleh protein DBC1 (Deleted in Breast Cancer-1). Interaksinya dengan katalitik domain dari protein Sirt1 mampu menghambat aktivitas deasetilasi protein ini.^{19;20}

Analisis hubungan antara ekspresi Sirt1 dengan derajat histologis menunjukkan bahwa karsinoma payudara dengan ekspresi Sirt1 positif lebih banyak dijumpai pada jaringan karsinoma payudara dengan derajat histologis buruk, dan tidak dijumpai pada karsinoma payudara dengan derajat histologis baik. Namun demikian, perhitungan analisis statistik mengenai hubungan antara ekspresi Sirt1, baik positif maupun negatif, dengan derajat histologis tidak menunjukkan korelasi yang bermakna ($p = 0,097$; $r = 0,285$). Tidak bermaknanya hubungan ini secara statistik, mungkin disebabkan oleh jumlah sampel yang sedikit (35 slide preparat dari 6 tikus), serta distribusi kasus yang tidak merata (2 slide derajat 1; 18 slide derajat 2; dan 15 slide derajat 3).

Peningkatan ekspresi Sirt1 akan meningkatkan aktivitas deasetilasi Sirt1 terhadap beberapa protein pro apoptosis, seperti E2F1, RB, p53, dan Foxo. Hal ini menyebabkan pertumbuhan karsinoma payudara yang semakin progresif, ditandai dengan berkurangnya jumlah struktur tubulus dengan luminal yang jelas (formasi tubulus), akibat desakan sel-sel karsinoma yang terus berproliferasi, serta tingginya parameter aktivitas mitosis pada penilaian derajat histologis.

Korelasi positif ditemukan antara ekspresi Sirt1 dengan ukuran tumor, dan ekspresi PCNA. Aktivitas deasetilasi Sirt1 terhadap berbagai protein pro apoptosis, seperti dikemukakan di atas, diduga menjadi penyebab hiperaktivasi sinyal proliferasi, ditandai dengan peningkatan ekspresi PCNA dan ukuran tumor seiring dengan peningkatan ekspresi Sirt1 pada hewan model eksperimental ini.

5. Kesimpulan dan Saran

Kesimpulan dari penelitian ini, yaitu Sirt1 berperan sebagai pemicu pertumbuhan karsinoma, ditandai dengan lebih tingginya ekspresi Sirt1 di jaringan kanker payudara daripada jaringan kelenjar payudara normal tikus. Hal ini didukung oleh peningkatan ukuran tumor, dan ekspresi PCNA seiring dengan peningkatan ekspresi Sirt1. Namun demikian, perlu dilakukan konfirmasi lebih lanjut dengan melihat ekspresi target substrat yang terdeasetilasi serta protein regulator Sirt1 pada jaringan tersebut.

6. Ucapan Terimakasih

Penelitian ini didanai oleh proyek HPEQ dan LPDP.

Daftar Pustaka

1. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, et al. Prognostic factors in breast cancer: College of American Pathologists consensus statement 1999. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2000;124(7):966–978.
2. Schonborn MMEK Minguillon C. 3. In: PCNA as potential prognostic marker. *Breast*; 1994. p. 97–102.
3. Meiyanto E, Tasminatun S, Susilowati S, Murwanti R. Penghambatan karsinogenesis kanker payudara tikus terinduksi DMBA pada fase post inisiasi oleh ekstrak etanolik daun *Gynura procumbens* (Lour), Merr. *Majalah Farmasi Indonesia*. 2007;.
4. Lee H, Kim KR, Noh SJ, Park HS, Kwon KS, Park BH, et al. Expression of DBC1 and SIRT1 is associated with poor prognosis for breast carcinoma. *Human pathology*. 2011;42(2):204–213.
5. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19(5):403–410.
6. Huffman DM, Grizzle WE, Bamman MM, Kim Js, Eltoum IA, Elgavish A, et al. SIRT1 is significantly elevated in mouse and human prostate cancer. *Cancer research*. 2007;67(14):6612–6618.
7. Firestein R, Blander G, Michan S, Oberdoerffer P, Ogino S, Campbell J, et al. The SIRT1 deacetylase suppresses intestinal tumorigenesis and colon cancer growth. *PLoS one*. 2008;3(4):e2020.
8. Haigis MC, Sinclair DA. Mammalian sirtuins: biological insights and disease relevance. *Annual review of pathology*. 2010;5:253.
9. Luo J, Nikolaev AY, Imai Si, Chen D, Su F, Shiloh A, et al. Negative control of p53 by Sir2 α promotes cell survival under stress. *Cell*. 2001;107(2):137–148.
10. Vaziri H, Dessain SK, Eaton EN, Imai SI, Frye RA, Pandita TK, et al. hSIR2/SIRT1 functions as an NAD-dependent p53 deacetylase. *Cell*. 2001;107(2):149–159.
11. Wang C, Chen L, Hou X, Li Z, Kabra N, Ma Y, et al. Interactions between E2F1 and SirT1 regulate apoptotic response to DNA damage. *Nature cell biology*. 2006;8(9):1025–1031.
12. Zou Y, Tsai WB, Cheng CJ, Hsu C, Chung YM, Li PC, et al. Forkhead box transcription factor FOXO3a suppresses estrogen-dependent breast cancer cell proliferation and tumorigenesis. *Breast Cancer Research*. 2008;10(1):1–13.
13. Motta MC, Divecha N, Lemieux M, Kamel C, Chen D, Gu W, et al. Mammalian SIRT1 represses forkhead transcription factors. *Cell*. 2004;116(4):551–563.
14. Wong S, Weber JD. Deacetylation of the retinoblastoma tumour suppressor protein by SIRT1. *Biochemical Journal*. 2007;407(3):451–460.
15. Jeong J, Juhn K, Lee H, Kim S, Min B, Lee K, et al. SIRT1 promotes DNA repair activity and deacetylation of Ku70. *Experimental and Molecular Medicine*. 2007;39(1):8.
16. Chen WY, Wang DH, Yen RC, Luo J, Gu W, Baylín SB. Tumor suppressor HIC1 directly regulates SIRT1 to modulate p53-dependent DNA-damage responses. *Cell*. 2005;123(3):437–448.
17. Nemoto S, Fergusson MM, Finkel T. Nutrient availability regulates SIRT1 through a forkhead-dependent pathway. *Science*. 2004;306(5704):2105–2108.
18. Abdelmohsen K, Pullmann R, Lal A, Kim HH, Galban S, Yang X, et al. Phosphorylation of HuR by Chk2 regulates SIRT1 expression. *Molecular cell*. 2007;25(4):543–557.
19. Kim JE, Chen J, Lou Z. DBC1 is a negative regulator of SIRT1. *Nature*. 2008;451(7178):583–586.
20. Zhao W, Kruse JP, Tang Y, Jung SY, Qin J, Gu W. Negative regulation of the deacetylase SIRT1 by DBC1. *Nature*. 2008;451(7178):587–590.

Eksisi Tuberculoma Cerebelum dengan Komplikasi Epidural Hematoma Bilateral

Rohadi¹, Parenrengi, M.A²

Abstrak

Infeksi sistem saraf pusat oleh *Mycobacterium tuberculosis* selalu merupakan kasus sekunder dari fokus infeksi primer dari tubuh. Insiden tuberculoma secara luas di dunia adalah jarang, tetapi ada peningkatan sekitar 1 % sampai 2 % dari semua lesi intrakranial.

Seorang wanita, umur 13 tahun, dengan keluhan utama nyeri kepala. Penglihatan kabur (+) sejak 2 bulan SMRS. Kelemahan tangan dan kaki (+) sejak 1 tahun SMRS, bila berjalan sering terjatuh sendiri. Dari pemeriksaan anamnesis, fisik dan penunjang di diagnosis sebagai tuberculoma cerebellum dextra. Dilakukan pemberian OAT dan eksisi tuberculoma oleh karena efek massa dan hidrocephalus non communicans. Post operasi timbul EDH Supratentorial PO Dextra et sinistra. Dilakukan operasi Craniotomy EDH Dextra et sinistra. Hasil patologi Tuberculoma. Pasien membaik dan mendapat perawatan poliklinis.

Operasi yang dilakukan oleh bedah saraf pada kasus tuberculoma ditujukan untuk diagnosis, terapi hidrocephalus dan menghilangkan efek massa. Terdapat komplikasi EDH Supratentorial PO dextra et sinistra setelah operasi Tuberculoma Fossa Posterior. Kasus tersebut jarang terjadi. Banyak teori yang dihubungkan dengan terjadinya komplikasi tersebut, tetapi mana yang pasti tidak ada yang jelas.

Katakunci

Infeksi Tuberculosis sistem saraf pusat, tuberculoma, Operasi Eksisi, EDH Supratentorial

¹ Subdivisi Bedah Saraf Departemen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Mataram/RSUD Provinsi NTB

² Bagian Ilmu Bedah Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo Surabaya

*e-mail: rha.ns2010@gmail.com

1. Pendahuluan

Infeksi sistem saraf pusat oleh *Mycobacterium tuberculosis* selalu merupakan kasus sekunder dari fokus infeksi primer dari tubuh. Pasien tersebut sering akibat daya tahan tubuh yang rendah. Fokus primer biasanya paru, tulang dan saluran cerna, serta sangat jarang dari sistem genitourinaria. Manifestasi infeksi tuberculosis pada sistem saraf yaitu intrakranial berupa tuberculoma, abses, tubercular encephalopathy, meningitis kronis, dan osteomyelitis, sedangkan pada tuberculosis spinal dapat berupa pott's disease, arachnoiditis dan tuberculoma.¹⁻⁴

Insiden tuberculoma secara luas di dunia adalah jarang, tetapi ada peningkatan sekitar 1 % sampai 2 % dari semua lesi intrakranial. Di India didapatkan sekitar 20 % sampai 30 % dari semua space-occupying lesion pada tahun 1950 dan 1960 dan menurun pada tahun 1980an. Di Indonesia tidak ada data yang jelas tentang angka kejadian tuberculoma tersebut sehingga kami tertarik membuat laporan kasus tentang hal tersebut diatas.¹⁻⁴

2. Laporan Kasus

Seorang wanita, umur 13 tahun, dengan keluhan utama nyeri kepala. Pasien mengalami nyeri kepala sejak 1.5 tahun SMRS. Nyeri kepala semakin lama semakin berat. Mual (+). Muntah (+). Demam (-). Kejang (+) 4

minggu SMRS, kejang 1x. Penglihatan kabur (+) sejak 2 bulan SMRS. Kelemahan tangan dan kaki (+) sejak 1 tahun SMRS, bila berjalan sering terjatuh sendiri. Riwayat batuk lama (-). Demam malam hari (-). Kontak dengan penderita TB (+) yaitu tante pasien. Tante pasien dalam terapi OAT sejak 7 Oktober 2013 (dahak (+) TB). Riwayat kehamilan: Sakit saat hamil (-). Minum obat-obatan (-). Minum jamu-jamuan (-). Riwayat persalinan: Pasien anak ke-2. Lahir normal ditolong bidan. Langsung menangis. Kuning (-). Biru (-)

Pemeriksaan Fisik:

Pada pemeriksaan fisik dengan kondisi umum cukup, tekanan darah 110/70 mmHg, nadi 88 x/mnt, RR 20 x/mnt, dengan status general dalam batas normal. Pada status neurologis didapatkan pasien dengan GCS 4/5/6 PBI 4/4mm RC +/- Hemiparese(D), Cerebellar Sign + RF BPR +2—+2 KPR +2—+2 TPR +2—+2 APR +2—+2 RP Bab -/- Chad -/-

