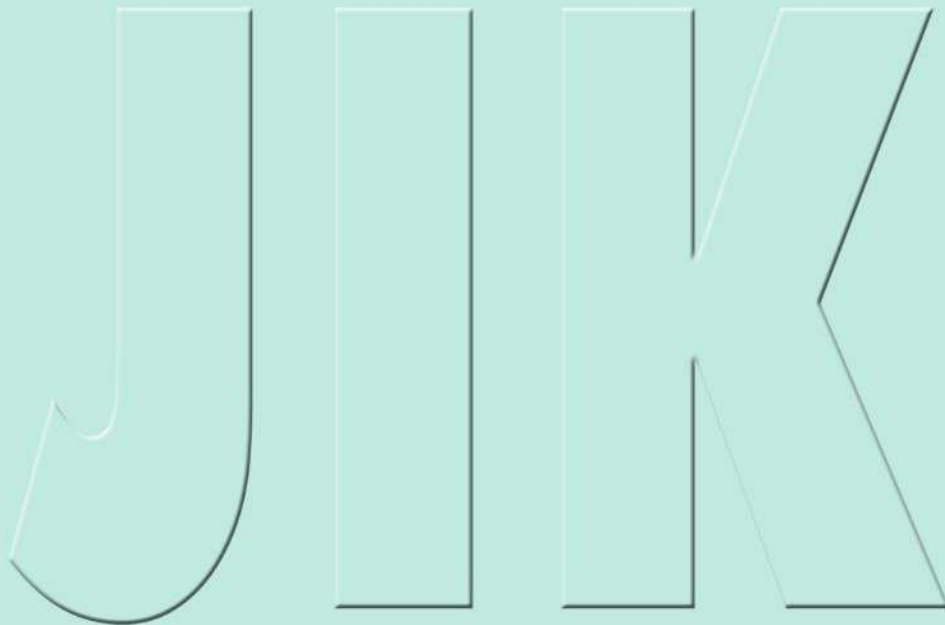


JURNAL ILMU KEDOKTERAN

ISSN 1978-662X

Journal of Medical Science

Jilid 19, Nomor 1, Maret 2025



Diterbitkan Oleh:
Fakultas Kedokteran Universitas Riau

JK	Jilid 19	Nomor 1	Halaman 1-103	Pekanbaru Maret 2025	ISSN 1978-662X
-----------	----------	---------	------------------	-------------------------	-------------------

JIK
JURNAL ILMU KEDOKTERAN
JOURNAL OF MEDICAL SCIENCE
ISSN 1978-662X
Jilid 19, Nomor 1, Maret 2025, Hlm. 1-103

Terbit 2 kali setahun bulan Maret dan September. Berisi tulisan yang diangkat dari hasil penelitian, laporan kasus, tinjauan pustaka atau kajian analitis-kritis di bidang kedokteran. ISSN 1978-662X

Penanggungjawab

Prof. dr. Arfianti, M.Biomed, M.Sc, Ph.D
Dr. dr. Maya Savira, M.Kes
Dr. dr. TB Odih Rhomdani Wahid, MKM, Sp.BA, Subsp Dig (K), FISQua

Ketua Penyunting

Prof. Dr. dr. Ismawati, M.Biomed

Anggota

dr. Ilhami Romus, Sp.P.A
dr. Esy Maryanti, M.Biomed, Sp.Par.K
dr. Fajri Marindra, M.Kom, M.Biomed
Dr. dr. Robiatul Adawiyah, M.Biomed, Sp.ParK
Dr. Zahtamal, SKM, M.Kes
Dr. dr. Prahara Yuri, Sp.U
Dr. dr. Dewi Anggraini, Sp.M.K, Subsp.Bakt. (K)
dr. Dimas Pramita Nugraha, M.Sc
dr. Darmawi, M.Biomed, Ph.D
Rahmat Azhari Kemal, M.Si
dr. Romy Deviadri, Sp.Otr.Tr.,Subsp.C.O. (K), M.Kes.,AiFO.,Ph.D
dr. Ulfah, M.Sc
Syahrul Khairati, M.Kes

Sekretariat

Wisrakarmila, A.Md
Gery Roby Agusta, ST

Alamat Penyunting dan Tata Usaha: Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Jalan Diponegoro No.1 Pekanbaru
Telpon (0761) 839264/Fax.(0761) 839265. alamat e-mail: jikfkunri@gmail.com

JURNAL ILMU KEDOKTERAN diterbitkan sejak September 2007 oleh Fakultas Kedokteran Universitas Riau

Penyunting menerima sumbangan tulisan yang belum pernah diterbitkan oleh media lain. Naskah diketik di atas kertas HVS kuarto spasi ganda sepanjang lebih kurang 20 halaman, dengan format seperti yang tercantum dibelakang (Petunjuk bagi penulis). Naskah yang masuk akan disunting untuk keseragaman format, istilah, dan tata cara lainnya

Isi di luar tanggung jawab Percetakan

JIK
JURNAL ILMU KEDOKTERAN
JOURNAL OF MEDICAL SCIENCE
ISSN 1978-662X
Jilid 19, Nomor 1, Maret 2025, Hlm. 1-103

Genetic Variation and Antifungal Susceptibility Profile of <i>Candida auris</i> <i>Mutia Syarifah Adrir, Findra Setianingrum, Robiatul Adawiyah, Ammar A. Hasyim, Anna Rozaliyani</i>	1-13
The Effect of Platelet-Rich Plasma Injection as Therapy for Stress Urinary Incontinence Cases <i>Sofi Sumarlin, Munawar Adhar Lubis, Edy Fakhrihal</i>	14-18
Tinjauan Pustaka Analisis Bibliometrik : Mekanisme Aksi dan Efektifitas Flavonoid Terhadap Gagal Ginjal <i>Muhammad Ashhabul Kahfi Mathar, Ni Made Linawati, Ida Ayu Ika Wahyuniari I Gusti Ayu Widianti</i>	19-28
Unveiling Burnout: How Psychological Well-Being and Quality of Life Shape Female Lecturers' Resilience <i>Riry Ambarsarie, Rofifah Dinda G, Vernonia Yora S, Norevia Euleryn, Hesty Rhanda A</i>	23-34
Chronic Energy Deficiency In Pregnancy is An Influential Factor In The Occurrence Of Stunting In Toddlers <i>Triya Husna Nafisa, Agus Saptanto, Kanti Ratnaningrum, Oky Rahma Prihardini</i>	35-43
Diluted Liquid Dishwashing Soap Effectively Displace Xylol in The Deparaffinization Process of Hematoxylin Eosin Staining <i>Viona Lianita, Burhannuddin</i>	44-48
Hubungan Inisiasi Menyusu Dini dengan Keberhasilan ASI Eksklusif Pada Anak Baduta Di Kota Pekanbaru <i>Nurhasanah, Angga Rizki Hermawan</i>	49-53
Karakteristik Elektrolit Pada Anak Pasca Operasi yang Dirawat di PICU RSUD Arifin Achmad Tahun 2018-2020 <i>Hotber Edwin Rolan Pasaribu, Sabila Razan</i>	54-60
Evaluasi Penggunaan Kuis Interaktif Sistem Reproduksi Terhadap Peningkatan Pengetahuan Mahasiswa Calon Peserta Ujian Kompetensi Mahasiswa Program Pendidikan Dokter (UKMPPD) <i>Winarto, Firdaus, Elda Nazriati, Hanna Shafira Aditama</i>	61-65
Pengaruh Pemberian Esomeprazole Terhadap Ekspresi Imunohistokimia Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase (Sflt-1) Dan Soluble Endoglin (Seng) Pada Tikus Dengan Model Preeklamsia <i>Sofyan Andri, Dudy Aldiansyah, Sarah Dina, Johnny Marpaung, Ichwanul Adenin, Dwi Faradina</i>	6-76
Karakteristik Pasien Nyeri Punggung Bawah di Poliklinik Saraf RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau <i>Yossi Maryanti, Darmawi, Izza Fattalia Zikra, Najmi Khairussyifa, Regina Trisya Arenja, Sabrina Aini</i>	77-83
Skabies di Antara Penyakit Kulit: Studi Prevalensi di Klinik Pratama Soedirman Tahun 2024 <i>Rizma Haidif Firinda, Madya Ardi Wicaksono, Rizki Amelia Sinensis, Nafisah, Wahyu Dwi Kusdaryanto, Suci Ihtiarinyas</i>	84-89
Laporan Kasus Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor di Regio Bahu yang menyerupai Undifferentiated Carcinoma: Tantangan Diagnostik <i>Fitri Nur Handriyani, Tofrizal, Pamela Mayorita</i>	90-95

Case Report

Myasthenia Gravis with Thymoma Complication: Dilemmas and Prospective Anesthesiology Approach

Pelinggo Jaya, Pratama Ananda, Novita Anggraeni

96-99

Case Report

Subdural Hematoma in Chronic Myelocytic Leukaemia

Rizaldy Taslim Pinzon, Gusti Ayu Jacinda Amanda Fedora

100-103

Review

Genetic Variation and Antifungal Susceptibility Profile of *Candida auris*

Mutia Syarifah Adrir^{1,2}, Findra Setianingrum^{2,3*}, Robiatul Adawiyah^{2,3}, Ammar A. Hasyim^{2,3}, Anna Rozaliyani^{2,3}

ABSTRACT

Candida auris is an invasive yeast that has spread worldwide since it was first identified in Japan in 2009. *C. auris* has spread through four genetic clades that emerged between 2008 and 2013 and caused nosocomial outbreaks. The mortality rates of *C. auris* infections vary significantly between regions, ranging from 30 to 60%. *C. auris* infections can cause fungemia, invasive candidiasis, and spread to various organs. *C. auris* has a defense mechanism against the innate immune response and virulence factors that are not fully understood. High thermal and salinity tolerance, excretion of protease enzymes, and the ability to form biofilms are the main virulence factors that influence the pathogenicity of *C. auris*. Due to limited facilities, the diagnosis of *C. auris* infections is still hampered in some countries. Accurate strain identification methods are essential to prevent the rapid spread of this pathogen. Molecular techniques, including PCR and sequencing of the D1/D2 region of 28S rDNA or internal transcribed spacer using specific primers, are recommended for faster and more accurate identification. Genetic analysis revealed single-nucleotide polymorphisms (SNPs) that differed between clades, especially in the nuclear and mitochondrial genomes. *C. auris* exhibits high resistance to fluconazole, amphotericin B, and echinocandins, with some strains being resistant to all three. Resistance mechanisms include ERG11 gene mutations, Erg11p overexpression, and efflux pump activity. The rise of multidrug-resistant strains and high genetic variation complicates infection management, requiring heightened attention to prevent further spread.