Pemeriksaan Penunjang

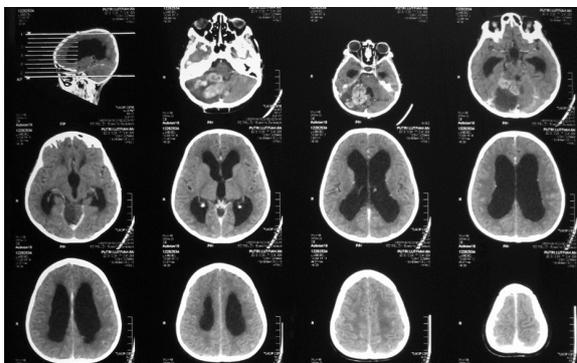
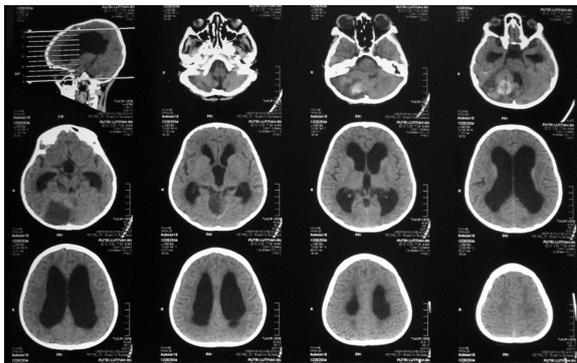
Hasil laboratorium:

- Hb: 13.1 APPT ; 31.2 (kontrol 25.5)
- WBC: 7.700 PTT ; 14,7 (kontrol 11.8)
- Platelet: 311.000 BUN: 3.7, SC: 0.35
- Glukosa: 106 SGOT/SGPT: 44/33
- Natrium:132 Albumin: 3.7

RF BPR +2—+2 KPR +2—+2
 TPR +2—+2 APR +2—+2
 RP Bab -/- Chad -/-

- Kalium: 4.7 LED: 31
- Klorida: 91 CRP: 1.88

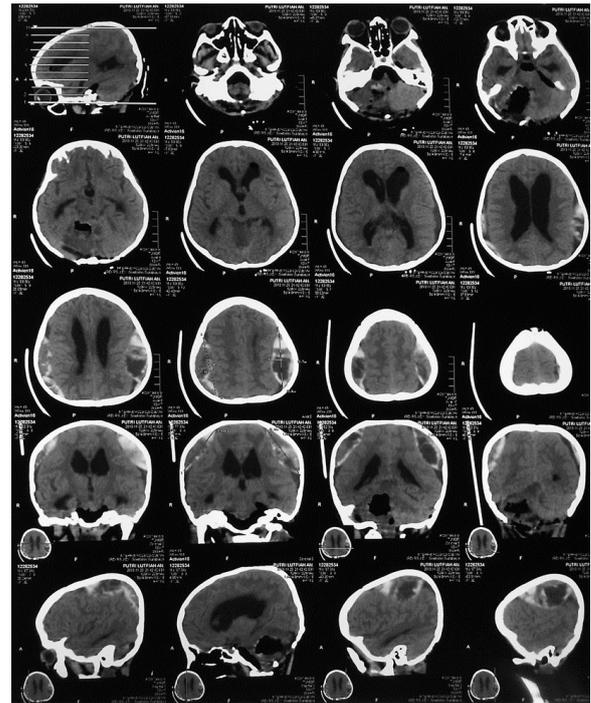
CT Scan kepala pasien dapat dilihat pada gambar 1. Didapatkan massa di cerebellum dextra dimana pada potongan axial tanpa kontras tampak ada massa yg hiperdens, isodens dan hipodens disertai gambaran hidrocephalus non comunicans. Pada CT Scan dengan kontras didapatkan massa tersebut lebih menyangat kontras, dari gambaran tersebut mengesankan suatu tuberculoma.



Gambar 1. CT Scan Kepala dengan dan tanpa kontras potongan axial

Dari hasil konsul paru tidak didapatkan kelainan dan hasil konsul bagian mata didapatkan funduskopi Occuli dextra et sinistra dengan fundus normal. Dari semua pemeriksaan yang dilakukan baik dari anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang disimpulkan pasien dengan tuberculoma cerebellum dextra dengan efek massa dan hidrocephalus non comunicans maka dilakukan operasi suboccipital craniectomy dan eksisi tuberculoma dan mulai diberikan obat anti tuberculosis sesuai protap, durante operasi didapatkan massa kekuningan dengan pengejuan menggambarkan suatu granulomatosis dengan pengejuan dan mengesankan suatu tuberculoma, evaluasi 6 jam post operasi di ICU didapatkan pasien dengan GCS 4/4 PBI 4/4 RC +/- Lateralisasi dextra dan nystagmus. Dari CT Scan

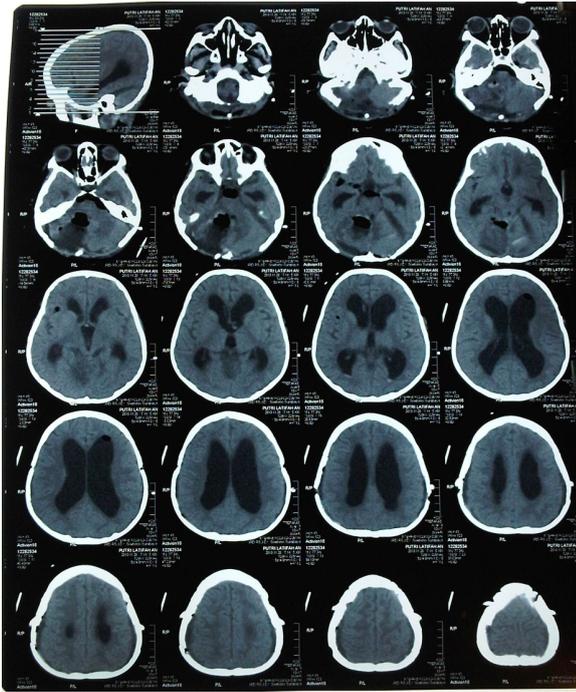
(Gambar 2) didapatkan dekomposisi suboccipital yang adekuat, tuberculoma sudah tereksisi dan dengan komplikasi EDH supratentorial di regio PO dextra et sinistra dengan volume > 30 cc dengan efek massa. Diputuskan untuk dilakukan craniotomy cito untuk evakuasi EDH PO dextra et sinistra dan osteoplasty.



Gambar 2. CT Scan Kepala kontrol 6 jam post operasi Eksisi Tumor.

Setelah menjalani cito evakuasi EDH, 6 jam post operasi yang kedua dilakukan CT Scan evaluasi didapatkan EDH sudah terevakuasi total dan secara klinis membaik dengan kesadaran komposmentis (Gambar 3).

Dua hari post operasi yang kedua dikonsulkan ke bagian mata untuk evaluasi funduskopi dan didapatkan normal fundus sehingga untuk hidrocephalus non comunicans dilakukan konservatif terapi, dimana diharapkan obstruksi semakin berkurang dengan tuberculoma di cerebellum kanan di eksisi, pada kasus-kasus tumor fossa posterior hanya 30 % yang butuh pemasangan shunt (dependen shunt). Satu minggu post operasi pasien dipulangkan dalam kondisi komposmentis dengan luka operasi yang baik dan pemberian OAT dilanjutkan dari poli rawat jalan bedah saraf. Dari hasil pemeriksaan histopatologis didapatkan suatu radang granulomatosa yang mengarah ke Tuberculoma Cerebellum.



Gambar 3. CT Scan Kepala 6 jam Post Operasi Craniotomy EDH Bilateral

3. Diskusi

Tuberculosis merupakan satu diantara penyakit infeksi di dunia dan dengan morbiditas serta mortalitas yang signifikan. Salah satu manifestasi klinis dari infeksi tuberculosis sistem saraf pusat adalah tuberculoma. Kasus ini terutama terjadi pada anak-anak dan remaja, 70 % kasus terjadi pada usia < 30 tahun. Tuberculoma jarang pada anak usia < 4 tahun, dan tidak ada perbedaan insiden pada laki-laki dan wanita. Kasus ini timbul sekitar 1 % sampai 28 % pasien dengan TB Meningitis.¹⁻⁴

Secara klinis tuberculoma menyebabkan efek massa sehingga bila dijumpai pada fossa posterior akan menyebabkan sumbatan aliran ventrikel sehingga terjadi hidrocephalus non communicans. Secara statistik terjadi peningkatan insiden tuberculoma intrakranial pada sisi kiri otak oleh karena dihubungkan dengan peningkatan aliran darah pada hemispher yang dominan yaitu otak kiri.¹⁻⁴

Tatalaksana tuberculoma kontroversial, beberapa penulis merekomendasikan konservatif terapi dengan OAT (obat anti tuberculosis) sampai 13 atau 14 bulan dan serial CT Scan kontrol sebagai basis evaluasi perkembangan kasus tersebut, mereka juga merekomendasikan operasi dikerjakan bila tidak responsif terhadap OAT atau tuberculoma dengan efek massa dan peningkatan tekanan intrakranial. Operasi yang dilakukan oleh bedah saraf pada kasus tuberculoma ditujukan untuk diagnosis, terapi hidrocephalus dan menghilangkan efek massa.¹⁻⁴

Pada kasus tersebut didapatkan efek massa dan hidrocephalus sehingga dilakukan operasi eksisi tuberculoma dan dekompresi suboccipital, tetapi 6 jam post operasi didapatkan gambaran EDH supratentorial PO

dextra et sinistra, hal ini menarik dan sangat jarang terjadi, dimana dilakukan operasi dekompresi fossa posterior tetapi muncul lesi baru di lokasi berbeda yaitu supratentorial, beberapa hal yang dihubungkan sebagai pemicu terjadinya kasus tersebut diantaranya pemakaian alat fiksasi kepala (head frame) atau perubahan tiba-tiba tekanan intrakranial yang cepat pasca suboccipital dekompresi dan eksisi tuberculoma. Durante operasi yang kedua tidak didapatkan fraktur.

Perdarahan epidural yang lokasinya jauh dari lokasi prosedur intracranial dilaporkan dapat terjadi, sampai sekarang patofisiologinya tidak jelas. Hipotensi intrakranial primer pasca operasi berpotensi untuk terjadinya SDH di konveksitas cerebri. Perubahan posisi anatomi fossa posterior setelah eksisi massa tuberculoma menyebabkan penurunan relatif dari tentorium yang menyebabkan tarikan pada aliran vena dan sinus venosus cerebri.⁵⁻⁷

Perdarahan yang terjadi akibat pembedahan fossa posterior bisa intraparenkimal atau extradural atau subkortikal. Perdarahan yang terjadi jauh dari fossa posterior jarang terjadi dan mekanismenya tidak jelas. Perubahan dinamika intrakranial terutama saat posisi operasi terutama posisi duduk, kemungkinan oklusi arteri karotis atau arteri vertebralis pada posisi yang tidak benar menyebabkan infark setelah reposisi, pengeluaran yang cepat LCS selama operasi atau gangguan pembekuan dapat memicu komplikasi ini. Jadi banyak teori yang dihubungkan dengan terjadinya komplikasi tersebut, tetapi mana yang pasti tidak ada yang jelas.^{5;6;8-10}

4. Kesimpulan

Infeksi sistem saraf pusat oleh Mycobacterium tuberculosis selalu merupakan kasus sekunder dari fokus infeksi primer dari tubuh. Fokus primer biasanya paru, tulang dan saluran cerna, serta sangat jarang dari sistem genitourinaria. Salah satu manifestasi infeksi tuberculosis pada sistem saraf pada rongga intrakranial berupa tuberculoma. Secara klinis tuberculoma menyebabkan efek massa sehingga bila dijumpai pada fossa posterior akan menyebabkan sumbatan aliran ventrikel sehingga terjadi hidrocephalus non communicans. Operasi yang dilakukan oleh bedah saraf pada kasus tuberculoma ditujukan untuk diagnosis, terapi hidrocephalus dan menghilangkan efek massa. Terdapat komplikasi EDH Supratentorial PO dextra et sinistra setelah operasi Tuberculoma Fossa Posterior. Kasus tersebut jarang terjadi. Banyak teori yang dihubungkan dengan terjadinya komplikasi tersebut, tetapi mana yang pasti tidak ada yang jelas.

Daftar Pustaka

1. Patir R R; Bhatia. 148. In: Management of Tuberculous Infections of the Nervous System; 2012. p. 1679-1690.
2. Gaskill MAE S J. 74. In: Albright PIAPD A L, editor. Tuberculosis and Fungal and Parasitic In-

- fections of the Central Nervus system. New York. Thieme; 2008. p. 1182–1195.
3. Rajshekhar V, et al. Management of hydrocephalus in patients with tuberculous meningitis. *Neurology India*. 2009;57(4):368.
 4. Chakraborty JMWBC A; Drake. 54. In: *Methods for Cerebrospinal Fluid Diversion in Pediatric Hydrocephalus: From Shunt to Scope*; 2012. p. 631–653.
 5. Bucciero A, Quaglietta P, Vizioli L. Supratentorial intracerebral hemorrhage after posterior fossa surgery. Case report. *Journal of neurosurgical sciences*. 1991;35(4):221.
 6. Haines SJ, Maroon JC, Jannetta PJ. Supratentorial intracerebral hemorrhage following posterior fossa surgery. *Journal of neurosurgery*. 1978;49(6):881–886.
 7. Harders A, Gilsbach J, Weigel K. Supratentorial space occupying lesions following infratentorial surgery early diagnosis and treatment. *Acta neurochirurgica*. 1985;74(1-2):57–60.
 8. Seiler RW, Zurbrugg HR. Supratentorial intracerebral hemorrhage after posterior fossa operation. *Neurosurgery*. 1986;18(4):472–474.
 9. Pandey P, Madhugiri VS, Sattur MG, Devi I. Remote supratentorial extradural hematoma following posterior fossa surgery. *Child's Nervous System*. 2008;24(7):851–854.
 10. Wolfsberger S, Gruber A, Czech T. Multiple supratentorial epidural haematomas after posterior fossa surgery. *Neurosurgical review*. 2004;27(2):128–132.

Central Retinal Vein Occlusions (CRVO) pada Pasien Hipertensi

Monalisa Nasrul

Abstrak

Hipertensi merupakan faktor risiko penting untuk terjadinya komplikasi mikrovaskular seperti di pembuluh darah retina, seperti retinopati hipertensi dan oklusi pembuluh darah vena retina sentral atau cabang. Oklusi vena retina sentralis (central retinal vein occlusions CRVO) adalah salah satu penyebab tertinggi gangguan penglihatan dan kebutaan. Pasien adalah laki-laki berusia 65 tahun dengan keluhan penglihatan mata kiri buram sejak 1-2 bulan yang lalu dengan riwayat hipertensi. Hasil pemeriksaan oftalmologis memperlihatkan visus terbaik mata kanan (OD) 6/9 dan mata kiri (OS) 1/60; terdapat *relative afferent pupillary defect* (RAPD) pada OS; fundus OD dalam batas normal; fundus OS terdapat perdarahan di 4 kuadran retina, pembuluh vena melebar dan berkelok-kelok, edema retina-makula-papil N II. Tidak ada rubeosis iris dan peningkatan tekanan bola mata (TIO). Faktor risiko yang ditemukan adalah hipertensi dan dislipidemia. Pasien didiagnosis dengan unilateral CRVO dengan beberapa faktor risiko. Tata laksana meliputi kontrol ketat untuk evaluasi segmen anterior posterior mata, dan mengendalikan faktor risiko untuk mencegah CRVO pada mata sebelahnya.

Katakunci

CRVO, hipertensi, dislipidemia, iskemia, gangguan penglihatan

Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

*e-mail: doktermona@yahoo.com

1. Pendahuluan

Central retinal vein occlusions (CRVO) disebabkan oleh trombosis pada vena retina sentralis saat melewati lamina kribrosa.^{1,2} CRVO sering dikenal dengan sebutan stroke pada mata. Kelainan ini merupakan penyebab kebutaan kedua tertinggi dari seluruh kelainan pada pembuluh darah retina. Diperkirakan terdapat 2.5 juta kasus CRVO dari seluruh dunia.³ Insidens CRVO dilaporkan berkisar antara 0.1-0.7% di beberapa studi populasi dan mencapai 1.3% pada orang berusia 65 tahun ke atas.⁴ Kebutuan akibat CRVO paling sering disebabkan oleh edema makula, perdarahan vitreus, neovaskularisasi dan glaukoma neovaskular.^{3,4}

Faktor risiko untuk CRVO adalah tekanan darah tinggi yang tidak terkontrol, diabetes melitus, glaukoma sudut terbuka, usia, peningkatan laju endap darah, kelainan kardiovaskular dan dislipidemia.⁵

CRVO diklasifikasikan menjadi tipe iskemik dan non iskemik berdasarkan perfusi jaringan retina. Tipe iskemik berkaitan dengan gangguan penglihatan serta komplikasi yang lebih berat akibat peningkatan *anti vascular epithelial growth factor* (VEGF).⁴

Pada laporan kasus ini akan dibahas lebih lanjut tentang faktor risiko, komplikasi dan tata laksana CRVO terutama di daerah dengan keterbatasan sarana prasarana diagnostik dan terapi.

2. Pemaparan Kasus

Pasien seorang laki-laki, berusia 65 tahun, datang ke poliklinik mata RSUP NTB dengan keluhan penglihatan mata kiri buram sejak sekitar 1-2 bulan yang lalu. Tidak ada mata merah, nyeri dan silau. Tidak ada riwayat trauma sebelumnya. Pasien memiliki riwayat hipertensi sejak 10 tahun dengan tekanan darah tidak terkontrol dengan pengobatan tidak teratur.

Pemeriksaan tanda vital menunjukkan tekanan darah 170/100 mmHg. Hasil pemeriksaan tanda vital selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 1.

Pemeriksaan oftalmologis memperlihatkan tajam penglihatan OD 6/9 cc dan OS 1/60 cc. Tekanan bola mata ODS dalam batas normal.

Segmen anterior kedua mata dengan menggunakan slit lamp tidak menunjukkan kelainan. Pada pemeriksaan refleks pupil terdapat *relative afferent pupillary defect* (RAPD) pada mata kiri.

Pemeriksaan fundus kedua mata dilakukan pada kondisi pupil lebar dengan tropicamide 0.5% topikal. Pada Gambar 1 tampak bahwa fundus OD tidak memperlihatkan kelainan. Pada Gambar 2 fundus OS memperlihatkan gambaran papil berbatas kabur, hiperemis, perdarahan peripapil, vena retina membesar dan berkelok-kelok, perdarahan retina berbentuk *flame shaped*, blot, edema, eksudat keras dan lunak di seluruh kuadran. Terdapat edema berat pada makula.

Diagnosis kerja yang ditegakkan saat pasien datang adalah CRVO, diabetik retinopati, edema papil dan retinopati hipertensi *grade IV*.



Gambar 1. Foto fundus OD normal

Pemeriksaan lanjutan yang dilakukan adalah foto fundus dan pemeriksaan laboratorium meliputi darah lengkap, gula darah, profil lipid darah, fungsi ginjal dan hati. Hasil pemeriksaan laboratorium dapat dilihat di Tabel 2.

Tata laksana yang dilakukan pada pasien ini adalah konsul ke bagian penyakit dalam untuk tatalaksana faktor risiko berupa hipertensi dan hiperkolesterolemia. Selanjutnya direncanakan untuk dilakukan penyuntikan anti VEGF intra vitreal dan fotokoagulasi pan-retina setelah edema retina mengalami perbaikan.

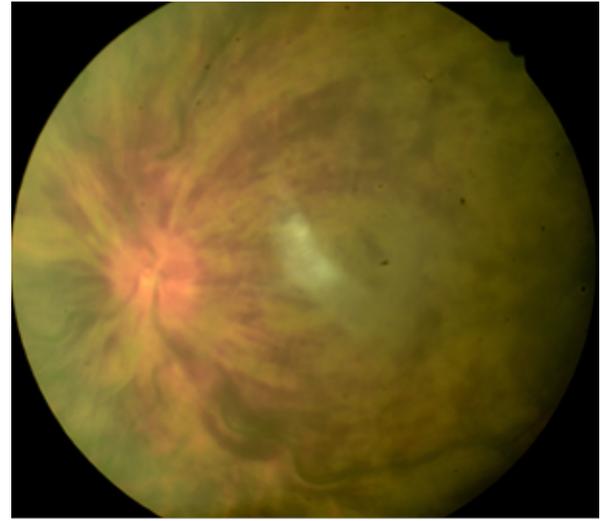
3. Pembahasan

Kasus ini adalah gambaran kasus CRVO yang paling sering ditemui dalam praktek sehari-hari. Pasien dengan usia 65 tahun ke atas dengan 1 atau lebih faktor risiko. Usia, hipertensi, diabetes, glaukoma dan dislipidemia dilaporkan merupakan faktor risiko utama terjadinya CRVO.

Pasien dengan hipertensi berisiko terkena CRVO sebanyak 2.5 kali dibanding orang tanpa hipertensi.⁵ Studi Geneva pada tahun 2010 memperlihatkan hipertensi ditemukan pada 64% pasien dengan oklusi vena retina (CRVO/BRVO) dengan usia rata-rata 65 tahun.⁶

Diabetes meningkatkan probabilitas untuk terkena CRVO sebesar 1.3-2.9 kali lebih besar dibanding non diabetes.⁵

Pasien datang setelah keluhan gangguan penglihatan terjadi cukup lama. Berbeda dengan *central retinal artery occlusion* (ARVO) yang menimbulkan gangguan



Gambar 2. Foto fundus OS dengan CRVO, perdarahan *dot-blot*, *flame shaped* di keempat kuadran, vena membesar dan berkelok-kelok, edema retina luas serta edema makula.

penglihatan mendadak, CRVO mengakibatkan keluhan penurunan penglihatan yang bersifat subakut.

Teori terjadinya CRVO secara histologi diterangkan dengan adanya trombus pada lumen vena retina sentral di daerah lamina kribrosa. Pada daerah ini terjadi penyempitan fisiologis sehingga tebal lapisan mielin nervus optik juga menipis dari 4 mm menjadi 1.5 mm. Kondisi anatomis ini memungkinkan kompresi arteri retina sentralis terhadap vena retina sentralis yang berakibat pada kerusakan endotel, turbulensi aliran darah dan pembentukan trombus diikuti edema dan inflamasi. Teori lain mengatakan trombus bisa saja berasal dari tempat lain atau CRVO terjadi murni akibat gangguan vaskular.⁷

Sumbatan vena retina sentralis dapat terjadi parsial atau total. Stasis darah di vena memperlambat aliran darah dari arteri retina yang menyebabkan jaringan retina menjadi iskemi bahkan infark. Oklusi atau obstruksi parsial mengakibatkan gangguan perfusi terutama di perifer sehingga retina yang mengalami iskemi tidak begitu luas. Pada kondisi ini, visus biasanya lebih baik dari 6/60, edema makula bisa ada/tidak dan tidak ditemukan RAPD.⁸

Namun pada sumbatan total, proses ini disertai dengan ekstrasvasasi cairan plasma, darah, lemak yang masif sehingga memperlihatkan gambaran fundus yang khas seperti badai topan. Sehingga sangat mungkin ditemukan penurunan visus berat yaitu < 6/60 dan adanya *relative afferent pupillary defect* (RAPD).⁸

Tabel 1. Pemeriksaan tanda vital

Tekanan Darah	160/100 mmHg
Frekuensi Nafas	20 kali/menit
Frekuensi nadi	88 kali/menit
Suhu	36.50 C
Skala nyeri	0/10

Tabel 2. Hasil pemeriksaan laboratorium

GD puasa	100 mg%
GD 2 jam PP	117 mg %
Kolesterol total	263 mg%
Trigliserida	225 mg%
HDL- kolesterol	47 mg%
LDL- kolesterol	193 mg%

Penting untuk mengetahui tipe CRVO yang dialami pasien, iskemik atau non iskemik karena berhubungan dengan derajat keparahan, komplikasi dan prognosis fungsi penglihatan di kemudian hari.