Keywords: *Candida auris*, multidrug-resistant, SNPs, virulence

INTRODUCTION

Fungal infections are increasingly acknowledged as a significant health threat, impacting approximately 1.7 billion people globally.¹ Invasive fungal infections primarily affect patients with compromised immune systems and/or comorbidities.² In these conditions, infections can worsen rapidly, leading to high morbidity and mortality.³ Candidemia and invasive candidiasis of internal organs are the most common nosocomial invasive fungal infections and cause primary bloodstream infections (BSIs) with significant mortality rates.^{2,4} Approximately 400,000 BSI infections are caused by *Candida* species worldwide each year, with a mortality rate of more than 40%.¹

Candida auris is a new etiological agent causing candidemia and invasive candidiasis.⁴

The rise of multidrug-resistant *Candida auris* infections has worsened its status as a global public health threat.⁴ First identified in 2009 in a patient's ear canal in Japan⁵, *C. auris* has since become a significant concern, earning a place on the World Health Organization's (WHO) Fungal Priority Pathogen List (FPPL) as a critical pathogen. Despite its recognition, there are many uncertainties regarding its origin, transmission, and persistence. A key mystery is the sudden, simultaneous, and independent emergence of five major *C. auris* populations (clades) across distinct geographic regions worldwide, raising questions about the factors driving its rapid global spread.⁶

Candida auris, an Ascomycetes fungus, has recently emerged as a major concern due to its high pathogenicity, multidrug resistance, and ability to cause hospital-associated outbreaks.⁷ The Centers for Disease Control and Prevention

* Corresponding author: dr.findra@gmail.com

¹ Master's Programme in Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

² Department of Parasitology, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia

³ The Indonesia Pulmonary Mycoses Centre, Jakarta, Indonesia

(CDC) categorizes *C. auris* as an urgent threat, the highest level of concern, because of its frequent resistance to multiple antifungal drugs, rapid spread in healthcare environments, and association with severe invasive infections that have high mortality rates.⁸ Additionally, this microorganism also spreads rapidly between patients, persistently colonizing the skin and surfaces of medical devices in hospitals, and is often difficult to identify accurately.⁹

The process of identifying and diagnosing *C. auris* accurately is often challenging, as current diagnostic techniques frequently misidentify it as other species, such as *Candida parapsilosis*, *Candida guilliermondii*, *Candida haemulonii*, *Candida lusitanae*, and *Candida famata*. This misidentification can delay infection control measures and increase the transmission risk. Additionally, *C. auris* can transform into a persistent yeast form, allowing it to survive under extreme physical and chemical conditions. This resilience contributes to its resistance to multiple antifungal drugs, including fluconazole, amphotericin B, and echinocandins. While the exact mechanisms of drug resistance in *C. auris* are not fully understood, the most commonly identified mechanism involves mutations in the *ERG11* gene, which plays a key role in ergosterol synthesis, particularly in the function of lanosterol 14- α -demethylase.¹⁰

In addition, it is important to investigate further the relationship between minimal inhibitory concentration (MIC) and patient clinical outcomes to establish a consensus on classification cutoff values for determining sensitive and resistant *C. auris* isolates (MIC breakpoints).¹¹ Accurate detection and identification of the pathogen, along with assessing its antifungal susceptibility, monitoring of appropriate treatment, and implementing effective infection prevention and control measures, are essential to limit the spread of *C. auris*.¹²

DISCUSSION

Epidemiology of *Candida auris*

In October 2022, WHO classified *Candida auris* as one of four critical human fungal pathogens. Although initially reported in Japan in 2009, its earliest known clinical occurrence dates back to 1996 in South Korea, where it was initially

misidentified as *Candida haemulonii*.^{1,7} Before 2009, *C. auris* infections were rarely reported in hospitals, making its sudden emergence a topic of significant debate. Some researchers have speculated that global climate change may have played a role in its rise, as the fungus has recently been isolated from tropical wetlands. This suggests that increasing global temperatures may have enabled *C. auris* to adapt to higher temperatures and environmental stresses, mirroring conditions in the human body and potentially contributing to its ability to infect humans.⁷

Invasive strains of *C. auris* are now frequently found in hospitalized patients worldwide.¹⁰ To track its emergence and spread, prospective surveillance and retrospective analysis of yeast culture collections are continuously conducted at both national and international levels. These efforts aim to gather crucial data on the timeline of *C. auris* infections and their global distribution.¹³ The first identification of *C. auris* was made in 2009, and it was found in the earwax of a 70-year-old Japanese patient.⁵ *Candida auris*, recorded in Japan, is a primary ear infection found in the ear, hence the name “Auris.” In Japan, *C. auris* infections do not lead to invasive diseases, as the fungus does not enter systemic circulation. However, in South Korea, the same strain of *C. auris* has been reported to cause invasive infections.¹⁰

The first *Candida auris* isolate was identified in South Korea in 1996 but was initially misclassified as *Candida haemulonii*.¹ Similarly, misidentified isolates were later discovered in Japan in 1997 and Pakistan in 2008. In 2009, *C. auris* was officially recognized as a new species, and reports of invasive infections and hospital outbreaks soon followed. The disease emerged simultaneously in South Africa and India in 2009, and then spread to Kenya in 2010 and China in 2011. By 2012, *C. auris* had been detected in Venezuela, followed by its emergence in Colombia in 2013.¹³

Around 2012–2013, four genetically distinct groups of *Candida auris* emerged independently in different regions of Asia, South Africa, and South America, marking the turning point for the emergence of the first four clades. Following their emergence, these clades rapidly spread to other countries, primarily due to human migration. In 2013, *C. auris* reached Europe, with initial sporadic

cases reported in the UK, followed by a prolonged outbreak from 2015 to 2017. It then spread across Europe, appearing in Germany (2015), Belgium (2016), Norway (2016), Spain (2016), France (2017), Switzerland (2017), Austria (2018), Greece (2018), the Netherlands (2018), Poland (2018), and Italy (2019). In the same period, cases were reported in Australia (2015). Around the same time as its emergence in the UK, *C. auris* entered the United States in 2013, leading to large, prolonged outbreaks in New York, New Jersey, and Chicago from 2013 to 2017. In 2017, the number of cases surfaced in Canada. In the meantime, outbreaks began in intensive care units in Venezuela and Colombia between 2015 and 2017. *C. auris* has also begun spreading to the Middle East, North Africa, and South Asia, first appearing in Kuwait in 2014. In East and Southeast Asia, it expanded to Singapore in 2012, Taiwan in 2017, and both Malaysia and Thailand in 2018.¹³ In 2018, a genetically distinct isolate was identified in Iran that is likely representing a new clade of *C. auris* (Figure 1).¹⁴ There are several interesting things about the global distribution map of *C. auris*. Rapid and simultaneous emergence of genetically distinct clades of *C. auris* occurred between 2008-2013, with only rare isolates detected before 2008. This pattern suggests a relatively recent emergence of this fungus.¹³

Although *C. auris* was first isolated and identified in 2009, a retrospective study revealed that the earliest known isolate dates back to 1996. Researchers have classified *C. auris* into four distinct clades based on cultures collected between 2009 and 2015: the South Asian clade (I), East Asian clade (II), South African clade (III), and South American clade (IV). By 2021, at least 47 countries have reported one or more cases or outbreaks of *C. auris* infections. According to the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC), this pathogen has spread across most of the United States by 2022, with 2,377 clinical cases reported (<https://www.cdc.gov/fungal/Candida-auris/tracking-c-auris.html>).

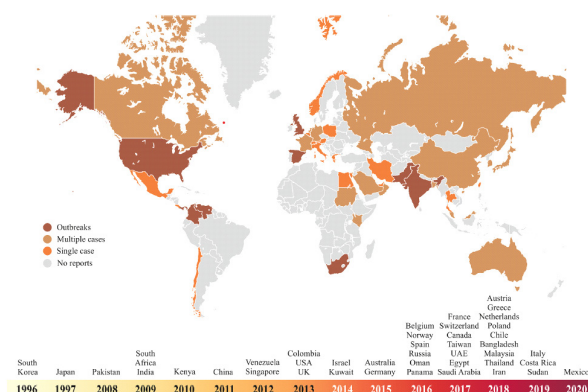


Figure 1. Timeline of the global distribution of *C. auris* ¹³

The epidemiology of *C. auris* infections has evolved over time. Initially associated with sporadic invasive infections, it became a major cause of hospital outbreaks. The rising number of reported cases indicates that *C. auris* is increasingly affecting vulnerable patients in healthcare settings.¹⁵ Mortality or case fatality rates of *C. auris* infection vary significantly across geographic regions.⁴

In 2019-2020, 12 patients were reported to be infected with *C. auris* in the Americas, with mortality rates of 67% in Mexico and 40% in the United States. Between 2018 and 2019, Asian countries such as Kuwait, Oman, Russia, and Saudi Arabia experienced a surge in cases. Kuwait reported 71 cases with a 51% mortality rate, Oman had 32 cases with a 53.1% mortality rate, Russia reported 38 cases with a 55.3% mortality rate, and Saudi Arabia reported 35 cases with a 20% mortality rate. In 2017-2020, *C. auris* cases were also documented in Europe, including 47 in Spain, where the mortality rate was 23.4%. These statistics highlight the widespread and deadly nature of *C. auris* infections across diverse geographic regions.¹⁵

Pathogenesis of *Candida auris*

Candida auris infection can lead to fungemia and invasive candidiasis.¹⁶ It has also been found in the respiratory tract, muscles, and even the central nervous system (CNS). *C. auris* is not only thermotolerant (37-42°C), but also resistant to high salinity and various other environmental stresses, allowing it to grow and live well in various environments. It can persist outside the human body

for extended periods, making it a persistent threat in healthcare environments. Nosocomial infections occur through contact with contaminated medical equipment or the hands of healthcare workers, contributing to their rapid spread in hospitals. Notably, *C. auris* has also been isolated from sterile non-biological environments, such as urine, highlighting its ability to survive in sterile healthcare settings. This bloodstream infection, known as *C. auris* candidemia, can affect individuals of all ages, further emphasizing its widespread and dangerous nature.¹⁰

Candida cells must enter the bloodstream before spreading throughout the human body. The fungi faces various challenges, including limited nutrition and the human immune system. The innate immune system, which includes the complement system, monocytes, and neutrophils, serves as the primary defense against *Candida* infection in the bloodstream. To deal with innate immune cells, several *Candida* species such as *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, and *C. parapsilosis* develop survival strategies to avoid these immune responses, especially from neutrophils, monocytes (dendritic cells), and the complement system. *C. auris*, in particular, resists neutrophil attacks by inhibiting the release and formation of Neutrophil Extracellular Traps (NETs), allowing it to evade the innate immune system and spread throughout the body, leading to invasive infections.¹⁷ This makes it resistant to neutrophil activity, especially NETs, and ultimately can evade the human innate immune response so that it can spread throughout the body and cause invasive infections. In addition to candidemia, *C. auris* is also responsible for urinary tract infections (UTIs), otitis, wound infections, skin abscesses, myocarditis, meningitis, and osteomyelitis.¹⁸

Virulence Factors of *Candida auris*

The virulence factors of *Candida auris* are poorly understood and have not yet been well studied. However, many genes linked to *Candida albicans* virulence have orthologs in the *C. auris* genome. For instance, the Hsp90 protein, which is known for its role in *C. albicans* morphogenesis and virulence, has an ortholog in *C. auris* that is linked to growth, morphology, and tolerance to antifungal drugs. Various factors that influence the

pathogenicity of *C. auris* are shown in Figure 2.¹⁹

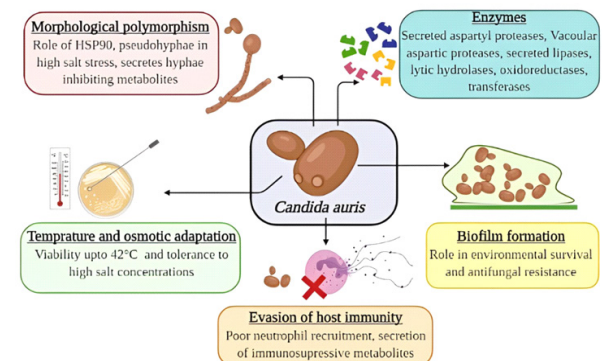


Figure 2. Virulence factors associated with *C. auris* pathogenesis²⁰

Due to the high genetic diversity of *C. auris*, several reports regarding its virulence vary. Genes associated with *C. auris* virulence mostly encode hydrolases, mannosyl transferase, hemolysin, oxidoreductase, oligopeptide transporters, aspartyl-secreted proteases (Saps), lipase, and phospholipase. The level of Saps produced by *C. auris* is similar to *C. albicans*, and is expressed even at 42°C, thus its pathogenicity remains even at high temperatures.^{20,21} Mannosyl transferase plays a role in maintaining the shape of the cell wall in *C. albicans* and also as a marker for fungal recognition by the immune system, as well as to facilitate adhesion to host cells. This fungus also has a transporter protein that acts as an efflux pump, and plays an important role in resistance to various antifungal drugs.²¹ *C. auris* has a higher thermal tolerance, namely optimal growth at 37°C and remains alive at 42°C compared to *C. haemulonii*. This fungus also has higher ATP-dependent drug efflux activity, which means it has higher virulence.^{20,21} *C. auris* also can tolerate high salt concentrations and has the ability to aggregate into large clusters, making it difficult to eliminate and allowing it to persist in hospital environments.²² Previous studies have found elongated cells with pseudo hypha-like shapes in high salinity environments (10%). This suggests that imperfect cell division can occur at high salt concentrations.²³ However, the molecular mechanisms behind this phenomenon and its role in infection remain unclear.²¹

Environmental stressors such as salinity, oxidative stress, pH variations, and temperature

fluctuations play a critical role in shaping the in vivo pathogenicity of *C. auris*. Among these, salinity is especially crucial as *C. auris* commonly inhabits environments with fluctuating osmolality, including the bloodstream, urine, and sweat-rich skin folds. Its ability to tolerate high salt concentrations allows it to persist in hyperosmotic environments, contributing to bloodstream infections (candidemia) and urinary tract colonization. This resistance is regulated by the high-osmolality glycerol (Hog1) pathway, which helps *C. auris* to maintain cell integrity under osmotic stress. Additionally, exposure to salinity has been linked to enhanced biofilm formation, a major virulence factor that increases antifungal resistance and persistence in medical devices such as catheters and ventilators. These biofilms act as a protective barrier, making infections harder to treat and increasing the risk of hospital-acquired infections.²⁴