CRVO dikatakan iskemik bila ditemukan 1 atau lebih tanda berikut ini: visus kurang dari 6/60, adanya RAPD, adanya perdarahan intra retina yang dalam dan berwarna gelap, multipel *cotton woolspot*, derajat dilatasi dan *tortuosity* vena, terdapat lebih dari 10 DD area non perfusi pada FFA dan pada pemeriksaan ERG ditemukan penurunan gelombang b, b:a rasio dan pemanjangan *implicit time* dari gelombang b.⁸

Idealnya, pemeriksaan *fundus fluoresceance angiography* (FFA) diperlukan untuk mengetahui luas daerah retina non perfusi untuk membedakan antara CRVO tipe iskemik dengan non iskemik, begitu juga dengan pemeriksaan ERG. Namun, kriteria visus, RAPD dan gambaran fundus sudah bisa dijadikan dasar untuk menyatakan CRVO pada pasien ini adalah tipe iskemik.

Secara umum, 75% kasus CRVO adalah tipe non iskemik yang kemudian 34% diantaranya berkembang menjadi iskemik setelah 3 tahun *follow-up*, 50% sembuh spontan tanpa terapi, Prognosis visual untuk CRVO non iskemik biasanya baik.^{9;10}

Sebaliknya tipe iskemik dilaporkan memiliki prognosis visual lebih buruk karena komplikasi berupa edema makula persisten dan neovaskularisasi ditemukan pada 40-70% pasien. Hampir 90% pasien dengan CRVO iskemik memiliki tajam penglihatan akhir <6/60.¹⁰

Tata laksana CRVO harus bersifat komprehensif dan terpadu. Kontrol ketat terhadap faktor risiko memperkecil kemungkinan mata sebelahnya untuk mengalami oklusi vena retina di kemudian hari. Umumnya CRVO bersifat unilateral, hanya 10% yang mengalami CRVO bilateral. pada kasus CRVO unilateral, 5% diantaranya akan mengalami CRVO pada mata sebelahnya dalam kurun waktu 1 tahun.^{10;11}

Pasien ini sudah dikonsultasikan ke bagian Penyakit Dalam untuk tata laksana faktor risikonya. Tata laksana dari bagian Mata mencakup kontrol ketat untuk evaluasi visus, tekanan bola mata, tanda-tanda rubeosis iris dan gambaran fundus terutama edema makula.

Pada kasus dengan belum terjadinya neovaskularisasi iris, terapi anti-VEGF intravitreal memperlihatkan risiko yang lebih rendah untuk terjadinya rubeosis iris, yaitu sebanyak 82%. Selain itu, anti-VEGF memberikan perbaikan visus serta pengurangan edema makula setelah penyuntikan selama 6 bulan.¹² Injeksi steroid intravitreal yang dahulu sering dilakukan saat ini sudah jarang dikerjakan karena efeknya lebih singkat dan pemberian berulang tidak memperbaiki visus pasien.¹³

Laser fotokoagulasi panretina (*pan-retinal photocoagulation PRP*) dilakukan bila sudah ada tanda-tanda neovaskularisasi di iris.¹⁴ Laser sebelum timbulnya rubeosis tidak memberikan hasil yang lebih baik. Namun, laser profilaksis dapat dilakukan bila kondisi geografis atau kepatuhan menjadi masalah di beberapa daerah. Laser fotokoagulasi menurunkan kebutuhan jaringan retina akan oksigen sehingga menurunkan kadar VEGF yang

berperan utama dalam neovaskularisasi.

Pada kasus dengan rubeosis iridis, selain laser PRP, pemberian anti-VEGF intra vitreal saat ini menjadi pilihan terbaru dan memberikan hasil baik dalam meningkatkan visus serta mengurangi edema makula. Anti-VEGF yang diberikan dapat berupa ranibizumab, bevacizumab, aflibersept dan pegaptanid sodium, diberikan dalam interval tiap bulan selama 6 bulan untuk selanjutnya dapat diberikan sesuai kebutuhan.¹² Kombinasi PRP dengan anti-VEGF intravitreal memberikan perbaikan anatomi dan visus lebih baik daripada salah satu terapi saja.¹⁴

Durasi CRVO serta deteksi dini memegang peranan penting dalam keberhasilan terapi. Studi COPERNICUS dan GALILEO menyebutkan anti-VEGF memberikan efek terbaik bila dilakukan dalam jangka waktu maksimal 9 bulan sejak onset.¹⁵⁻¹⁷ Studi CRUISE menyimpulkan bahwa terapi yang dimulai kurang dari 2 bulan setelah onset memberikan perbaikan visus terbanyak dibandingkan setelah 2 bulan.¹⁸

Pasien ini datang 1-2 bulan dari perkiraan onset CRVO dengan edema makula berat dan belum adanya neovaskularisasi iris. Terapi pilihan pada kasus ini adalah dengan injeksi anti-VEGF intravitreal dengan protokol setiap bulan selama 6 bulan berturut-turut. Laser PRP belum diperlukan namun pada kasus dengan pertimbangan tertentu dapat dilakukan untuk profilaksis. Saat ini pasien sudah dilakukan laser PRP pada bulan ke-3 setelah onset, hanya saja tidak bisa maksimal karena edema retina masih cukup berat.

4. Kesimpulan

Kasus ini memperlihatkan CRVO iskemik unilateral pada pasien dengan faktor risiko hipertensi, dislipidemia dan usia tua. Terapi untuk bidang oftalmologis belum dapat dilakukan secara optimal. Kontrol ketat untuk faktor risiko dan deteksi rubeosis serta glaukoma neovaskular sangat penting untuk dilakukan pada kasus ini untuk mencegah perburukan visus serta deteksi dini CRVO pada mata sebelahnya.

5. Singkatan

CRVO - central retinal vein occlusions
RAPD - relative afferent pupillary defect
PRP - pan-retinal photocoagulation
VEGF - vascular endothelial growth factor

Daftar Pustaka

1. Green WR, Chan CC, Hutchins GM, Terry JM. Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Retina*. 1981;1:27-55.
2. Green WR. *Retina*. In Spencer WH (Ed): *Ophthalmic pathology*. Ophthalmic pathology, an atlas and

- textbook. 3rd ed. Philadelphia. WB Saunders Company; 1985.
3. Science of CRVO. An informational guide on central retinal vein occlusions. 2013; Available from: <http://www.eylea.com/static/documents/InformationalGuide-ScienceofCRVO.pdf>.
 4. Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Archives of ophthalmology*. 2008;126(4):513–518.
 5. Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for central retinal vein occlusion. *Archives of Ophthalmology*. 1996;114(5):545.
 6. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion: twelve-month study results. *Ophthalmology*. 2011;118(12):2453–2460.
 7. AAO. Central Retinal Vein Occlusion; 2016. Available from: <http://www.aao.org/focalpointssnipetdetail.aspx?id=cb1fb19b-f9f9-4557-b165-f4104677a5dd>.
 8. The Royal College of Ophthalmologists. Clinical guidelines: retinal vein occlusions (RVO) guidelines. Eye. 2015;.
 9. Freidman N, Kaiser P, Trattler W. Central retinal vein occlusion. *Review of ophthalmology*. 2005;329.
 10. The Central Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:486–491.
 11. Alasil T, Lee N, Keane P, Sadda S. Central retinal vein occlusion: a case report and review of the literature. *Cases journal*. 2009;2(1):7170.
 12. Braithwaite T, Nanji AA, Lindsley K, Greenberg PB. Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;5.
 13. Brown DM, Heier JS, Clark WL, Boyer DS, Vittori R, Berliner AJ, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular oedema Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, Chan CK, Gonzalez VH, Singerman LJ, Tolentino M; SCORE Study Research Group. A randomised trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular Edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *American journal of ophthalmology*. 2009;127(9):1115–.
 14. Central Vein Occlusion Study Group. A Randomized Clinical Trial of Early Panretinal Photocoagulation for Ischemic Central Vein Occlusion: The Central Vein Occlusion Study Group N Report. *Ophthalmology*. 1995;102(10):1434–1444.
 15. Brown DM, Heier JS, Clark WL, Boyer DS, Vittori R, Berliner AJ, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 1-year results from the phase 3 COPERNICUS study. *American journal of ophthalmology*. 2013;155(3):429–437.
 16. Holz FG, Roeder J, Ogura Y, Korobelnik JF, Simader C, Groetzbach G, et al. VEGF Trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. *British Journal of Ophthalmology*. 2013;p. *bjophthalmol*–2012.
 17. Korobelnik JF, Holz FG, Roeder J, Ogura Y, Simader C, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema resulting from central retinal vein occlusion: one-year results of the phase 3 GALILEO study. *Ophthalmology*. 2014;121(1):202–208.
 18. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, Lee SY, Gray S, Saroj N, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*. 2011;118(10):2041–2049.

Peran FBXW7 pada Stem Cell Normal dan Cancer Stem Cell

Moulid Hidayat^{1,3}, Nurwidya Fariz²

Abstrak

F-box and WD40 repeat domain-containing 7 (FBXW7) adalah protein F-box yang merupakan komponen sistem ubiquitin proteasome yang berhubungan dengan beberapa protein onkogenik penting seperti Notch, c-Myc, cyclin E and c-Jun dalam mengatur proses pertumbuhan dan perkembangan sel, metabolisme sel, diferensiasi dan apoptosis. Beberapa studi terkini menunjukkan bahwa FBXW7 berperan dalam perkembangan beberapa stem cell, mencakup proses self-renewal, multipotensi, diferensiasi, dan survival. Cancer stem cell (CSC) diketahui merupakan salah satu penyebab resistensi tumor terhadap berbagai kemoterapi, kekambuhan dan metastasis tumor. FBXW7 berperan terhadap kondisi quiescence pada CSC dengan mengatur substrat downstream c-Myc. Kondisi quiescence pada CSC dapat diinhibisi dengan memblokir peran FBXW7 melalui pathway upstream and downstream FBXW7 sehingga diharapkan dapat mengatasi resistensi dan kekambuhan tumor. Artikel telaah pustaka ini akan memaparkan peran FBXW7 pada stem cell normal dan pada cancer stem cell hubungannya dengan pengembangan terapi.

Katakunci

peran FBXW7, stem cell normal, cancer stem cell, Pathway signal FBXW7

¹ Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

² Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

³ Respiratory Medicine Department, Graduate School of Medicine, Juntendo University, Japan

*e-mail: moulid@juntendo.ac.jp

1. Pendahuluan

F-box and WD40 repeat domain-containing 7 (Fbxw7; juga dikenal sebagai Fbw7, Sel-10, hCDC4, atau hAgo) merupakan protein F-box yang berhubungan dengan beberapa substrat yang tergolong dalam tipe *SCF* (*Skp1-Cul1-F-box protein*) kompleks enzim *ubiquitin ligase*.¹⁻³

Beberapa protein onkogenik penting merupakan target FBXW7 seperti Notch, c-Myc, cyclin E and c-Jun. *F-box and WD40 repeat domain-containing 7* merupakan komponen dari sistem ubiquitin proteasome yang bertanggung jawab dalam proses penghancuran protein-protein regulator yang berhubungan dengan proses homeostasis sel mencakup perkembangan siklus sel, pertumbuhan sel, metabolisme sel, diferensiasi dan apoptosis.^{4,5}

Peran FBXW7 penting dalam pencegahan karsinogenesis dengan jalan meregulasi siklus sel dan juga dianggap memiliki fungsi sebagai tumor suppressor karena perannya sebagai regulator negatif pada beberapa protein onkogenik tersebut.^{3,4,6-9} Pada tinjauan pustaka ini, penulis akan memaparkan dampak dari peran FBXW7 dalam mengatur stem cell normal mencakup somatic stem cell, embryonic stem cell (ESCs), dan induced pluripotent stem cell (iPSCs) juga dalam mengatur cancer stem cell (CSCs), serta penerapan pengetahuan tersebut dalam mengembangkan terapi anti kanker terbaru.^{1,3,4}

2. Regulator upstream dan downstream FBXW7

Beberapa penelitian saat ini telah banyak mengidentifikasi target downstream signaling ubiquitin FBXW7, namun hanya sedikit yang mengidentifikasi upstream signaling yang mengontrol fungsi selular dan stabilitas FBXW7. Beberapa bukti penting yang memperlihatkan bahwa fungsi tumor suppressor FBXW7 dapat diatur oleh gen tertentu maupun pathway upstream signaling (Gambar 1).^{2,3} Bukti terbaru telah menunjukkan beberapa molekul seperti p53, Pin1 (Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase NIMA-interacting 1) C/EBP- δ (CCAAT/enhancer-binding protein- δ), Hes-5 (Hairy and Enhancer-of-split homologues 5), Numb, maupun microRNAs (miRNAs) meliputi miR-27a and miR-223 dapat mengatur ekspresi FBXW7.

Dan terkait downstream FBXW7, banyak penelitian telah mengidentifikasi beberapa substrat spesifik FBXW7 seperti Aurora A, Cyclin E, c-Myc, c-Jun, c-Myb, HIF-1 α (Hypoxia inducible factor-1 α), KLF5 (Krüppel-like factor 5), Mcl-1 (Myeloid cell leukemia-1), mTOR (mammalian target of rapamycin), NF1 (Neurofibromatosis type 1), Notch, NRF1 (Nuclear factor E2-related factor 1), JUNB, and SREBP (Sterol regulatory element-binding proteins). Saat ini, target multiple terbaru FBW7 termasuk MED13 (Mediator 13), KLF2 (Krüppel-like factor 2), NF- κ B2, and G-CSFR (Granulocyte colony stimulating factor receptor) juga telah

diidentifikasi.^{3;4;9-11}

3. Peran FBXW7 dalam pemeliharaan stem cell

3.1 Sekilas mengenai stem cell

Stem cell dapat didefinisikan sebagai sel dengan kemampuan yang tidak terbatas dalam hal self-renewal yaitu kemampuan berproliferasi membentuk sesama stem cell dan berdiferensiasi menjadi spektrum sel yang utuh, membentuk jaringan dan atau organisme yang utuh.⁴ Saat ini, tipe baru stem cell, disebut sebagai induced pluripotent stem cell (iPSCs), yang dihasilkan dari transduksi 4 faktor transkripsi yaitu OCT4, SOX2, KLF4 dan c-Myc, sehingga memungkinkan sel dewasa secara genetik diprogram kembali menjadi sel stem-cell-like.¹ Namun beberapa penelitian terakhir memperlihatkan bahwa iPSCs berbeda secara signifikan terhadap embryonic stem cell (ESCs) dalam beberapa aspek. Di lain pihak terdapat terdapat konsep cancer stem cell (CSCs) yang juga dikenal dengan cancer stem like cells yang telah diperkenalkan beberapa tahun yang lalu dan hingga saat ini masih kontroversi. Cancer stem cell dengan kemampuan self-renewal dan berdiferensiasi telah diidentifikasi dan diisolasi dari sebagian besar kanker meliputi tumor haematopoietic, payu dara, paru, prostat, kolon, otak, kepala-leher dan kanker pankreas. Akan tetapi masih belum jelas apakah CSCs berperan dalam tumorigenesis (pembentukan tumor) secara *in vivo*.⁴

Pada jaringan seperti jaringan usus dan sum-sum tulang, fungsi stem cell adalah memperbaiki kerusakan sel dan atau mengganti jaringan yang telah hilang tersebut akibat robekan, atau perlukaan yang terjadi secara normal. Namun pada organ yang lain seperti jantung dan pancreas, stem cell hanya berdiferensiasi pada kondisi khusus seperti pada respon terhadap suatu cedera tertentu. Penelitian terhadap stem cell telah menghasilkan beberapa penemuan penting selama beberapa dekade yang lalu, tetapi hingga saat ini pemahaman terhadap signal yang memicu proses diferensiasi stem cell masih sangat terbatas. Pemahaman saat ini hanya terbatas pada apa yang mengatur dan mempertahankan stemness. Lebih lanjut penelitian dan kepustakaan saat ini berhasil memperlihatkan bahwa FBXW7 juga terlibat dalam proses diferensiasi stem cell.⁴

3.2 FBXW7 dalam proses diferensiasi stem cell normal

3.2.1 Haematopoietic stem cell

Haematopoietic stem cell (HSC) merupakan salah satu somatic stem cell yang sangat dikenal baik karakteristiknya diantara somatic stem cell lainnya. Haematopoietic stem cell berada pada sum-sum tulang belakang dan kemudian dapat berkembang menjadi berbagai tipe sel darah matur.^{1;4} Studi terhadap HSC memberikan wawasan baru terhadap stem cell di jaringan tubuh lainnya dengan sebuah gagasan bahwa pengaturan kondisi quiescence merupakan hal yang sangat penting dari fungsi

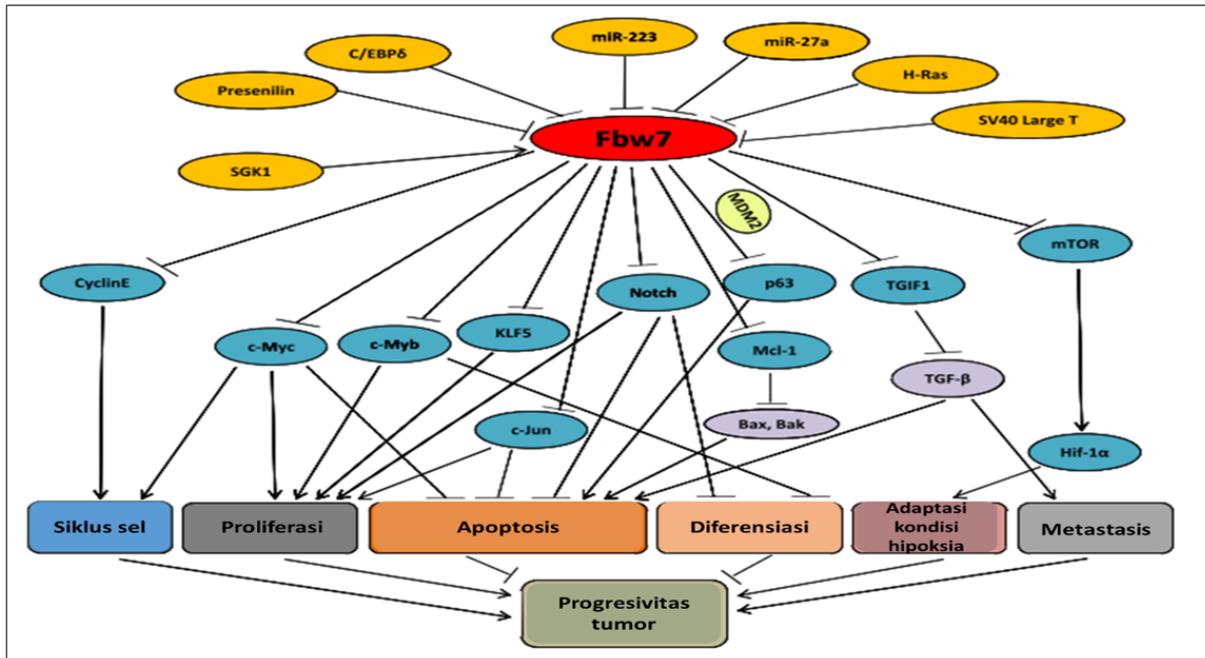
somatic stem cell. Penelitian terkini telah mulai mencari mekanisme intrinsik yang mendasari pengaturan siklus sel secara langsung pada HSC secara khusus dan secara umum pada stem cell lainnya. Sejalan dengan hal ini telah ditemukan bahwa banyaknya ekspresi c-Myc diperlukan untuk pengaturan self-renewal dan diferensiasi sel pada HSC.^{1;12}

Self-renewal dan quiescence pada HSC dikontrol oleh integrasi signal intrinsik dan ekstrinsik. Beberapa studi terbaru menunjukkan bahwa FBXW7 mengatur quiescence dan proses diferensiasi sel. Penelitian yang dilakukan oleh Takeishi and Nakayama¹⁰ menunjukkan bahwa defektif pengaturan quiescence pada HSC terjadi pada tikus percobaan yang dilakukan proses ablasi gen FBXW7 secara spesifik pada haematopoietic system.^{1;4;10} Fanotip ini dapat dipertahankan dengan menambahkan delesi gen c-Myc, hal tersebut mengindikasikan bahwa ablasi FBXW7 yang menimbulkan stabilisasi c-Myc terbukti menginduksi HSC keluar dari kondisi quiescence dan kemudian masuk kembali ke dalam siklus sel (gambar 2). Sebaliknya ekspresi FBXW7 pada HSC menekan akumulasi ekspresi c-Myc sehingga sel masuk ke dalam status quiescence. Ablasi FBXW7 juga secara spesifik mempengaruhi beberapa regulator penting lainnya yang terlibat dalam proses exit-reentry pada siklus sel, yaitu proses yang memungkinkan sel dapat keluar dari keadaan quiescence dan masuk kembali ke dalam siklus sel yaitu p57 dan E2F2.⁴ Selain itu mayoritas hasil penelitian menunjukkan bahwa c-Myc merupakan substrat FBXW7 yang penting dalam proses self-renewal, pengaturan dan pemeliharaan HSC dalam haematopoietic system.^{1;4;10}

3.2.2 Neural stem cell

Otak dewasa mengandung neural stem cell (NSC) yang dapat menghasilkan tiga macam tipe sel utama saraf yang meliputi neuron, astrosit, dan oligodendrosit. Neural stem cell dikenal dengan kemampuannya mengubah kompetensinya selama proses perkembangan. Pada dasarnya neural stem cell akan berkembang menjadi neuron dan kemudian berkembang menjadi tipe sel yang lain yang kemudian dikenal dengan tipe sel later-born yang mencakup astrosit, oligodendrosit dan sel ependimal.⁴ Dan pada faktanya ukuran dan bentuk sistem saraf utamanya tergantung kepada berapa banyak neural stem cell secara periodik re-entry ke dalam siklus sel. Hal ini didukung dengan studi yang mengungkapkan bahwa mutasi yang terjadi pada inhibitor cyclin-dependent kinase yaitu p27 dapat memblokir perkembangan siklus sel dan memperlambat diferensiasi sel sehingga menyebabkan pembesaran otak.^{4;13}

FBXW7 saat ini telah terbukti memegang peranan penting terhadap neural stem cell dalam mengatur protein Notch. Inhibisi jalur Notch oleh inhibitor DAPT (N-N-(3,5-difluorophenacetyl)-l-alanyl-S-phenylglycine-butyl ester) meningkatkan jumlah neuron dan mereduksi jumlah astrosit. Hal ini menunjukkan bahwa banyak dan persistennya signal Notch dapat mengganggu diferensiasi neural stem cell menjadi neuron, dan sebaliknya hal tersebut mendorong diferensiasi astrosit. Sejalan



Gambar 1. Skema diagram fungsi dan pengaturan networks (jaringan) FBXW7 mencakup upstream dan downstream signaling pathways hubungannya dengan progresivitas kanker.³

dengan pentingnya peran FBXW7 pada neural stem cell, studi lain menunjukkan bahwa FBXW7 sebagai regulator kunci viabilitas progenitor sel saraf dan diferensiasi neural stem cell. Selain itu inaktivasi FBXW7 dapat merusak diferensiasi neural stem cell dan secara jelas meningkatkan apoptosis seluruh progenitor neuron karena upregulation Notch 1 dan c-Jun. Inhibisi jalur Notch dengan DAPT mengurangi hambatan diferensiasi neural stem cell.^{1;13}