In addition salinity, *C. auris* must also survive in diverse pH environments within the human body. Unlike *C. albicans*, which thrives under both acidic and alkaline conditions, *C. auris* is highly resistant to alkaline stress (pH 13), but is more sensitive to extreme acidity (pH 2). This suggests that while *C. auris* can survive in alkaline environments such as hospital surfaces and disinfectant-treated areas, it may struggle to establish infections in highly acidic stomach. However, its pH adaptability allows it to persist on the human skin and mucosal surfaces, facilitating transmission between patients. This adaptability is an important factor in its ability to spread within healthcare settings, particularly in intensive care units where immunocompromised patients are highly vulnerable.²⁴

Temperature stress also plays a crucial role in the pathogenicity of *C. auris*. Unlike many fungal pathogens that struggle to survive at high temperatures, *C. auris* displays exceptional thermotolerance with the ability to grow at 47°C. This trait enhances survival in febrile patients fever is a natural immune response aimed at limiting microbial growth. While fever effectively restricts the growth of many pathogens, the resistance of *C. auris* to high temperatures allows it to thrive in infected patients, making it particularly difficult to eliminate. Furthermore, this thermotolerance allows *C. auris* to survive in warm hospital environments, persisting on medical equipment, bed linens, and other surfaces, contributing to nosocomial

outbreaks.²⁴

Infections typically do not occur under a single environmental stressor but rather as a result of multiple stressors. *C. auris* demonstrates resistance to individual stressors, but certain combinations of stressors can weaken it. For example, *C. auris* was found to be sensitive to a combination of salt stress (1M NaCl), extreme pH (pH 2 or 13), and heat stress (47°C). These findings suggest that targeting multiple stress pathways simultaneously could be a promising antifungal strategy, as *C. auris* may lose its resilience under specific stressor combinations.²⁴

The resistance of *C. auris* to environmental stressors has significant clinical implications, particularly for hospital infection control. Many standard disinfectants rely on quaternary ammonium compounds, but *C. auris* can survive these treatments and persist on surfaces for extended periods. However, it remains susceptible to sodium hypochlorite (bleach, pH >12) and high heat (>80°C), suggesting that appropriate hospital sterilization protocols, such as thorough laundering of contaminated linens and heat-based decontamination, can help curb its spread. Additionally, its ability to withstand oxidative stress makes it more difficult to eliminate with standard antifungal treatments, requiring alternative therapeutic strategies targeting its stress response pathways.²⁴

Due to its high salinity and temperature tolerance, the emergence of *C. auris* is thought to be related to global warming.²¹ Rising global temperatures may have driven the adaptation and selection of thermotolerant *C. auris*, allowing it to overcome the thermal barriers in mammals and cause invasive infections.²⁰ In terms of biofilm formation, *C. auris* has 686 biofilm-related proteins, including ribosomal proteins, transporters, several enzymes, and transcription factors. Biofilms are mostly composed of yeast cells enveloped in an extracellular matrix.²¹ Some isolates fail to release daughter cells, leading to the formation of large aggregates that are difficult to break apart. This biofilm formation likely contributes to the fungus's ability to survive in the environment for extended periods.²⁰ Disinfecting surfaces and medical equipment contaminated with *C. auris* is challenging because its biofilms show resistance to common disinfectants like hydrogen peroxide and chlorhexidine. Due to its

high infectivity and resistance to standard cleaning methods, *C. auris* has caused outbreaks in healthcare settings, particularly in intensive care units.²⁵

Laboratory Diagnosis of *Candida auris*

Diagnosing *C. auris* remains a significant challenge, which has led to its underestimation as a threat to public health. However, the molecular mechanisms driving virulence and antifungal resistance are not well understood. Currently, *C. auris* infections are primarily diagnosed using fungal cultures from blood, body fluids, or pus samples, along with biochemical-based yeast identification methods such as analytical profile index (API) strips and the VITEK 2 system. However, these methods can be unreliable due to incomplete species databases.¹⁰ Blood culture tests have shown that *C. auris* is usually detected after about 33.9 hours of incubation. When there was growth in the culture bottle, subculturing was performed on Sabouraud dextrose agar (SDA) media. Colonies formed on SDA medium were creamy white. The growth pattern was similar to that of *C. albicans*, with the

stationary phase reaching approximately 20 hours. A rapid differentiation test between *C. auris* and *C. haemulonii* can be performed using CHROMagar with Pal's agar. *C. auris* forms smooth, creamy white colonies at 37–42°C within 24–48 hours, whereas *C. haemulonii* develops smooth, light pink colonies and does not grow at 42°C. However, an automated identification system is still necessary to distinguish *C. auris* from other *Candida* species that may also form pink colonies on CHROMagar *Candida* medium, highlighting the need for more precise diagnostic tools.²¹

Conventional methods for identifying *Candida auris*, such as VITEK 2 YST, API 20C, API ID 32 C, BD Phoenix, and MicroScan, have been widely reported to cause errors in strain classification (Table 1). This is because some *Candida* species share overlapping biochemical profiles, which leads to misidentification. To improve accuracy, the CDC recommends using practical identification algorithms along with commercially available tests. However, phenotypic identification methods can be slow, delaying proper diagnosis and potentially impacting treatment and infection control measures.¹⁰

Table 1. Errors in Identification of *Candida auris* using Biochemical Tests¹⁰

Misidentification <i>C. auris</i> as:	Commercial Identification Test
<i>Candida haemulonii</i>	VITEK 2 YSTa
<i>Candida duobushaemulonii</i>	(bioMérieux, Marcy-I'Étoile, France)
Other <i>Candida</i> species	API 20C
<i>Rhodotorula glutinis</i>	(bioMérieux, Hazelwood, MO, USA)
<i>Candida sake</i>	API ID 32 C
<i>Candida intermedia</i>	(bioMérieux, Marcy-I'Étoile, France)
<i>Candida sake</i>	BD Phoenix yeast identification system
<i>Saccharomyces kluyveri</i>	(BD Diagnostic Systems, Sparks, MD, USA)
<i>Candida haemulonii</i>	MicroScan
<i>Candida catenulata</i>	(YIP; Baxter-MicroScan, W. Sacramento, CA, USA)
<i>Candida famata</i>	
<i>Candida guilliermondii</i>	
<i>Candida lusitanae</i>	
<i>Candida parapsilosis</i>	
Other <i>Candida</i> species	

Due to the high risk of misdiagnosis with conventional methods, experts recommend using Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time of Flight (MALDI-TOF) or PCR-based molecular identification, particularly sequencing the D1-D2

region of 28S ribosomal DNA. These techniques are now widely adopted for accurate detection of *C. auris*. Conventional laboratory methods often lead to misidentification, which can result in inadequate management and treatment of infections, leading

to rapid spread of *C. auris* in healthcare settings.¹⁰ Molecular approaches, such as PCR amplification and sequencing of ribosomal DNA (rDNA), offer greater accuracy. Specifically, sequencing the D1-D2 region of 28S rDNA and the internal transcribed spacer (ITS) region can reliably identify *C. auris*. Additional methods, including 18S rRNA sequencing and phylogenetic analysis, also aid in detection. By sequencing genetic loci and PCR/qPCR examination, it has been successfully applied to identify *C. auris*. PCR and qPCR are particularly advantageous because of their speed and high specificity when using species-specific primers. These methods can efficiently identify *C. auris* in clinical samples such as blood and serum.²⁶

The currently available diagnostic tools primarily rely on PCR or mass spectrometry, making them expensive and inaccessible in resource-limited settings. While culture-based methods are more affordable, they lack specificity and cannot reliably differentiate *C. auris* from other *Candida* species. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) has emerged as an alternative. LAMP is an emerging technology that is widely used for the rapid detection of nucleic acids and is highly effective in identifying human pathogens, including viruses, fungi, bacteria, and malaria. However, it fails to differentiate between live and dead cells, leading to potential false positives. In contrast, the reverse transcription LAMP (RT-LAMP) assay, uses RNA as a template, allowing the detection of live and metabolically active cells. The method was designed to target a specific 869-bp DNA sequence (encoding a pyruvate: ferredoxin oxidoreductase domain) unique to *C. auris*. This study evaluated the limit of detection (LOD), sensitivity, and specificity of this approach using RNA extracted from cultures and tested it on 10 clinical isolates. The findings revealed that RT-LAMP could detect as little as 1 attogram (ag) of RNA, whereas conventional DNA-based LAMP had an LOD of 10 femtograms (fg), demonstrating the superior sensitivity of the RNA-based approach. Moreover, the assay showed 100% specificity, successfully distinguishing *C. auris* from other *Candida* species and bacterial strains such as *Escherichia coli*. When tested on 10 clinical isolates, the RT-LAMP method produced results that were 100% concordance with culture-based identification, confirming its accuracy.²⁷

To effectively combat disease, particularly in resource-limited areas, there is a need for simple, affordable, and rapid diagnostic methods for clinical use. In the current era of isothermal-based amplification techniques for disease detection, this study—although still in its early stages—provides strong proof of concept for RT-LAMP-based methods for the rapid identification of *C. auris* infections. However, further research is necessary to refine and develop these methods to bridge the diagnostic gap in developing countries.²⁷

Genomic Variation of *Candida auris*

C. auris has four main clades characterized based on genetic and genomic information and geographic origin: South Asian Clade I, East Asian Clade II, South African Clade III, and South American Clade IV. Analysis of rDNA sequences from the 28S D1/D2 region and the 18S ITS region, as well as 50 detected protein sequences, place *C. auris* in the Metschnikowiaceae family within the Candida/Clavispora clade (Figure 3). Like other species in this group, such as *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. haemulonii*, and *C. lusitaniae*, *C. auris* is part of the CTG clade—a unique group that translates the CTG codon as serine instead of leucine.^{1,28}

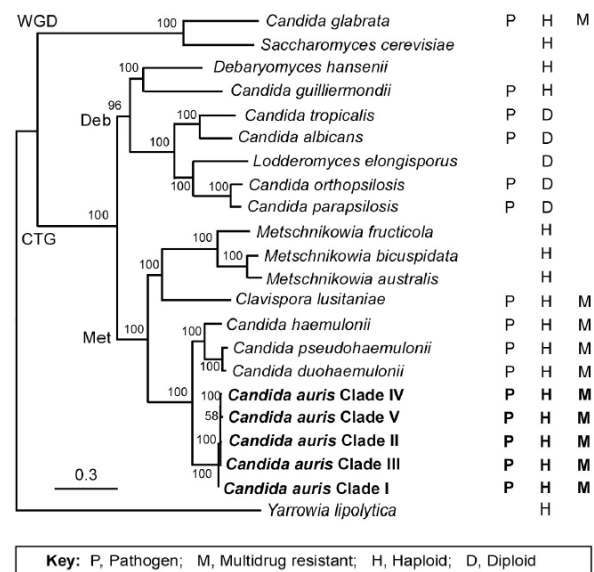


Figure 3. Phylogenetic tree of CTG and Whole Genomic Duplication (WGD) clade species (based on maximum-likelihood estimation)

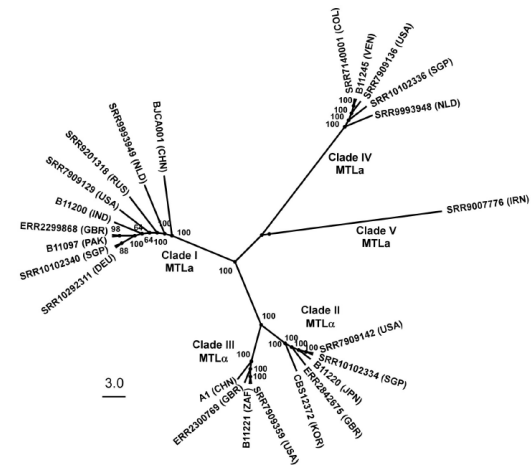


Figure 4. Phylogenetic tree of five clades of *C. auris* based on SNPs distance¹

Characteristics	Clade				
	South Asian (I)	East Asian (II)	African (III)	South America (IV)	Iranian (V)
Antifungal susceptibility profile	Resistant to FLU, cross-resistant to echinocandins and AMB, some are pan-resistant	Lower resistance to antifungal agents	Resistant to FLU, cross-resistant to echinocandins and AMB, some are pan-resistant	Resistant to FLU, cross-resistant to echinocandins and AMB, some are pan-resistant	Resistant to FLU, cross-resistant to echinocandins and AMB, some are pan-resistant
Clinical isolation site	Ear, blood, or other invasive sites	Mainly ear	Ear, urine, blood, or other invasive sites	Blood, or other invasive sites	Nail, skin, ear
Mating type	MTLa	MTLa	MTLa	MTLa	Not known
<i>ERG11</i> mutations	Y132F or K143F	K143R, L43H, Q357K	F126L	Y123F, K143R, K177R, N335S, E343D	Y132F, I466L
<i>TAC1B</i> mutations	R495G, A640V, A657V, A15T, S195C, P595L	F214S	None	F214S, F862_N866del, K247E, M653V, A651T, P595H	Not known
Outbreaks	Invasive infections	Ear infections	Invasive infections	Invasive infections	Invasive infections
Geography	Dominates in the United States, Europe, South Asia	Dominates in Korea, Japan	Dominates in Europe, Africa	Dominates in the United States	Dominates in Iran
Phenotypes					
Growth on actidione	No	Yes	Yes	Not known	Not known
Pseudohyphae	Yes	No	No	Not known	Not known
Large cellular aggregates	No	Yes	Yes	Not known	Not known
Assimilation of L-rhamnose	No	No	Yes	No	Yes
Utilization of N-acetyl glucosamine	Yes	No	Yes	Yes	Yes

AMB, amphotericin B; del, deletion; FLU, fluconazole.

Resistance Mechanisms and Antifungal Therapy Choices

The three primary classes of antifungal drugs—azoles, echinocandins, and polyenes—are commonly used to treat *C. auris* infections, but resistance poses a significant challenge. Over 40% of *C. auris* strains exhibit multidrug resistance (MDR) to at least two antifungal classes, with approximately 4% resistant to all three. A study by Chow et al. analyzing 300 isolates revealed that 24% were resistant to at least two drug classes, 1% were resistant to all three, 7% showed resistance to micafungin, 23% to amphotericin B, and 80% to fluconazole. This growing resistance emphasizes the urgent need for improved antifungal strategies and enhanced surveillance to curb the spread of *C. auris* infections.¹⁰

Currently, there are no definitive minimum inhibitory concentration (MIC) breakpoints for assessing the antifungal susceptibility of *C. auris*. However, tentative breakpoints proposed by the CDC (2019) and supported by studies using neutropenic mouse models. These guidelines provide a framework for evaluating resistance levels to fluconazole, amphotericin B, and echinocandins, including caspofungin, anidulafungin, and micafungin. A heatmap (Figure 5) visually represents these resistance patterns, revealing that *C. auris* is often highly resistant to fluconazole, with some studies reporting resistance in over 90% of isolates. However, lower fluconazole resistance rates (11%) have been observed in regions like Colombia and South Korea. While amphotericin B resistance is not as prevalent as fluconazole resistance, it remains a significant concern, particularly because amphotericin B resistance is uncommon in other fungal pathogens.²⁹

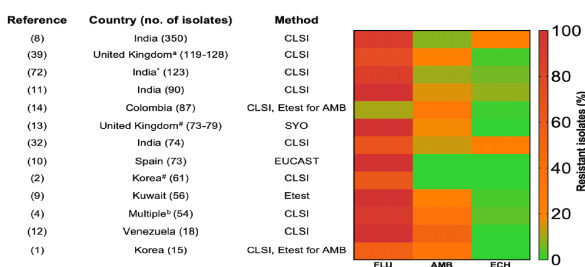


Figure 5. Geographical distribution of antifungal resistance to fluconazole (FLU), amphotericin B (AMB), and echinocandin (ECH) against *Candida auris* ²⁹

C. auris has evolved various molecular strategies to resist drugs (Figure 6), such as (1) mutations in drug targets, (2) overexpression of these targets, (3) changes in drug absorption and expulsion, (4) activation of stress response pathways, and (5) the formation of biofilms. When *Candida* species form aggregated colonies and biofilms, their resistance to antifungal medications can increase by as much as 1000 times. A critical player in this process is the Hsp90 chaperone protein family, which regulates biofilm dispersal, tolerance to antimicrobial agents, and remodeling of the cell wall. In *C. auris*, these proteins strengthen cell wall integrity and enhance stress responses, especially when exposed to azole treatments, further driving the pathogen's increasing resistance to drugs.³⁰

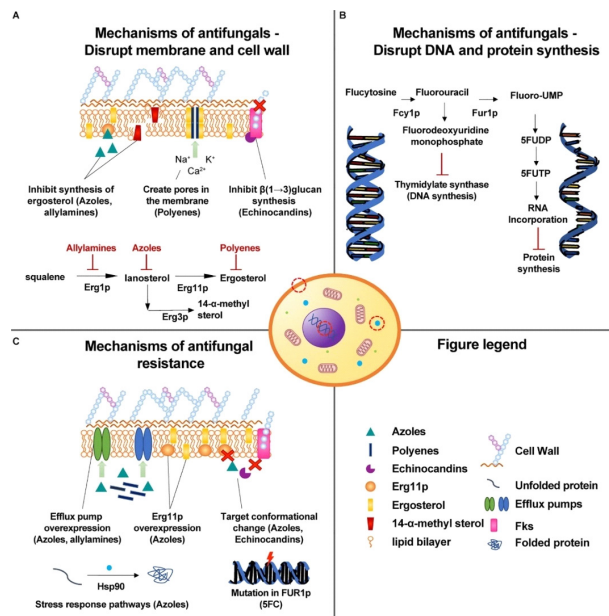


Figure 6. Mechanism of action and drug resistance in *C. auris*. (A) The primary mechanism of most antifungal drugs involves disrupting the integrity of the fungal cell membrane or cell wall. (B) 5-fluorouracil blocks the production of fungal DNA and RNA within the nucleus. (C) Mechanism of antifungal resistance to drugs that target the cell membrane or cell wall ³⁰

Specific mutations in the *ERG11* gene, which encodes the target of azole antifungal drugs, significantly contribute to azole resistance in various *C. auris* isolates. These mutations vary by clade: the South African clade exhibits an *F126L*

mutation, the South American clade has a *Y132F* mutation, and the South Asian clade shows either *Y132F* or *K143R* mutations. Notably, the *Y132F* and *K143R* mutations have recently been linked to increased fluconazole resistance in *C. auris*. Fluconazole resistance, driven by point mutations in the *ERG11* gene, has been identified in a global collection of 54 *C. auris* isolates, highlighting the role of these genetic changes in the pathogen's growing resistance to antifungal treatments.¹⁰

The mechanism of action of fluconazole involves inhibiting the synthesis of ergosterol, a crucial component of the fungal cell membrane, by targeting lanosterol 14- α -demethylase, an enzyme encoded by the *ERG11* gene in *Candida*. This inhibition prevents cell growth and replication. However, resistance to azoles, including fluconazole, arises through various genetic and molecular mechanisms. Mutations in genes such as *ERG11*, *TAC1b*, *Y132F*, *K143R*, and *F126L*, as well as the activity of ATP-binding cassette (ABC) transporters and other superfamily transporters, contribute to this resistance.¹⁰ Additionally, overexpression of Erg11p, the enzyme encoded by *ERG11*, can occur due to increased transcription factors like Upc2p or gene duplication (Figure 6). This overexpression leads to higher ergosterol production, reducing the effectiveness of azole drugs.³⁰ Studies have shown high fluconazole resistance in regions like India and South Africa, where approximately 90% of 350 *C. auris* isolates exhibited fluconazole minimum inhibitory concentrations (MICs) greater than 16 $\mu\text{g/ml}$, underscoring the widespread challenge of azole resistance in this pathogen.¹⁰

Azole activity can be diminished by reducing the intracellular concentration of the antifungal through efflux pumps. Recent research has identified up to 20 ATP-binding cassette (ABC) transporters in the *C. auris* genome that are believed to function as efflux pumps. Among these, two well-studied drug transporters in *C. albicans*, *CDR1* and *MDR1*, have orthologs in *C. auris* that are overexpressed in azole-resistant strains. *CDR1*, an ABC transporter, contributes to resistance against azole derivatives, while *MDR1*, a member of the Major Facilitator Superfamily (MFS), is associated with fluconazole resistance.³⁰ Efflux pumps are a critical mechanism of antifungal resistance, particularly during the early stages of biofilm formation. As biofilms mature,

their resistance to antifungals increases due to the biofilm matrix's ability to hinder drug diffusion. This highlights the importance of biofilm formation in *Candida* pathogenesis and its role in antifungal resistance. *C. auris* possesses 686 biofilm-associated proteins, including ribosomal proteins, transporters, enzymes, and transcription factors, which enable it to form robust biofilms, further enhancing its resistance to antifungal treatments.¹⁰

In a study comparing clinical isolates of *C. auris* and *C. albicans*, both strains demonstrated similar pathogenicity, but *C. auris* exhibited a multidrug-resistant (MDR) profile. The study identified six drug efflux pump transporters shared by both species, with fluconazole-resistant *C. auris* strains expressing two or more efflux transporters, higher levels of superoxide dismutase, and a greater number of proteins in their biofilm matrix. When analyzing transcription factors and proteins involved in biofilm formation and the biofilm matrix, 8 out of 24 reported proteins were found to be expressed at higher levels in *C. auris* compared to *C. albicans*.¹⁰ These findings highlight the enhanced resistance mechanisms of *C. auris*, which is concerning given its emerging resistance to nearly all antifungal drugs. Notably, *C. auris* isolates demonstrated high resistance to fluconazole, a first-line treatment for candidemia, with minimum inhibitory concentration (MIC) values exceeding 64 mg/mL, underscoring the urgent need for alternative therapeutic strategies.³⁰

Additionally, other azoles, such as voriconazole, exhibited variable antifungal activity against *C. auris*. Over 95% of isolates from India were resistant to the topical allylamine terbinafine, while nearly one-third of the isolates studied so far showed resistance to amphotericin B, a polyene drug often used as a last-resort treatment. Nucleoside analogs like 5-flucytosine have demonstrated success in treating more than 95% of *C. auris* infections in vitro. However, their clinical use is limited due to the rapid emergence of resistance, which can develop during treatment, and the risk of severe side effects, such as bone marrow toxicity, which can be life-threatening, particularly in immunosuppressed patients.³⁰

Approximately 2–7% of *C. auris* isolates have developed resistance to echinocandins, a newer class

of antifungal drugs. Despite this, echinocandins remain the most effective treatment for most *C. auris* infections, as reported side effects are generally mild, including nausea and dose-dependent increases in liver aminotransferase levels. However, the emergence of multidrug resistance is a growing concern. During an outbreak in North America from 2012 to 2015, 4% of *C. auris* samples exhibited resistance to all three major classes of antifungal drugs—azoles, polyenes, and echinocandins—highlighting the urgent need for alternative therapies and improved strategies to manage and prevent the spread of resistant *C. auris* strains.³⁰

Outbreak Management Strategies

Patients at risk for invasive *Candida auris* infections often have the same risk factors as those with other *Candida* species. Around 10% of *C. auris*-colonized patients develop invasive infections, especially those in ICUs who require mechanical ventilation or invasive medical devices. Reported mortality rates for *C. auris* infections vary widely, ranging from 0% to 72%. Because of these risks, the CDC and other international health organizations have established specific guidelines to prevent and control *C. auris* outbreaks in healthcare settings.³¹