3.2.3 Intestinal stem cell

Epitel usus halus disusun oleh unit yang terdiri dari kriptas dan filis, dengan setiap unitnya memiliki kemampuan self-renewal dan menunjukkan tingkat kemampuan self-renewal yang tinggi dibandingkan dengan jaringan lain. Meskipun demikian status siklus sel dan identitas intestinal stem cell (ISC) masih belum dirampungkan dengan sempurna hingga saat ini. Delesi pada FBXW7 dan p53 secara simultan pada intestin menyebabkan adenokarsinoma intestin berkembang agresif dan bermetastasis. Walaupun pada penemuan ini mengindikasikan FBXW7 dan p53 bersinergi menekan perkembangan kanker intestin dan kesenergian yang sama juga terlihat pada sum-sum tulang belakang, penentuan apakah fenotip Fbxw7-deficient intestine diakibatkan oleh efek ablasi Fbxw7 pada ISC belum dapat dipastikan. Identifikasi berkelanjutan terhadap ISC kedepannya dapat membantu memecahkan dan merampungkan peran FBXW7 dalam pemeliharaan sel ini.¹

3.2.4 Embryonic stem cell

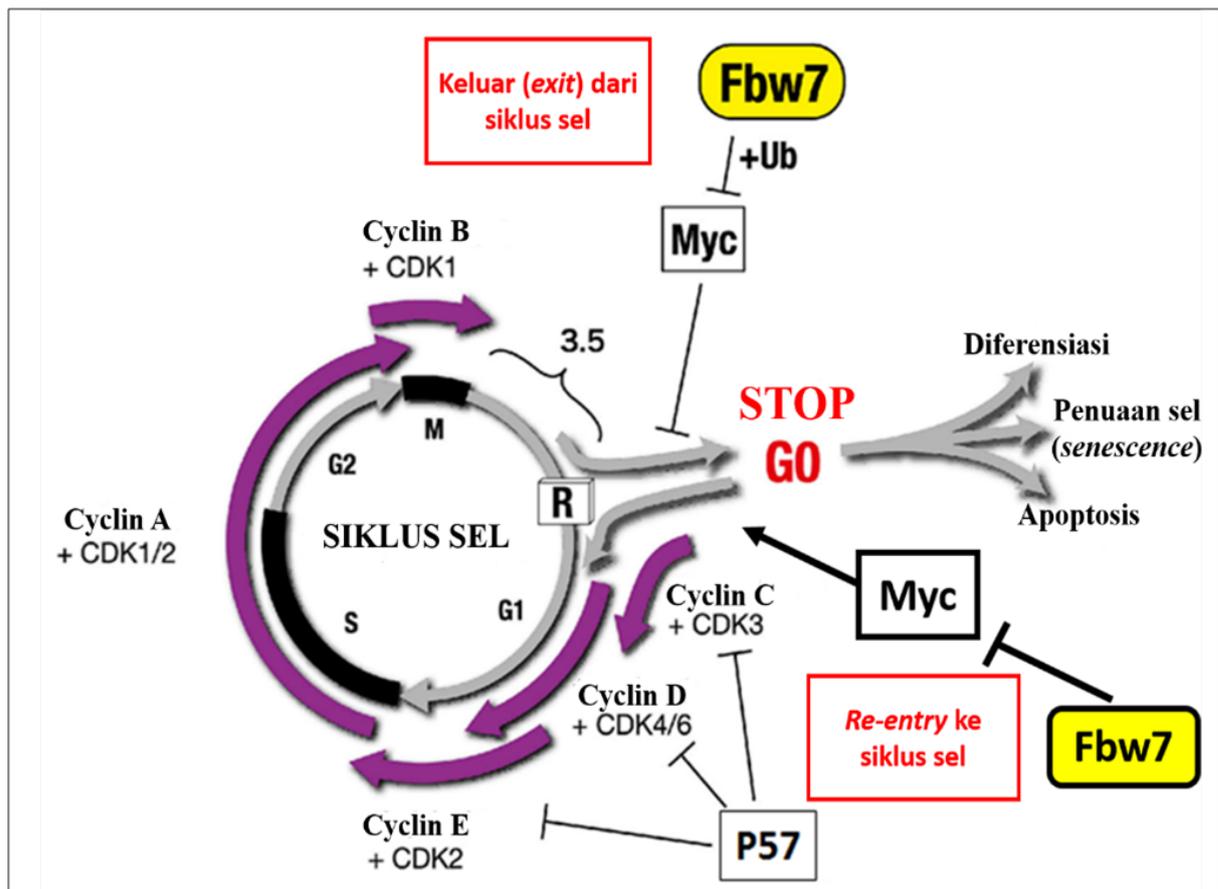
Berbeda dengan somatic stem cell dewasa, embryonic stem cell (ESC) memiliki tingkat proliferasi yang sangat cepat. Ekspresi c-Myc sangat melimpah dalam proses self-renewal ESC, sedangkan mengalami down-

regulation sebagai respon terhadap proses diferensiasi sel. Sebaliknya ekspresi FBXW7 sangat rendah pada proses self-renewal ESC dan tinggi pada proses induksi diferensiasi sel. Sejalan dengan penemuan ini, ESC-specific knockdown FBXW7 tidak mempengaruhi alkaline fosfatase positif atau pun ekspresi Nanog, hal ini menunjukkan FBXW7 tidak berperan penuh dalam self-renewal ESC. Di antara substrat FBXW7 yang telah diketahui, hanya ekspresi c-Myc lah yang mengalami peningkatan sebagai respon terhadap delesi FBXW7, dan delesi c-Myc mengembalikan fenotip Fbxw7-depleted embryonic stem cell. Hasil ini mengindikasikan bahwa FBXW7 bertanggung jawab penuh terhadap proses pluripotensi ISC dengan mengontrol stabilitas protein c-Myc.¹

3.2.5 Induced pluripotent stem cell

Induced pluripotent stem cell (iPSC), merupakan salah satu stem cell yang diperoleh dengan mengekspresikan secara sengaja faktor-faktor transkripsi yaitu Oct3/4, Sox2, Klf4, dan c-Myc atau yang sering disingkat dengan faktor OSKM pada sel fibroblast.¹⁴ Penemuan bahwa delesi FBXW7 berhubungan erat dengan pengaturan pluripotensi ESC menggiring kepada hipotesis bahwa delesi FBXW7 dapat juga berperan dalam induksi pluripotensi, yaitu suatu proses pemrograman ulang sel.¹ Selain itu delesi FBXW7 juga dapat meningkatkan efisiensi pembentukan iPSCs. Walaupun Faktor transkripsional c-Myc juga dikenal sebagai faktor kunci yang bertanggung jawab terhadap efisiensi pemrograman ulang sel, delesi tambahan terhadap c-Myc tidak menimbulkan efek promosi terhadap pembentukan iPSC yang diinduksi oleh delesi FBXW7.

Hal ini menunjukkan bahwa terdapat kontribusi la-



Gambar 2. FBXW7 mempertahankan sel dalam kondisi quiescence (G0) yaitu dengan menginduksi sel exit dari siklus sel ke dalam fase G0 dan mencegah sel re-entry ke dalam siklus sel dari fase G0 dengan mendegradasi c-Myc.^{1;12}

in dari substrat FBXW7 lainnya terhadap efek depleksi FBXW7 tersebut. Hasil ini juga menunjukkan bahwa mekanisme molekular yang mendasari proses pengaturan dan induksi pluripotensi dapat berbeda, dan perlunya identifikasi lebih lanjut terhadap substrat FBXW7 yang lainnya yang berperan dalam peningkatan efisiensi pembentukan iPSCs sehingga dapat memberikan pemahaman lebih lanjut tentang proses pemrograman ulang sel dan membuka jalan untuk meningkatkan teknik manipulasi iPSCs.^{1;14}

4. Peran FBXW7 pada cancer stem cell

4.1 Cancer stem cell dan FBXW7

Walaupun konsep cancer stem cell (CSC) pertama kali diajukan lebih dari seabad yang lalu, konsep tersebut saat ini kembali menjadi perhatian para ilmuwan di bidang kanker oleh karena pesatnya perkembangan penelitian di bidang stem cell. Meskipun demikian konsep CSC tetap menimbulkan kontroversi. Perannya dalam biologi tumor besar kemungkinan tergantung pada tipe tumor.⁵ Cancer stem cell merupakan populasi sel yang memiliki kemampuan self-renewal dan dibentuk untuk tetap hidup dan bertahan lama, tahan terhadap rintangan oleh

zat kimiawi dan elektromagnetik, quiescence, dan dapat menginvasi bagian jaringan dan organ tubuh lainnya. Dengan demikian hipotesis CSC dapat menjelaskan apa yang selama ini sering kita temukan yaitu pasien kanker secara umum tidak dapat sembuh, bahkan walaupun respon awal radiasi dan kemoterapi yang diberikan menunjukkan respon yang sangat baik.^{4;5}

Cancer stem cell yang telah menyebar jauh ke organ tubuh sekitarnya berhubungan erat dengan metastasis yang dapat muncul beberapa tahun setelah tatalaksana pembedahan kuratif pada tumor primer.⁵ Beberapa penanda positif yang mengidentifikasi CSC pada variasi tumor telah ditemukan.^{5;15} Bukti terbaru mengindikasikan bahwa kanker dapat muncul dan berkembang dari CSC, karena dapat melakukan self-renewal, diferensiasi, dan regenerasi sel fenotipik dari tumor asal ketika diimplantasikan ke tikus percobaan dengan imonodefisiensi berat. Konsep CSC tidak diragukan lagi dapat membantu kita mengetahui lebih dalam perihal biologi tumor dan diharapkan dapat dijadikan dasar rancangan terapi terbaru untuk mengeradikasi tumor dengan CSC sebagai target terapi.^{5;8}

Leukaemia-initiating cell (LIC), yang merupakan sub populasi sel yang menginduksi terjadinya leukimia, berkontribusi dalam pemahaman terhadap CSC, sama halnya seperti HSC yang digunakan oleh peneliti stem

cell dunia untuk memahami mekanisme yang mendasari pengaturan fungsi stem cell normal. Leukaemia-initiating cell memiliki sifat yang sama dengan HSC dalam hal self-renewal, multipotensi, dan quiescence, dan quiescence ini berkontribusi terhadap resistensi leukemia terhadap kemoterapi konvensional. Sejalan dengan hal tersebut penelitian terbaru oleh Wang Z et al⁸ menunjukkan bahwa FBXW7 juga terlibat dalam regulasi resisten obat. Selain itu beberapa grup peneliti juga telah menyimpulkan bahwa cancer stem cell resisten terhadap kemoterapi disebabkan oleh meningkatnya ekspresi gen ABC drug transporters seperti ABCG2 dan ABCC1 yang melindungi CSC dari agen kemoterapi. Di lain pihak, Notch yang merupakan substrat FBXW7 terderegulasi dalam CSC, sehingga proses self-renewal menjadi tidak terkontrol dan memicu perkembangan tumor, hal ini mengindikasikan bahwa FBXW7 memiliki peran dalam biologi CSC melalui pathway Notch.^{3;16} Jaringan signal Noth sering mengalami overexpression pada beberapa keganasan mencakup keganasan pada organ-organ seperti paru, kolon, kepala-leher, pankreas, ginjal, leukemia myeloid akut, Hodgkin dan limfoma sel besar. Saat ini telah dibuktikan bahwa CSC dikontrol oleh pathway Notch, sebagai contoh CSC kanker paru dara upregulate Notch, dan inhibisinya menurunkan jumlah cancer stem cell dan kapasitas self-renewal.^{3;4} Penemuan penting yang lain yaitu delesi FBXW7 pada sel kanker kolon menimbulkan karakteristik stem-like. Hubungan antara stemness and FBXW7 telah dilaporkan dan dihubungkan dengan beberapa pathway seperti Notch, c-Myc, c-Jun.⁴