Preventing the transmission of *Candida auris* in healthcare settings requires a comprehensive strategy that include early identification, strict infection control measures, and effective environmental decontamination. Rapid detection through molecular-based diagnostics, such as real-time PCR, is crucial for identifying infected or colonized patients, especially those recently admitted from high-risk facilities. Once detected, patients should be immediately isolated in single rooms with connected toilets, or cohorted when single rooms are unavailable, with dedicated healthcare workers assigned to their care. Healthcare workers must follow strict hand hygiene protocols, using alcohol-based hand rubs (ABHR) and washing visibly soiled hands with soap and water before applying ABHR. Personal protective equipment (PPE), including gloves, gowns, and face masks, should be used consistently, and visitor access should be limited to minimize exposure. Environmental cleaning and disinfection play a vital role in controlling the spread, as *C. auris* can persist on surfaces for weeks and is

resistant to many standard disinfectants. Hospital-grade chlorine-based disinfectants (≥ 1000 ppm sodium hypochlorite), hydrogen peroxide vapor, and ultraviolet (UV-C) light are among the most effective decontamination methods, with rooms and high-touch surfaces requiring cleaning at least two to three times daily. Reusable medical equipment, such as thermometers and blood pressure cuffs, should be disinfected after each use, while disposable alternatives should be used whenever possible. Additionally, ongoing surveillance, including routine screening of high-risk patients and periodic environmental sampling, is essential for monitoring *C. auris* persistence and ensuring the effectiveness of infection control measures. Although there are no standardized decolonization protocols, strategies such as chlorhexidine gluconate washes, mouth rinses for ventilated patients, and disinfectant-soaked pads for catheter sites may help reduce colonization. However, recolonization remains a challenge due to the organism's persistence on personal items like bedding and pillows. To further control the spread, patient transfers should be minimized, and those with *C. auris* should be scheduled last for medical procedures to allow thorough disinfection afterward. Healthcare facilities can effectively control *C. auris* outbreaks and prevent transmission to vulnerable patients by integrating these strategies: rapid identification, patient isolation, stringent hygiene practices, rigorous environmental cleaning, and continuous monitoring.³¹

CONCLUSION

The epidemiology of *Candida auris* highlights its rapid global spread and significant impact on healthcare settings, particularly in immunocompromised patients. From its earliest identification in Japan in 2009 to its classification by the WHO as a critical pathogen in 2022, *C. auris* has evolved into a formidable challenge due to its high virulence, biofilm formation, and resistance to multiple antifungal agents. The pathogen's ability to thrive in high-temperature and high-salinity environments, possibly linked to climate change, along with its genetic diversity across distinct clades, underscores the need for advanced diagnostic methods and stringent infection control measures. The development of antifungal

resistance mechanisms, particularly against azoles and echinocandins, further complicates treatment, necessitating ongoing research and tailored therapeutic strategies to manage this emergent threat effectively. Preventing and controlling *Candida auris* infections in healthcare settings requires a multifaceted approach such as early identification, strict infection control measures, and thorough environmental decontamination are essential to minimizing transmission. By implementing these comprehensive strategies, healthcare facilities can significantly reduce the risk of *C. auris* transmission and protect vulnerable patients.

Conflict of Interest

The author(s) declare no conflict of interest regarding the publication of this literature review. All sources and data used in this review were obtained from publicly available scientific literature and reports.

Author Contribution

Conceptualization, M.S.A., F.S., A.R.; methodology, M.S.A, A.A.H, and F.S.; data curation, M.S.A, F.S., R.A.; writing—original draft preparation, M.S.A., F.S., A.R.; writing—review and editing, M.S.A., F.S., A.R, A.A.H., R.A. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge the staff of Parasitology Laboratory FMUI for laboratory works in Jakarta.

REFERENCES

1. Du H, Bing J, Hu T, Ennis CL, Nobile CJ, Huang G. *Candida auris*: Epidemiology, biology, antifungal resistance, and virulence. *PLoS Pathog*. 2020 Oct 22;16(10).
2. Kordalewska M, Perlin DS. Identification of drug resistant *Candida auris*. Vol. 10, *Frontiers in Microbiology*. Frontiers Media S.A.; 2019.
3. Rayens E, Norris KA. Prevalence and Healthcare Burden of Fungal Infections in the United States, 2018. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Jan 1;9(1).
4. Oladele R, Uwanibe JN, Olawoye IB, Ettu AWO, Meis JF, Happi CT. Emergence and Genomic Characterization of Multidrug Resistant *Candida auris* in Nigeria, West Africa. *Journal of Fungi*. 2022 Aug 1;8(8).
5. Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H. *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiol Immunol*. 2009;53(1):41–4.
6. Sharma C, Kadosh D. Perspective on the origin, resistance, and spread of the emerging human fungal pathogen *Candida auris*. *PLoS Pathog*. 2023 Mar 1;19(3 March).
7. Wang Y, Xu J. Associations between Genomic Variants and Antifungal Susceptibilities in the Archived Global *Candida auris* Population. *Journal of Fungi*. 2024 Jan 1;10(1).
8. Lyman M, Forsberg K, Sexton DJ, Chow NA, Lockhart SR, Jackson BR, et al. Worsening Spread of *Candida auris* in the United States, 2019 to 2021. *Ann Intern Med*. 2023 Apr 1;176(4):489–95.
9. Pandya N, Cag Y, Pandak N, Pekok AU, Poojary A, Ayoade F, et al. International multicentre study of *Candida auris* infections. *Journal of Fungi*. 2021 Oct 1;7(10).
10. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, Abbasi AF, Prakash S, Mangat J, et al. *Candida auris*: An Overview of the Emerging Drug-Resistant Fungal Infection. Vol. 54, *Infection and Chemotherapy*. Korean Society of Infectious Diseases, Korean Society for Antimicrobial Therapy, Korean Society for AIDS; 2022. p. 236–46.
11. Fasciana T, Cortegiani A, Ippolito M, Giarratano A, Di Quattro O, Lipari D, et al. *Candida auris*: An overview of how to screen, detect, test and control this emerging pathogen. Vol. 9, *Antibiotics*. MDPI AG; 2020. p. 1–14.
12. Rossato L, Simionatto S, Serafini MR, Alves IA. New Technologies to Diagnose and Treat a Multidrug-Resistant *Candida auris*: A Patent Review. Vol. 187, *Mycopathologia*. Springer Science and Business Media B.V.; 2022. p.

535–46.

13. Chakrabarti A, Sood P. On the emergence, spread and resistance of *Candida auris*: Host, pathogen and environmental tipping points. Vol. 70, *Journal of Medical Microbiology*. Microbiology Society; 2021.
14. Abastabar M, Haghani I, Ahangarkani F, Rezai MS, Taghizadeh Armaki M, Roodgari S, et al. *Candida auris* otomycosis in Iran and review of recent literature. Vol. 62, *Mycoses*. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 101–5.
15. Gómez-Gaviria M, Martínez-álvarez JA, Chávez-Santiago JO, Mora-Montes HM. *Candida haemulonii* Complex and *Candida auris*: Biology, Virulence Factors, Immune Response, and Multidrug Resistance. Vol. 16, *Infection and Drug Resistance*. Dove Medical Press Ltd; 2023. p. 1455–70.
16. Mohsin J, Weerakoon S, Ahmed S, Puts Y, Al Balushi Z, Meis JF, et al. A cluster of *Candida Auris* blood stream infections in a tertiary care hospital in Oman from 2016 to 2019. *Antibiotics*. 2020 Oct 1;9(10):1–11.
17. Allert S, Schulz D, Kämmer P, Großmann P, Wolf T, Schäuble S, et al. From environmental adaptation to host survival: Attributes that mediate pathogenicity of *Candida auris*. *Virulence*. 2022;13(1):191–214.
18. Watkins RR, Gowen R, Lionakis MS, Ghannoum M. Update on the Pathogenesis, Virulence, and Treatment of *Candida auris*. *Pathog Immun*. 2022;7(2):46–65.
19. Kim SH, Iyer KR, Pardeshi L, Muñoz JF, Robbins N, Cuomo CA, et al. Genetic Analysis of *Candida auris* Implicates Hsp90 in Morphogenesis and Azole Tolerance and Cdr1 in Azole Resistance. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1128/mBio>
20. Chakrabarti A, Singh S. Multidrug-resistant *Candida auris*: an epidemiological review. Vol. 18, *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. Taylor and Francis Ltd; 2020. p. 551–62.
21. Ciurea CN, Delia Mare A, Kosovski IB, Toma F, Vintilă C, Man A. Review *Candida auris* and other phylogenetically related species-a mini-review of the literature [Internet]. 2021. Available from: www.germes.ro
22. Rossato L, Colombo AL. *Candida auris*: What have we learned about its mechanisms of pathogenicity? Vol. 9, *Frontiers in Microbiology*. Frontiers Media S.A.; 2018.
23. Wang X, Bing J, Zheng Q, Zhang F, Liu J, Yue H, et al. The first isolate of *Candida auris* in China: Clinical and biological aspects article. *Emerg Microbes Infect*. 2018 Dec 1;7(1).
24. Heaney H, Laing J, Paterson L, Walker AW, Gow NAR, Johnson EM, et al. The environmental stress sensitivities of pathogenic *Candida* species, including *Candida auris*, and implications for their spread in the hospital setting. *Med Mycol*. 2020;58(6):744–55.
25. de Groot T, Puts Y, Berrio I, Chowdhary A, Meis JF. Development of *Candida auris* short tandem repeat typing and its application to a global collection of isolates. *mBio*. 2020 Jan 1;11(1).
26. Černáková L, Roudbary M, Brás S, Tafaj S, Rodrigues CF. *Candida auris*: A quick review on identification, current treatments, and challenges. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2021.
27. Kaushik A, Fatima Z, Hameed S. Current Medical Mycology Development of reverse transcription loop-mediated isothermal amplification-based assay for rapid and specific detection of human fungal pathogen, *Candida auris*. 2024; Available from: <https://primerexplorer.jp/lampv5e/index.html>
28. Rhodes J, Fisher MC. Global epidemiology of emerging *Candida auris*. Vol. 52, *Current Opinion in Microbiology*. Elsevier Ltd; 2019. p. 84–9.
29. Kean R, Ramage G. Combined Antifungal Resistance and Biofilm Tolerance: the Global Threat of *Candida auris*. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1128/mSphere>
30. Chybowska AD, Childers DS, Farrer RA. Nine Things Genomics Can Tell Us About *Candida auris*. Vol. 11, *Frontiers in Genetics*. Frontiers Media S.A.; 2020.
31. Ahmad S, Asadzadeh M. Strategies to Prevent Transmission of *Candida auris* in Healthcare Settings. Vol. 17, *Current Fungal Infection Reports*. Springer; 2023. p. 36–48.

The Effect of Platelet-Rich Plasma Injection as Therapy for Stress Urinary Incontinence Cases

Sofi Sumarlin¹, Munawar Adhar Lubis¹, Edy Fakhrizal^{2*}

ABSTRACT

Women frequently have stress urinary incontinence (SUI), which has a major negative influence on their quality of life. A non-surgical method of enhancing SUI that shows potential is platelet-rich plasma (PRP) therapy, by improving urethral tissue strength and enhancing the urethral closure mechanism. The usefulness of PRP in increasing urethral resistance and lowering SUI symptoms has been examined in recent literature studies conducted between 2019 and 2023. Although the first results are encouraging, more investigation is required to validate long-term advantages and clinical efficacy in broader groups, as well as to comprehend possible adverse effects and related difficulties. For SUI patients looking for non-surgical options, PRP offers an alluring treatment option with the potential to lessen the need for invasive surgical procedures. However, further development and broader clinical studies are necessary to strengthen these findings and support the clinical use of PRP in the management of SUI to improve quality of life.

Keywords: Pad Test, Platelet-Rich Plasma, QUID Questionnaire, stress urinary incontinence

Stress Urinary Incontinence (SUI) is among the most prevalent forms of urinary incontinence, characterized by unintentional urine leakage due to increased intra-abdominal pressure that the urethral closure mechanism cannot be overcome.¹ The International Continence Society (ICS) defines SUI as the involuntary loss of urine during activities that increase abdominal pressure, such as coughing, sneezing, or lifting heavy objects.² This condition significantly impacts the physiological, psychological, and financial aspects of the affected individual, notably decreasing their quality of life.³

Globally, the prevalence of SUI varies depending on the population and survey methods, ranging from 10% to 70%.⁴ In the United States, SUI affects 46% of adult women, while the prevalence among men, particularly those with prostate or bladder issues, is 31%.⁵ In Asia, a study in China revealed that 18.9% of women over 20 years old experience SUI, with the highest prevalence occurring in the perimenopausal

group. In Indonesia, research by Fakhrizal et al. (2016) found that 8.8% of primiparous women experience persistent SUI after childbirth, with major risk factors including vaginal delivery and high birth weight. The study also highlighted that persistent SUI up to three months postpartum can result from hormonal changes and alterations to the pelvic floor muscles during pregnancy. Early detection and appropriate management of SUI in postpartum women are critical.⁶

Milsom *et al.* (2001) identified key risk factors for SUI, including age, postmenopausal status, multiple pregnancies, obesity, pelvic floor muscle weakness, and conditions that increase intra-abdominal pressure, such as chronic cough or constipation.⁷

Although SUI is not life-threatening, its impact on an individual's well-being is significant. People with SUI are more likely to experience psychological disorders like depression and anxiety, which result from reduced self-esteem and limited social participation.⁸ Additionally, the risk of falls and fractures increases in older individuals with SUI due to the urgency of urination, leading to hasty movements.⁹ On an economic level, SUI places a heavy burden on the healthcare system, with

* Corresponding author: dr.edyfakhrizal@lecturer.unri.ac.id

¹ Obstetrics and Gynecology Residents, Faculty of Medicine, Universitas Riau / Arifin Achmad General Hospital, Pekanbaru, Indonesia

² Obstetrics and Gynecology, Urogynecology Division, Faculty of Medicine, Universitas Riau / Arifin Achmad General Hospital, Pekanbaru, Indonesia

estimated treatment costs exceeding \$12 billion annually in the United States.¹⁰

Treatment options for SUI range from conservative methods such as pelvic floor muscle training and urethral support devices to pharmacological treatments and surgical interventions.¹¹ Among surgical treatments, the use of Transobturator Tape (TOT) or Mid-Urethral Sling (MUS) procedures is common, boasting a high success rate. However, approximately 4.4% of patients may require reoperation due to recurrence or postoperative complications such as bladder perforation and bowel injury.¹² This recurrence rate suggests the need for further exploration into adjunct therapies that could improve urethral tissue healing and decrease the risk of procedural failure.¹³

Platelet-Rich Plasma (PRP) injections have gained significant interest in the field of regenerative medicine, as they contain several growth factors, including platelet-derived growth factor (PDGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor-beta (TGF- β), and fibroblast growth factor (FGF) (Marx 2004). PRP has the potential to enhance angiogenesis, promote tissue regeneration, and accelerate the remodeling of urethral tissue, making it a promising alternative for managing SUI.¹⁴ Early studies suggest that PRP may improve urethral tissue strength and enhance the urethral closure mechanism, though clinical data supporting its efficacy remains limited and warrants further investigation.¹⁵

This literature review seeks to assess the effectiveness of PRP injection therapy for SUI, focusing on its ability to improve urethral resistance and reduce the recurrence rate after surgery. By analyzing existing clinical evidence, this study aims to offer insights into the potential of PRP as a regenerative treatment for SUI and provide a foundation for further research in urogynecology and pelvic floor reconstruction.¹⁶

METHOD

This study is a descriptive research utilizing a literature review method, where the data sources are derived from quantitative research journals employing a cross-sectional approach. The analyzed data consists of secondary data in the form of

research articles obtained from online journals through searches in databases such as Google Scholar, PubMed, and ResearchGate. The selected journals were published between 2019 and 2023.

The search focused on medical and health journals, both domestic and international, that discussed research related to stress urinary incontinence and platelet-rich plasma published within this period. After the selection process, the researcher compiled the research data by categorizing information on authors, titles, year of publication, research methods (including design and sample size), and research findings. All collected data were then reviewed and analyzed by the researcher.

RESULTS

Based on a review of five journal articles that met the established criteria, the results can be seen in Table 1.

DISCUSSION

The management of Stress Urinary Incontinence (SUI) remains an unresolved challenge and is one of the common issues that significantly impact women's health and quality of life. Autologous Platelet-Rich Plasma (PRP) injections have gained recognition as a potential approach to accelerating tissue healing and regeneration in the treatment of SUI. Common symptoms include urine leakage during coughing or sneezing, difficulty holding urine during certain physical activities, and an increased urgency to urinate. It is important to note that this condition may be associated with chronic inflammation. Therefore, the management of SUI aims not only to alleviate daily symptoms but also to reduce the risk of more serious long-term complications.^{22,23}

Table 1. Article review results

Researcher	Title	Year	Method	Results
Fariba Behnia-Willison, Tran T.T. Nguyen, Aidan J. Norbury, Behrang Mohamadi, Stefano Salvatore, Alan Lam ¹⁷	Promising Impact of Platelet Rich Plasma and Carbon Dioxide Laser for Stress Urinary Incontinence	2020	62 patients with SUI underwent three sessions of transvaginal CO2 laser and PRP treatment, evaluated with the bladder function section of the Australian Pelvic Floor Questionnaire (APFQ).	Of 62 patients with SUI, 66% reported improvement in SUI symptoms, and bladder function variables all improved significantly. The combination of transvaginal CO2 laser with PRP may be a beneficial treatment for SUI, as a minimally invasive alternative with low risk and short recovery time.
Ching-Hsiang Chiang, Hann-Chorng Kuo ¹⁸	The Efficacy and Mid-term Durability of Urethral Sphincter Injections of Platelet-Rich Plasma in Treatment of Female Stress Urinary Incontinence	2022	Prospective study in 26 patients with SUI	PRP treatment improved SUI in 80.8% of women, with 26.9% declared cured at follow-up.
Ahmed Samy Tahoon, Hossam El-Din Hussein Salem, Assem Anwar Abdo Mousa ¹⁹	The Role of Platelet-Rich Plasma Injections in Cases of Stress Incontinence	2022	A 1-year prospective intervention study of 20 patients with SUI. Evaluation using various parameters before and after PRP injection	This study showed that PRP was effective in treating women with SUI for three months post-treatment, with significant results on bladder function.
Irina Dankova, Nikolaos Pyrgidis, Maksim Tishukov, Efstratia Georgiadou, Meletios P. Nigdelis, Erich-Franz Solomayer, Julian Marcon, Christian G. Stief, Dimitrios Hatzichristou ²⁰	Efficacy and Safety of Platelet-Rich Plasma Injections for the Treatment of Female Sexual Dysfunction and Stress Urinary Incontinence: A Systematic Review	2023	Studies were conducted through a systematic search in PubMed, Embase, and Cochrane Library. Clinical studies evaluating PRP in gynecological disorders.	PRP significantly improved the female sexual function index (FSFI), vaginal health index (VHI), and female sexual distress score (FSDS) for FSD. For SUI, PRP significantly improved the ICIQ-SF and UDI-6 scores.
Apisith Saraluck, Orawee Chinthakanan, Athasit Kijmanawat, Komkrit Aimjirakul, Rujira Wattanayingcharoenchai, Jittima Manonai ²¹	Autologous platelet-rich plasma (A-PRP) combined with pelvic floor muscle training for the treatment of female stress urinary incontinence (SUI): A randomized controlled clinical trial	2024	Randomized clinical trial, single-blind assessment on 64 patients divided into 2 groups, namely the PRP + PFMT group and the PFMT only group	In this study, it was shown that 90% of patients in the PRP + PFMT group experienced an improvement of at least 50% in SUI, while only 14% of patients in the PFMT alone group achieved a similar level of improvement.

This study reveals that PRP injection around the urethra is a safe and effective method for enhancing urethral resistance and improving SUI, making it a promising alternative therapy for women with SUI. Additionally, PRP, as a biological reagent, possesses strong anti-inflammatory properties and healing effects, supported by its high concentration of growth factors. These properties play a crucial role in protecting cells, repairing, and regenerating epithelial tissue, demonstrating PRP's effectiveness in strengthening urethral resistance. Furthermore, PRP has been proven to mitigate severe inflammation and protect patients from long-term effects such as chronic inflammation.^{24,25}

In conclusion, autologous PRP therapy shows promise as an effective treatment strategy for SUI, demonstrating encouraging results in tissue healing and regeneration. However, further clinical studies on this technique are necessary to confirm the efficacy and long-term outcomes of PRP for SUI in a larger study population. The advancement of PRP in SUI treatment offers hope for improving genital health, hygiene, immunity, and overall patient quality of life.

CONCLUSION

Based on the analysis of a literature review from five journals obtained through searches in the Google Scholar, PubMed, and ResearchGate databases, as well as a rigorous study selection process, it was concluded that all reviewed journals demonstrated significant results supporting the effectiveness of PRP injection therapy in the recovery of patients with Stress Urinary Incontinence (SUI). These findings indicate that PRP has the potential to be a promising therapeutic option for improving the quality of life of patients with SUI.

REFERENCES

1. Abrams, P., Cardozo, L., Fall, M. et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society." *Neurourology and Urodynamics* 21 (2).; 2002.
2. Haylen BT, De Ridder D, Freeman RM, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J*. 2010;21(1):5-26. doi:10.1007/s00192-009-0976-9
3. Vatche A Minassian 1, Walter F Stewart GCW. Urinary incontinence in women: variation in prevalence estimates and risk factors. Published online 2008:324-331.
4. Guri Rortveit 1, Anne Kjersti Daltveit, Yngvild S Hannestad SH. Urinary incontinence after vaginal delivery or cesarean section. Published online 2003:900-907.
5. Nygaard I, Barber MD, Burgio KL, Kenton K, Meikle S, Schaffer J, et al. Pelvic Floor Disorders Network. Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in US women. *JAMA*. 2008 Sep 17;300(11):1311-6.
6. Fakhrizal E, Priyatini T, Santoso BI, et al. Prevalence and risk factors of persistent stress urinary incontinence at three months postpartum in Indonesian women. *Med J Indones*. 2016;25(3):163-170. doi:10.13181/mji.v25i3.1407
7. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thüroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int*. 2001 Jun;87(9):760-6.
8. Coyne, K. S., Sexton, C. C., Thompson, C. L. et al. The impact of urinary incontinence on quality of life, work productivity, and healthcare resource use in women. *Current Medical Research and Opinion* 28 (7). Published online 2012:1113-11120.
9. Brown, J. S., Vittinghoff, E., Lin, F. et al. Urinary incontinence: Does it increase risk for falls and fractures? *Journal of the American Geriatrics Society* 48 (7). Published online 2000:721-725.
10. Frank B Hu 1, Walter C Willett, Tricia Li, Meir J Stampfer, Graham A Colditz JEM. Adiposity as compared with physical activity in predicting mortality among women. Published online 2004:2694-2703.

11. Murray AS. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. *Res Nurs Heal*. 2019;42(3):234-235. doi:10.1002/nur.21946
12. Fusco F, Abdel-Fattah M, Chapple CR, Creta M, La Falce S, Waltregny D, et al. Updated systematic review and meta-analysis of the comparative data on colposuspensions, pubovaginal slings, and midurethral tapes in the surgical treatment of female stress urinary incontinence. *Eur Urol*. 2017 Oct;72(4):567-591.
13. Schimpf MO, Rahn DD, Wheeler TL, et al. Sling surgery for stress urinary incontinence in women: A systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(1):71.e1-71.e27. doi:10.1016/j.ajog.2014.01.030
14. Alsikafi, N. F., Yamaguchi Y. Platelet-Rich Plasma for Urologic Applications: Emerging Evidence and Future Directions.” *Current Urology Reports* 18 (10). Published online 2017:78.
15. Fitzgerald, M. P., Thomas, T. N., Brubaker, L. et al. Efficacy of PRP injection for female stress urinary incontinence: A Pilot Study. *International Urogynecology Journal* 31 (5). Published online 2020:893-899.
16. Goldman, H. B., Zimmern, P. E., Blaivas, J. G. et al. Regenerative Medicine in Urology: Current Evidence and Future Prospects.” *European Urology* 79 (6). Published online 2021:798-811.
17. Behnia-Willison F, Nguyen TTT, Norbury AJ, Mohamadi B, Salvatore S, Lam A. Promising impact of platelet rich plasma and carbon dioxide laser for stress urinary incontinence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. 2020;5:100099. doi:10.1016/j.eurox.2019.100099
18. Chiang CH, Kuo HC. The efficacy and mid-term durability of urethral sphincter injections of platelet-rich plasma in treatment of female stress urinary incontinence. *Front Pharmacol*. 2022;13(February):1-9. doi:10.3389/fphar.2022.847520
19. Tahoos AS, Salem HEDH, Mousa AAA. The role of platelet rich plasma injections in cases of stress incontinence. *Qeios*. Published online 2022:preprint.
20. Dankova I, Pyrgidis N, Tishukov M, et al. Efficacy and safety of platelet-rich plasma injections for the treatment of female sexual dysfunction and stress urinary incontinence: A Systematic Review. *Biomedicines*. 2023;11(11). doi:10.3390/biomedicines11112919
21. Saraluck A, Chinthakanan O, Kijmanawat A, Aimjirakul K, Wattanayingcharoenchai R, Manonai J. Autologous platelet rich plasma (A-PRP) combined with pelvic floor muscle training for the treatment of female stress urinary incontinence (SUI): A randomized control clinical trial. *Neurourol Urodyn*. 2024;43(2):342-353. doi:10.1002/nau.25365
22. Purnaningtyas DA. The role of platelet rich-plasma as adjuvant in kelly plication surgery for stress urinary incontinence. Published online 2021.
23. Jiang YH, Lee PJ, Kuo HC. Therapeutic efficacy of urethral sphincter injections of platelet-rich plasma for the treatment of stress urinary incontinence due to intrinsic sphincter deficiency: A proof-of-concept clinical trial. *Int Neurourol J*. 2021; 25(1): 51-58. doi:10.5213/INJ.2040272.136
24. Hwang S. The role of platelet-rich plasma in regenerative medicine: A Review. *Clin Med Insights Reprod Health*. Published online 2020:1-10.
25. Latthe P. Surgical techniques for the treatment of urinary incontinence: a systematic review. :7589.