4.2 Hubungan FBXW7 dan c-Myc

Siklus sel didorong oleh beberapa aktivasi cyclin-dependent kinases (CDKs), aktivitas tersebut dimodulasi oleh regulator kunci seperti cyclins and CDK inhibitors.³ Sistem Ubiquitin proteasome bertanggung jawab terhadap ubiquitylation dan selanjutnya terhadap degradasi regulator-regulator siklus sel. Protein FBXW7 memediasi ubiquitylation dan dengan demikian berkontribusi terhadap protein-protein regulator siklus sel. Telah dilaporkan bahwa target FBXW7 adalah degradasi beberapa protein mamalia yang mengontrol perkembangan siklus sel mencakup cyclin E, c-Myc, c-Jun, Notch, dan KLF5. Pada tinjauan pustaka kali penulis akan memaparkan secara singkat mekanisme FBXW7 memediasi dan mengontrol siklus sel melalui protein c-Myc.^{3;17}

Faktor transkripsi c-Myc merupakan regulator kunci proses keluarnya dan masuk kembalinya ke dalam siklus sel (gambar 2). Hal ini didukung oleh penelitian yang menunjukkan bahwa ablasi genetik FBXW7 dapat menginduksi sel LIC yang dorman masuk ke dalam siklus sel dengan mengakumulasi ekspresi c-Myc dalam sel tersebut. Selain itu penelitian pada model tikus dengan leukemia limfoblastik akut sel B yang kemudian dilakukan ablasi genetik FBXW7, ditemukan dapat menginduksi apoptosis yang berhubungan dengan ekspresi gen target p53 yang merupakan upstream signal FBXW7 pada sel leukemia dan juga menghambat progresivitas penyakit.^{1;10} Level ekspresi c-Myc ditemukan

meningkat pada banyak tumor ganas sebagai hasil dari amplifikasi atau mutai pada gen c-Myc, dan banyak mutasi pada c-Myc mempengaruhi stabilitas encoded protein. Beberapa tipe CSC memperlihatkan gambaran yang mirip dengan HSC normal seperti self-renewal, pluripotency dan quiescence, pada proses ini FBXW7 diperlukan untuk proses survival dengan menekan aktivitas c-Myc.⁴ Degradasi c-Myc oleh FBXW7 berhubungan dengan pengaturan stabilitas c-Myc dalam fase G1 siklus sel.^{3;17} Implikasi klinis terapi terhadap FBXW7 memegang peran penting dalam proses self-renewal dan diferensiasi.^{4;8} Ia juga dibutuhkan untuk pemeliharaan quiescence HSC, sehingga jika terjadi delesi FBXW7 akan menyebabkan peningkatan proliferasi HSC. Di lain pihak, delesi FBXW7 menghambat diferensiasi sel NSC dan meningkatkan apoptosis neural progenitor. Sehingga pengaturan FBXW7 secara teori dapat digunakan untuk mengontrol diferensiasi stem cell dan berpotensi sebagai terapi klinis potensial.⁸

Seperti yang telah penulis paparkan sebelumnya bahwa FBXW7 memiliki peran besar terhadap CSC. Oleh karena itu, besar kemungkinan hal tersebut dapat dijadikan target untuk mengeliminasi CSC melalui upregulation aktivitas FBXW7 yang dapat merupakan strategi baru dalam pengobatan kanker.⁸ Overexpression FBW7 ataupun induksi ekspresi FBXW7 dimungkinkan dengan memanipulasi upstream regulator-nya mencakup p53, dan beberapa microRNA.⁴

5. Kesimpulan

Kita telah berdiskusi terkait penelitian terbaru yang juga telah mengidentifikasi bahwa FBXW7 merupakan pemain kunci dalam pengaturan keseimbangan antara stem cell dormancy dan self-renewal. Yang perlu digaris bawahi adalah bahwa fungsi FBXW7 pada stem cell berbeda-beda tergantung dari sistem organ terkait. Sebagai contoh FBXW7 dibutuhkan untuk proses diferensiasi neural, sementara delesi FBXW7 pada HSC menyebabkan gangguan pada pemeliharaan quiescence dan delesi yang prematur pada HSC. Dari beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa delesi FBXW7 menimbulkan konsekuensi yang berlawanan diantara HSC dan NSC. Sehingga kemampuan yang dimiliki FBXW7 dalam mengontrol diferensiasi stem cell, besar kemungkinan memiliki dampak yang signifikan dalam merancang terapi spesifik baru, termasuk dalam hal tata-laksana kanker.^{4;8} Di lain pihak, hal tersebut memungkinkan untuk dikembangkan inhibitor spesifik terhadap protein regulator upstream untuk mengaktivasi ataupun mengembalikan fungsi FBXW7. Sebagai alternatif juga dapat dikembangkan inhibitor spesifik terhadap protein regulator downstream FBXW7, yang banyak diantara protein target tersebut merupakan onco-proteins, dapat juga dijadikan sebagai tatalaksana yang layak.⁸

Daftar Pustaka

1. Takeishi S, Nakayama K. Role of Fbxw7 in the maintenance of normal stem cells and cancer-initiating cells. *British journal of cancer*. 2014;111(6):1054–1059.
2. Wang L, Ye X, Liu Y, Wei W, Wang Z. Aberrant regulation of FBW7 in cancer. 2014;.
3. Cheng Y, Li G. Role of the ubiquitin ligase Fbw7 in cancer progression. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2012;31(1-2):75–87.
4. Wang Z, Inuzuka H, Fukushima H, Wan L, Gao D, Shaik S, et al. Emerging roles of the FBW7 tumour suppressor in stem cell differentiation. *EMBO reports*. 2012;13(1):36–43.
5. Clevers H. The cancer stem cell: premises, promises and challenges. *Nature medicine*. 2011;p. 313–319.
6. Mao JH, Perez-losada J, Wu D, DelRosario R, Tsunematsu R, Nakayama KI, et al. Fbxw7/Cdc4 is a p53-dependent, haploinsufficient tumour suppressor gene. *Nature*. 2004;432(7018):775–779.
7. Sionov RV, Netzer E, Shaulian E. Differential regulation of FBXW7 isoforms by various stress stimuli. *Cell Cycle*. 2013;12(22):3547–3554.
8. Wang Z, Fukushima H, Gao D, Inuzuka H, Wan L, Lau AW, et al. The two faces of FBW7 in cancer drug resistance. *Bioessays*. 2011;33(11):851–859.
9. Wang Z, Inuzuka H, Zhong J, Wan L, Fukushima H, Sarkar FH, et al. Tumor suppressor functions of FBW7 in cancer development and progression. *FEBS letters*. 2012;586(10):1409–1418.
10. Takeishi S, Matsumoto A, Onoyama I, Naka K, Hirao A, Nakayama KI. Ablation of Fbxw7 eliminates leukemia-initiating cells by preventing quiescence. *Cancer cell*. 2013;23(3):347–361.
11. Cheng NC, Wang S, Young TH. The influence of spheroid formation of human adipose-derived stem cells on chitosan films on stemness and differentiation capabilities. *Biomaterials*. 2012;33(6):1748–1758.
12. Takeishi S. [Cell cycle regulation in cancer stem cells]. *Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine*. 2015;73(5):779–783.
13. Hoeck JD, Jandke A, Blake SM, Nye E, Spencer-Dene B, Brandner S, et al. Fbw7 controls neural stem cell differentiation and progenitor apoptosis via Notch and c-Jun. *Nature neuroscience*. 2010;13(11):1365–1372.
14. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *cell*. 2006;126(4):663–676.
15. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *nature*. 2001;414(6859):105–111.
16. Izumi N, Helker C, Ehling M, Behrens A, Herzog W, Adams RH. Fbxw7 controls angiogenesis by regulating endothelial Notch activity. *PloS one*. 2012;7(7):e41116.
17. Morra F, Luise C, Merolla F, Poser I, Visconti R, Ilardi G, et al. FBXW7 and USP7 regulate CCDC6 turnover during the cell cycle and affect cancer drugs susceptibility in NSCLC. *Oncotarget*. 2015;6(14):12697.

Panduan bagi Penulis Naskah di Jurnal Kedokteran Unram

Dewan Penyunting^{1*}

Abstrak

Naskah yang diterbitkan suatu jurnal dituntut untuk memiliki keseragaman pola dan penampilan. Hal ini bertujuan untuk memudahkan pembaca dalam membaca isi jurnal tanpa harus terganggu inkonsistensi penampilan. Untuk itu, Jurnal Kedokteran Unram menyusun aturan sistematika penulisan naskah bagi penulis yang hendak mengirimkan naskah untuk dimuat di Jurnal Kedokteran Unram. Sistematika naskah dibedakan berdasarkan jenis naskah yang hendak dikirimkan oleh penulis. Terdapat tiga jenis naskah, yaitu penelitian, tinjauan pustaka dan laporan kasus. Persyaratan ketiga jenis naskah akan dibahas pada panduan ini.

Katakunci

panduan penulisan; penelitian; tinjauan pustaka; laporan kasus

¹ Jurnal Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

*e-mail: jurnal.kedokteran.unram@gmail.com

1. Pendahuluan

Jurnal Kedokteran Unram dalam tatakelolanya mengacu pada rekomendasi dari *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE). Prinsip-prinsip dalam rekomendasi tersebut digunakan dalam menyusun panduan ini. Panduan ini akan menyajikan rambu-rambu bagi penulis dalam mempersiapkan naskah ilmiah yang hendak dikirimkan ke Jurnal Kedokteran Unram. Kami menyarankan penulis untuk membaca pula rekomendasi lengkap dari ICMJE tersebut yang dapat diakses melalui tautan <http://www.icmje.org/recommendations>.

2. Kepengarangan

Kepengarangan (*authorship*) menjadi hal yang mendasar dalam penerbitan Jurnal Kedokteran Unram. Apabila penulis hanya bekerja seorang diri sejak awal penelitian hingga akhir terselesaikannya suatu naskah, kepengarangan serta merta akan menjadi hak tunggal penulis tersebut. Namun, bila ada banyak pihak yang terlibat, kepengarangan akan tersebar pada masing-masing pihak yang terlibat. Dalam hal ini, penulis yang mengirimkan naskah ke Jurnal Kedokteran Unram perlu menyampaikan informasi mengenai kontribusi pihak-pihak yang terlibat dalam proses penyusunan naskah yang dikirimkan.

Berdasar rekomendasi ICMJE, kepengarangan didasarkan pada empat kriteria, yaitu 1) kontribusi yang bermakna terhadap perencanaan atau pelaksanaan atau analisis atau interpretasi data penelitian, 2) kontribusi dalam menyusun atau merevisi naskah, 3) kontribusi dalam penyelesaian naskah sebelum dikirim ke jurnal dan 4) pernyataan kesediaan untuk ikut bertanggung jawab

atas isi naskah. Untuk setiap naskah yang dikirimkan ke Jurnal Kedokteran Unram, seseorang dapat dicantumkan sebagai penulis apabila memenuhi seluruh kriteria tersebut. Bila seseorang hanya memenuhi sebagian saja, dianjurkan untuk mencantumkan namanya di Ucapan Terima Kasih sebagai kontributor non penulis.²

3. Persyaratan Umum Naskah

- Naskah yang dikirimkan ke Jurnal Kedokteran Unram harus bersifat ilmiah. Naskah harus mengandung data dan informasi yang bermanfaat dalam memajukan ilmu dan pengetahuan di bidang kedokteran.
- Naskah yang dikirimkan adalah naskah asli yang belum pernah dipublikasikan dalam penerbitan apapun atau tidak sedang diminta penerbitannya oleh media lain baik di dalam maupun di luar negeri.
- Naskah ditulis dalam Bahasa Indonesia dengan memenuhi kaidah-kaidah penulisan yang baik dan benar.
- Kalimat dalam naskah harus dituliskan secara lugas dan jelas.
- Sebagai tambahan, penulis diharapkan menyediakan abstrak berbahasa Inggris untuk digunakan sebagai bahan pengindeksan *Open Access Initiatives* (OAI).
- Penulis mencantumkan institusi asal dan alamat e-mail sebagai media korespondensi. Apabila terdapat lebih dari satu penulis, cukup dituliskan

satu alamat e-mail sebagai media korespondensi. Apabila terdapat lebih dari satu penulis dan masing-masing berasal dari institusi yang berbeda, semua institusi asal harus dituliskan.