Tinjauan Pustaka

Analisis Bibliometrik : Mekanisme Aksi dan Efektifitas Flavonoid Terhadap Gagal Ginjal

Muhammad Ashhabul Kahfi Mathar^{1,*}, Ni Made Linawati¹, Ida Ayu Ika Wahyuniari¹, I Gusti Ayu Widianti¹

ABSTRACT

Flavonoids have strong antioxidant properties, which can reduce cell damage that can worsen kidney function. By reducing cellular oxidation, flavonoids help protect the kidneys from damage and inflammation that can lead to kidney failure. In addition, flavonoids also have anti-inflammatory properties to reduce chronic inflammation in the kidneys. Inflammation plays a key role in diseases such as kidney injury, diabetes, asthma, cardiovascular disease and cancer. Diet can affect various stages of inflammation and can have a significant impact on several inflammatory diseases. Increasing scientific evidence suggests that polyphenolic compounds, such as flavonoids, found in fruits, vegetables, nuts, or chocolate, can have anti-inflammatory properties. This reason clearly proves the importance of flavonoid antioxidant activity in inflammation therapy. The method used in this literature review is a bibliometric analysis by searching data through the PubMed database, and Google Scholar and Scopus. The search results of 10 appropriate journals, found that flavonoid compounds can inhibit regulatory enzymes or transcription factors that are important for controlling mediators involved in inflammation.

Keywords: antioxidant, flavonoids, kidney failure, mechanism of action

Flavonoid adalah turunan tanaman dengan kerangka dasar fenilpropan, dan berbagai subkelasnya termasuk flavon, flavonol, isoflavon, antosianin, flavan-3-ols, dan flavanon. Flavonoid bervariasi dalam struktur kimianya dan tingkat ketidakjenuhan, oksidasi, hidroksilasi, dan glikosilasi cincin heterosikliknya. Flavonoid mewakili kelompok senyawa alami terbesar ketiga, mengikuti terpenoid dan alkaloid, yang terdiri dari sekitar 10.000 senyawa.¹ Senyawa ini memberikan efek perlindungan terhadap stres oksidatif dan peradangan yang disebabkan oleh partikel udara, selain berbagai kegiatan anti-inflamasi, antikanker, anti-penuaan, antibakteri, dan antivirus.²

Gagal ginjal merupakan masalah kesehatan utama yang terus meningkat di seluruh dunia. Penyakit ginjal termasuk cedera ginjal akut dan penyakit ginjal kronis (CKD). Cedera ginjal akut adalah kondisi reversibel, yang dapat berkembang menjadi penyakit ginjal stadium akhir (ESRD), sedangkan CKD adalah kondisi kronis yang ditandai

dengan proteinuria, laju filtrasi glomerulus (GFR) normal atau menurun dan kerusakan glomerulus, tubular, dan interstitial yang progresif.³

Studi epidemiologi baru-baru ini mengaitkan diet kaya flavonoid dengan tingkat insiden penyakit ginjal yang rendah. Pemahaman yang lebih baik tentang penyerapan flavonoid dan mekanisme kerjanya sangat penting untuk penggunaannya sebagai agen terapeutik yang ampuh melawan cedera ginjal.⁴ Penelitian tentang flavonoid dalam konteks gagal ginjal terus berkembang dengan penemuan baru mengenai mekanisme aksi dan formulasi inovatif. Flavonoid tidak hanya memberikan efek diuretik tetapi juga memiliki potensi sebagai agen nefroprotektif dan antioksidan. Dengan kemajuan ini, flavonoid dapat menjadi bagian penting dari terapi untuk pasien dengan gagal ginjal. Dalam penelitian literature review dengan analisa bibliometrik ini, bertujuan untuk mengetahui mekanisme aksi dan efektifitas flavonoid dalam pencegahan gagal ginjal, baik dari mekanisme aksi diuretik, pengikatan kalsium dan efek antioksidan, serta efektifitas flavonoid untuk perlindungan Nefroprotektik dan peningkatan fungsi ginjal.⁵ Ekstrak dari berbagai tanaman yang kaya dengan flavonoid

* Corresponding author: kahfi9726@gmail.com

¹ Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Udayana Indonesia

dapat melindungi ginjal dari zat nefrotoksik. Hasil penelitian pada ekstrak buah jenitri menunjukkan efek positif terhadap kesehatan ginjal melalui mekanisme anti-senescence dan peningkatan bioaktivitas senyawa aktif.⁶

GAGAL GINJAL

Endotelium memiliki peran yang sangat vital dalam pengaturan dan pemeliharaan fungsi ginjal yang normal. Sebagai komponen utama dari sistem vaskular, endotelium berfungsi sebagai penghalang semiselektif yang mengontrol aliran material antara lumen pembuluh darah dan jaringan sekitarnya. Namun, endotel vaskular sangat rentan terhadap stres oksidatif, yang dapat memicu berbagai gangguan kesehatan, termasuk penyakit ginjal.⁷

Salah satu fungsi paling penting dari endotelium adalah sekresi nitrat oksida (NO), sebuah radikal bebas diatomik yang terlibat dalam banyak proses biologis, termasuk vasodilatasi yang dimediasi oleh cyclic guanosine monophosphate (cGMP) dalam sel otot polos, inflamasi, dan respons imun. NO disintesis dari arginin oleh enzim nitric oxide synthase (NOS) yang memiliki beberapa isoform: inducible (iNOS), constitutive (cNOS), neuronal (nNOS), dan endothelial (eNOS). Di jaringan ginjal, cNOS ditemukan di pembuluh darah, glomeruli, dan tubulus, sedangkan eNOS secara khusus terkait dengan endotelium vaskular.⁸

Penyakit ginjal kronis (PGK) adalah penyakit sistemik progresif yang mengubah fungsi dan struktur ginjal secara ireversibel selama berbulan-bulan atau bertahun-tahun. Manifestasi patologis umum terakhir dari penyakit ginjal kronis adalah fibrosis ginjal dan ditandai dengan glomerulosklerosis, atrofi tubulus, dan fibrosis interstisial. Perhatian besar telah difokuskan pada peran biologis polifenol, khususnya flavonoid, yang terdapat secara luas dalam tanaman dan makanan, mengacu pada ribuan senyawa tanaman dengan struktur dasar yang sama. Data farmakologis berbasis bukti telah menunjukkan bahwa flavonoid memainkan peran penting dalam mencegah dan mengelola PGK dan fibrosis ginjal. Senyawa ini dapat mencegah disfungsi ginjal dan meningkatkan fungsi ginjal dengan memblokir atau menekan jalur yang merusak seperti stres oksidatif dan peradangan. Dalam tinjauan ini, kami merangkum fungsi dan sifat bermanfaat flavonoid

umum untuk pengobatan PGK dan faktor risiko relatif PGK.²

Dengan demikian, pemahaman mendalam mengenai mekanisme aksi dan efektivitas ini sangat penting untuk pengembangan terapi baru dalam menangani penyakit ginjal.

MEKANISME AKSI DAN EFEKTIVITAS FLAVONOID

Flavonoid adalah senyawa alami yang banyak ditemukan dalam tumbuhan dan memiliki berbagai manfaat kesehatan, termasuk aktivitas antioksidan, anti-inflamasi, dan anti-kanker.⁹ Berikut adalah penjelasan mengenai mekanisme aksi dan efektivitas flavonoid.

Mekanisme Aksi Flavonoid

Flavonoid bekerja melalui beberapa mekanisme yang berbeda, tergantung pada jenis dan konsentrasi senyawa tersebut:

1) Anti-Kanker

Flavonoid dapat menghambat pertumbuhan sel kanker dengan mempengaruhi siklus sel, menginduksi apoptosis (kematian sel terprogram), dan menghambat angiogenesis (pembentukan pembuluh darah baru) yang diperlukan untuk pertumbuhan tumor.¹⁰

2) Antioksidan

Flavonoid memiliki kemampuan untuk menstabilkan radikal bebas dengan cara mendonorkan atom hidrogen dan menghambat pembentukan *reactive oxygen species* (ROS). Ini dilakukan dengan menghambat enzim yang terlibat dalam produksi ROS, seperti xantin oksidase. Selain itu, flavonoid juga dapat mengeliminasi radikal bebas secara langsung, sehingga melindungi sel dari kerusakan oksidatif.¹¹

3) Antibakteri

Flavonoid menunjukkan aktivitas antibakteri dengan cara menghambat fungsi membran sel bakteri dan metabolisme energi. Mereka dapat

merusak membran sitoplasma bakteri, menyebabkan kebocoran komponen seluler yang penting untuk kelangsungan hidup bakteri. Mekanisme ini menjadikan flavonoid efektif terhadap berbagai jenis bakteri, baik gram positif maupun gram negatif.¹²

Efektivitas Flavonoid

Flavonoid memiliki potensi besar dalam pencegahan gagal ginjal melalui berbagai mekanisme, termasuk sebagai antioksidan, pencegahan penyerapan kembali ion, dan larutan kristal kalsium. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami sepenuhnya efektivitasnya pada manusia dan untuk mengembangkan terapi berbasis flavonoid sebagai pengobatan alternatif untuk penyakit ginjal. Secara keseluruhan, flavonoid memiliki potensi sebagai agen terapeutik yang efektif berkat mekanisme aksi mereka yang beragam dan kemampuan untuk berinteraksi dengan berbagai jalur biokimia dalam tubuh.¹³

Doksorubisin (DOX), atau adriamisin, adalah obat antineoplastik antrasiklin yang banyak digunakan dalam kemoterapi berbagai jenis kanker karena potensi dan spektrum aksinya. Namun, penggunaannya dibatasi oleh toksisitas pada sel sehat dan efek samping akut dan kronisnya. Salah satu strategi yang dikembangkan untuk mengurangi toksisitas DOX adalah terapi gabungan dengan senyawa bioaktif seperti flavonoid. Sifat protektif beberapa flavonoid terhadap toksisitas DOX telah diteliti dan diamati terutama di jantung tetapi juga di hati, ginjal, otak, testis atau sumsum tulang. Mekanisme protektif melibatkan pengurangan stres oksidatif dengan penurunan kadar ROS dan/atau peningkatan pertahanan antioksidan dan gangguan pada autofagi, apoptosis dan peradangan.⁹

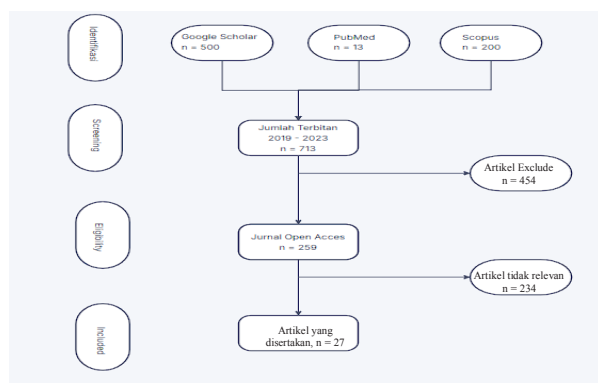
ANALISIS BIBLIOMETRIK

Literatur review atau studi pustaka ini dilakukan dengan pendekatan systematic review berdasarkan Preferred panduan pelaporan tinjauan sistematis dan meta-analisis (PRISMA). Penelusuran literatur dilakukan secara sistematis menggunakan aplikasi Harzing's Publish or Perish (*PoP*) pada beberapa database google scholar, crossref dan scopus dengan rentang waktu terbit artikel yaitu 2019-2023. Penelusuran informasi dengan kata

kunci "Flavonoid, Gagal Ginjal, Mekanisme dan Efektifitas, Anti Oksidant" dan judul subjek dalam bahasa Indonesia dan Inggris. Hasil penelusuran dari *PoP* akan disimpan dalam bentuk file RIS (Research Information Systems) dan di import ke aplikasi mendeley reference manager. Mendeley digunakan untuk mengecek kebenaran jurnal dan sitasi. Selanjutnya akan dianalisa menggunakan aplikasi Vos Viewer. Perangkat lunak VosViewer digunakan untuk visualisasi bibliometrik.