- Naskah dikirimkan melalui sistem publikasi dalam jaringan Jurnal Kedokteran Unram yang dapat diakses melalui <http://jku.unram.ac.id>.
- Naskah dapat diedit oleh redaksi tanpa mengubah isi untuk disesuaikan dengan format penulisan yang telah ditetapkan oleh Jurnal Teknologi Laboratorium Medik Indonesia. Redaksi menyimpan naskah yang sudah benar untuk diterbitkan, artikel yang layak diterima sesuai dengan ruang yang tersedia, dan menjamin berturut-turut kejelasan dan konsistensi gaya tulisannya.
- Naskah yang diterima beserta semua ilustrasi yang menyertainya menjadi milik sah penerbit, baik secara keseluruhan atau sebagian, dalam bentuk cetakan atau elektronik tidak boleh dikutip tanpa ijin tertulis dari penerbit.
- Semua data, pendapat, atau pernyataan yang terdapat dalam naskah merupakan tanggung jawab penulis. Penerbit, dewan redaksi, dan seluruh staf Jurnal Teknologi Laboratorium Medik Indonesia tidak bertanggung jawab atau tidak bersedia menerima kesulitan maupun masalah apapun sehubungan dengan akibat ketidak-tepatan, kesesatan data, pendapat, maupun pernyataan terkait.
- Naskah yang diterima akan diberitahukan kepada penulis dan ditentukan segera 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.
- Kepastian pemuatan atau penolakan akan diberitahukan melalui sistem publikasi dalam jaringan Jurnal Kedokteran Unram. Makalah yang tidak dimuat akan dikembalikan.

4. Jenis-jenis Naskah

Jurnal Kedokteran Unram menerima beberapa jenis naskah untuk dimuat dalam bagian yang bersesuaian dalam jurnal. Masing-masing jenis mempunyai persyaratan yang harus dipenuhi oleh penulis. Berikut ini adalah keterangan mengenai jenis-jenis naskah tersebut.

4.1 Penelitian

Jenis naskah pertama adalah naskah yang ditujukan untuk dimuat di Bagian Penelitian Jurnal Kedokteran Unram. Naskah penelitian merupakan laporan hasil penelitian yang dilakukan oleh penulis. Naskah dibatasi

3.000 kata, disertai abstrak, memuat maksimal 5 tabel dan gambar (total) dan maksimal 40 pustaka rujukan. Judul naskah dibatasi maksimal 15 kata. Abstrak dibatasi maksimal 250 kata.

4.2 Kasus

Kelompok naskah kedua adalah naskah yang ditujukan untuk dimuat di Bagian Kasus Jurnal Kedokteran Unram. Kelompok naskah ini terdiri atas Laporan Kasus dan Penalaran Klinis. Naskah dibatasi 2.700 kata dengan maksimal 5 tabel dan gambar (total) dan maksimal 25 pustaka rujukan. Terdapat sedikit perbedaan antara Laporan Kasus dan Penalaran Klinis. Laporan Kasus berisi satu hingga tiga pasien atau satu keluarga. Kasus dipaparkan secara lengkap dan dibahas hal-hal yang membuat kasus tersebut menarik secara ilmiah. Penalaran Klinis berisi satu kasus yang dikupas secara bertahap dalam konteks pengambilan keputusan klinis. Data anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang pasien disajikan satu per satu untuk memberikan gambaran mengenai proses penalaran klinis ketika suatu data diolah menjadi informasi oleh seorang klinisi. Bilamana diperlukan penulis dapat mengirimkan lebih banyak gambar untuk dimuat sebagai suplemen. Gambar tersebut tidak akan masuk dalam badan naskah namun akan disediakan tautannya di laman jurnal. Judul naskah dibatasi maksimal 15 kata. Abstrak dibatasi maksimal 250 kata.

4.3 Tinjauan Pustaka

Kelompok naskah ketiga adalah naskah yang ditujukan untuk dimuat di Bagian Tinjauan Pustaka Jurnal Kedokteran Unram. Naskah tinjauan pustaka dibatasi maksimal 5.000 kata. Naskah dapat dilengkapi dengan maksimal 7 tabel dan gambar (total) dan maksimal 40 pustaka rujukan. Judul naskah dibatasi maksimal 15 kata. Abstrak dibatasi maksimal 250 kata.

5. Penyiapan Berkas Naskah

Penulis perlu mempersiapkan berkas naskah sebelum melakukan prosedur pengiriman naskah di laman Jurnal Kedokteran Unram. Berikut ini panduan terkait penyiapan berkas naskah.

5.1 Format Berkas

Jurnal Kedokteran Unram menerima format berkas naskah berupa *.odt, *.wps, *.doc, *.docx, dan *.pdf. Format berkas gambar terkait naskah berupa *.jpg, *.jpeg, dan *.png dengan resolusi minimal 300 dpi.

5.2 Ukuran kertas dan margin

- Naskah ditulis di kertas ukuran A4 (21,0 x 29,7 cm²)
- Batas-batas area pengetikan adalah batas kiri dan batas atas sebesar 3 cm, sedangkan batas kanan dan batas bawah sebesar 2,5 cm.

Lang Family	Language	Number of Speakers
GERMANIC	German	100 million speakers
GERMANIC	English	300-400 million speakers
GERMANIC	Dutch	23 million speakers
ROMANCE	Spanish	500 million speakers
ROMANCE	Portuguese	270 million speakers
ROMANCE	French	270 million speakers
ROMANCE	Italian	80 million speakers
SLAVIC	Russian	150 million speakers
SLAVIC	Czech	12 million speakers
SLAVIC	Polish	40 million speakers
SLAVIC	Bulgarian	12 million speakers

5.3 Jenis huruf, ukuran huruf, dan spasi

- Naskah ditulis menggunakan huruf Times New Roman atau Times berukuran 12 pt kecuali hal-hal yang diatur khusus pada poin-poin berikut.
- Huruf cetak miring digunakan sesuai kaidah Ejaan yang Disempurnakan (EYD).
- Judul artikel ditulis menggunakan huruf berukuran 14 pt
- Judul bagian dan subbagian dicetak tebal.
- Tabel ditulis menggunakan huruf berukuran 10 pt.
- Spasi yang digunakan adalah 1,5 pada keseluruhan teks kecuali tabel menggunakan spasi 1.

5.4 Susunan Naskah

- Semua halaman diberi nomor halaman menggunakan angka Arab di bagian bawah halaman di tengah-tengah.
- Halaman pertama berisi judul naskah, informasi penulis dan informasi naskah. Informasi penulis meliputi nama, afiliasi dan e-mail korespondensi. Informasi naskah meliputi bagian yang dituju, jumlah tabel dan gambar, serta catatan bila ada hal-hal khusus yang hendak disampaikan.
- Halaman kedua adalah halaman abstrak berbahasa Indonesia. Judul naskah dituliskan lagi di baris paling atas. Di bawah judul diberikan satu baris kosong, diikuti dengan judul singkat naskah. Di bawah judul singkat naskah diberikan satu baris kosong, diikuti dengan abstrak. Untuk naskah Penelitian, abstrak ditulis dengan struktur 4 paragraf, yaitu latar belakang, metode, hasil, dan kesimpulan. Masing-masing paragraf didahului nama paragraf dengan dipisahkan tanda titik dua (:). Untuk naskah Tinjauan Pustaka dan Kasus, abstrak ditulis sebagai satu paragraf utuh. Kata-kunci dituliskan setelah abstrak dengan dipisahkan satu baris kosong. Kata-kunci dapat berupa kata atau frase pendek. Setiap naskah dapat diberi 3 sampai 7 kata-kunci.

- Halaman ketiga adalah halaman abstrak berbahasa Inggris. Isi halaman ini sama seperti halaman kedua namun diterjemahkan ke dalam Bahasa Inggris.
- Halaman keempat dan seterusnya digunakan untuk menuliskan inti naskah. Isi naskah Penelitian mempunyai struktur berupa Pendahuluan, Metode, Hasil dan Pembahasan, serta Kesimpulan. Isi naskah Tinjauan Pustaka bebas, namun harus memuat Pendahuluan dan Kesimpulan. Isi naskah Kasus berisi Pendahuluan, Paparan Kasus, Pembahasan dan Kesimpulan.
- Apabila penulis perlu menyampaikan terimakasih kepada kontributor non penulis, setelah halaman inti naskah dapat dituliskan Ucapan Terima Kasih. Ucapan Terima Kasih ditulis dengan kalimat yang singkat dan jelas mengenai siapa dan apa peran kontributor non penulis tersebut.
- Daftar Pustaka dituliskan pada halaman baru. Daftar Pustaka ditulis menggunakan metode Vancouver sesuai pedoman yang dikeluarkan ICMJE.
- Tabel dan gambar diletakkan sesudah halaman Daftar Pustaka. Gambar diletakkan setelah halaman tabel. Masing-masing tabel dan gambar dimulai pada halaman baru. Judul tabel diletakkan di atas tabel dengan nomor angka Arab dimulai dari angka 1. Judul gambar diletakkan di bawah gambar dengan nomor angka Arab dimulai dari angka 1. Gambar diberi nomor urut terpisah dari nomor urut tabel. Urutan penomoran tabel dan gambar sesuai urutan perujukannya dalam naskah. Pastikan bahwa kalimat dalam naskah telah merujuk ke tabel dan gambar yang tepat.

6. Penyiapan Berkas Dokumen Pendukung

6.1 Format Berkas

Untuk berkas dokumen pendukung hasil *scan*, format yang diterima adalah format gambar berupa *.jpeg atau *.jpg dengan resolusi 150 dpi. Berkas lain berbentuk PDF disediakan tautannya di laman Jurnal Kedokteran Unram.

6.2 Dokumen Pendukung

Penulis perlu mempersiapkan *scan* dokumen pendukung sebelum melakukan proses unggah. Hal ini berlaku terutama untuk naskah Penelitian.

6.2.1 Pernyataan Kontribusi

6.2.2 Pernyataan Konflik Kepentingan

Konflik kepentingan (*Conflict of Interest*), bila ada, perlu dijelaskan oleh penulis untuk menghilangkan keraguan ilmiah mengenai isi naskah.

6.2.3 Salinan *Ethical Clearance*

7. Pendaftaran Naskah

Pendaftaran naskah untuk diterbitkan di Jurnal Kedokteran Unram dilakukan melalui laman sistem publikasi dalam jaringan yang dapat diakses di <http://jku.unram.ac.id>. Untuk dapat mendaftarkan naskahnya, penulis harus membuat akun di laman tersebut. Prosedur pendaftaran naskah dapat dilihat di laman tersebut.

8. Penutup

Demikian panduan penulisan naskah ini disusun, hal-hal yang belum diatur dalam panduan ini dapat ditanyakan ke redaktur pelaksana melalui email yang tercantum di laman Jurnal Kedokteran Unram. Selamat menulis. 087863981761

Ucapan Terima Kasih

So long and thanks for all the fish.¹

Daftar Pustaka

1. Figueredo AJ, Wolf PSA. Assortative pairing and life history strategy - a cross-cultural study. *Human Nature*. 2009;20:317–330.