Kriteria Inklusi dan Metode PRISMA

Kriteria Studi Pustaka yang digunakan ialah kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi yang digunakan yaitu artikel original yang berhubungan pada semua desain penelitian, *open acces*, *full-text paper*, artikel yang dipublikasikan di jurnal yang terbit pada rentang antara tahun 2019 sampai dengan tahun 2023, dan pemilihan kesesuaian artikel berdasarkan kesesuaian judul dan abstrak. Sedangkan kriteria eksklusi adalah laporan kasus, tidak data hasil, tidak dapat diakses (bukan open access). Artikel yang tidak memenuhi kriteria akan dikeluarkan dari data sumber penelitian. Sedangkan metode PRISMA digunakan untuk menjelaskan secara rinci proses pencarian publikasi yang relevan dengan tujuan membentuk database yang sesuai dengan standar PRISMA. Database ini dapat dicari menggunakan kombinasi istilah yang ditentukan.



Gambar 1. Diagram alir PRISMA analisis bibliometiks mekanisme aksi dan efektifitas flavonoid terhadap gagal ginjal

Analisis Data

Vos Viewer digunakan untuk menggabungkan teknologi pemantaun, pengendalian dan pemetaan

data ilmiah untuk memungkinkan analisis, inspeksi dan penyederhanaan dan visualisasi jumlah data besar menggunakan peta ilmiah. Pendekatan analisa didasarkan pada pengukuran kesamaan *Jaccard* dan korelasi *Pearson*, yaitu jarak mencerminkan hubungan dan kekuatan antara elemen-elemen, yakni jarak yang lebih kecil menunjukkan hubungan yang lebih kuat dalam representasi grafis.¹⁴

Penelusuran artikel yang dilakukan dengan *PoP* pada tiga database google scholar, crossref dan Scopus diperoleh data sebanyak 600 artikel yang kemudian dilakukan eliminasi dan menghasilkan 27 artikel yang kemudian dilakukan review literatur, sesuai dengan gambar 1.

PEMBAHASAN

Penanda Inflamasi pada Ginjal

Jalur pensinyalan *Toll-Like Receptor* (TLR) memiliki peranan yang krusial dalam cedera ginjal akut (AKI). Aktivasi TLR memicu produksi sitokin inflamasi, yang berkontribusi pada kerusakan ginjal. TLR2, khususnya meningkatkan peradangan dengan mengurangi masuknya neutrofil serta meningkatkan produksi kemokin dan TGF- β di ginjal.¹⁵ Interleukin-10 (IL-10) adalah sitokin dengan fungsi immunosupresif yang signifikan dalam konteks AKI. IL-10 tidak hanya merangsang proliferasi sel mesangial tetapi juga meningkatkan sintesis dan sekresi berbagai faktor pertumbuhan, sitokin, dan kemokin, yang dapat berujung pada gagal ginjal.¹⁶ IL-6 merupakan sitokin proinflamasi yang penting untuk respons fase akut terhadap berbagai gangguan fisiologis. Kadar IL-6 dalam urin telah diidentifikasi sebagai biomarker awal untuk mendeteksi AKI yang disebabkan oleh nekrosis tubular akut.¹⁷

Nuclear factor kappa B (NF- κ B) adalah keluarga faktor transkripsi yang berperan dalam inisiasi dan perkembangan peradangan pada kondisi patologis. NF- κ B dapat memodulasi stres oksidatif dengan peran ganda sebagai anti dan pro-oksidan, tergantung pada tingkat stres. Selain itu, peningkatan kadar tumor necrosis factor (TNF)- α sering kali dikaitkan dengan gagal ginjal. TNF- α dianggap memiliki peran penting dalam cedera ginjal yang diinduksi asam lemak dengan mempromosikan stres oksidatif.¹⁸

IL-1 β matang, yang mengikat reseptor IL-1R pada sel ginjal, berperan penting dalam kompleks inflammasome-IL-1 β -IL-1R dalam peradangan ginjal dan perkembangan gagal ginjal. Peningkatan kadar IL-1 β juga terkait dengan cedera iskemia-reperfusi (I/R) ginjal, yang dapat menyebabkan disfungsi ginjal dan berfungsi sebagai pendorong utama I/R ginjal. Secara keseluruhan, pemahaman tentang jalur pensinyalan ini dan peran sitokin terkait sangat penting untuk mengembangkan strategi terapeutik baru dalam pengelolaan AKI.¹⁹

Efek Anti-inflamasi dan Antioksidan

Flavonoid juga dikenal sebagai molekul antioksidan kuat yang memiliki aktivitas anti-inflamasi. Mereka menginduksi faktor transkripsi seperti Nrf2 dan *Antioxidant Responsive Element* (ARE), yang memediasi ekspresi protein antioksidan. Dengan menekan ekspresi MCP-1 dan VCAM-1, flavonoid mengurangi adhesi dan transmigrasi monosit ke sel endotel, sehingga menghambat pembentukan lesi aterosklerotik. Contohnya, oroxylin A telah terbukti mengaktifkan jalur Nrf2/ARE sambil menghambat NF- κ B.²⁰

Secara keseluruhan, efek anti-inflamasi dan antioksidan dari flavonoid tidak hanya berkontribusi pada perlindungan ginjal tetapi juga dapat membalikkan proses fibrosis ginjal serta mengurangi kerusakan jaringan. Dengan demikian, konsumsi flavonoid melalui pola makan sehat dapat menjadi strategi penting untuk menjaga kesehatan ginjal dan mencegah berbagai gangguan kesehatan terkait.²¹

Flavonoid memiliki keunggulan dalam pencegahan gagal ginjal jika dibandingkan dengan senyawa antioksidan atau anti inflamasi lainnya karena beberapa hal yang berkaitan dengan mekanisme kerja dalam tubuh, selain itu flavonoid tidak hanya melindungi ginjal dari kerusakan tetapi juga memperbaiki fungsi ginjal yang sudah terganggu akibat paparan zat nefrotoksik.²² Beberapa keunggulan flavonoid terhadap pencegahan gagal ginjal, diantaranya:

- a. Kemampuan melarutkan kalsium. Flavonoid dapat melarutkan kalsium oksalat yang merupakan salah satu penyebab utama pembentukan batu ginjal. Senyawa flavonoid berinteraksi dengan kalsium membentuk kompleks yang lebih larut

sehingga memudahkan eksresi melalui urin.²²

- b. Efek Diuretik. Flavonoid mencegah reabsorpsi ion seperti Na^+ , K^+ , dan Cl^- pada ginjal, yang meningkatkan diuresis. Dengan meningkatnya laju glomerulus, zat-zat berbahaya dapat di eksresikan lebih cepat dan dapat mengurangi resiko kerusakan ginjal.²³
- c. Aktivitas antioksidan. Sebagai anti oksidan, flavonoid efektif dalam menangkal radikal bebas yang dapat menyebabkan stress oksidatif dan peradangan pada jaringan ginjal dengan menghambat proses inflamasi dengan mengurangi produksi mediator inflamasi seperti prostaglandin.²⁴
- d. Penghambatan proses fibrosis. Proses fibrosis ginjal dan apoptosis sel yang merupakan faktor penting dalam perkembangan gagal ginjal dapat dihambat oleh flavonoid.²⁵

Efek Nefroprotektif dari Flavonoid

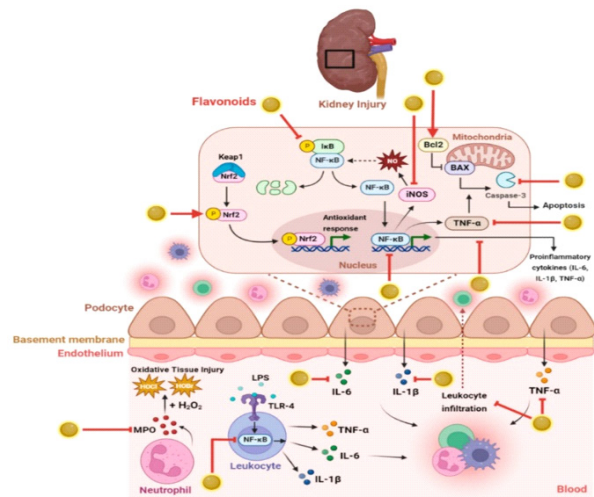
Hipertensi arteri, stres oksidatif, penyakit radang, dan perubahan kesehatan pembuluh darah merupakan faktor-faktor yang dapat berkontribusi terhadap kesehatan ginjal. Flavonoid, senyawa bioaktif yang banyak ditemukan dalam tumbuhan, telah terbukti berperan penting dalam melindungi ginjal dengan cara yang kompleks.²⁶

Flavonoid bekerja langsung pada parenkim ginjal dan memengaruhi jalur pensinyalan yang terkait dengan cedera ginjal. Penelitian menunjukkan bahwa flavonoid dapat memberikan efek nefroprotektif pada berbagai kondisi seperti glomerulonefritis, nefropati diabetik, dan insufisiensi ginjal yang diinduksi secara kimiawi. Selain itu, flavonoid juga mengurangi oksidasi *Low-Density Lipoprotein* (LDL) yang dipicu oleh peroksinitrit, hasil interaksi antara ion NO dan superoksida dari makrofag aktif.²⁷

Salah satu mekanisme utama flavonoid dalam merespon peradangan adalah melalui supresi jalur NF- κ B. Dengan menghambat degradasi dan fosforilasi inhibitor kappa B kinase (I κ B), flavonoid mencegah ekspresi sitokin proinflamasi seperti IL-6, IL-1 β , dan TNF α . Hal ini berdampak pada pengurangan infiltrasi leukosit ke jaringan ginjal. Flavonoid juga melindungi ginjal dari stres oksidatif

dengan menurunkan ekspresi iNOS dan aktivitas MPO yang dilepaskan oleh neutrofil, sehingga mengurangi produksi spesies reaktif yang dapat merusak jaringan.²⁸

Lebih lanjut, flavonoid berperan dalam aktivasi jalur pertahanan Nrf2, yang penting untuk detoksifikasi dan penghilangan Reaktif Oksigen Spesies (ROS). Aktivitas antioksidan ini membantu mencegah kerusakan seluler dan jaringan. Selain itu, flavonoid memiliki sifat anti-apoptosis yang dimediasi oleh peningkatan kadar Bcl2, yang menurunkan rasio Bax/Bcl2 dan mencegah induksi apoptosis.²⁹



Gambar 2. Mekanisme kerja flavonoid dalam proteksi ginjal terhadap inflamasi, dan apoptosis.³⁰

Efektifitas Flavonoid Dalam Perubahan Histopatologi Pada Ginjal

Stres oksidatif merupakan fenomena yang signifikan dalam patologi ginjal, berkontribusi pada pembentukan mediator vasoaktif yang berdampak langsung pada fungsi ginjal. Proses ini dapat menyebabkan vasokonstriksi ginjal dan menurunkan koefisien ultrafiltrasi kapiler glomerulus, yang pada gilirannya mengurangi laju filtrasi glomerulus (GFR). Selain itu, stres oksidatif dapat menginduksi kerusakan jaringan ginjal melalui perubahan integritas membran sel dan aktivasi metaloproteinase, yang merusak matriks ekstraseluler. Akibatnya, terjadi perubahan morfologis dan fungsional pada jaringan ginjal.³¹

Flavonoid telah terbukti memperbaiki gambaran histopatologi ginjal yang rusak akibat berbagai induksi toksik, seperti parasetamol atau antibiotik nefrotoksik seperti gentamisin. pemberian ekstrak flavonoid menunjukkan pengurangan nekrosis tubulus ginjal dan perbaikan struktur jaringan. Beberapa flavonoid dapat menghambat protein yang terlibat dalam proses fibrosis dan apoptosis pada ginjal, seperti NOX4 dan CASP3. Ini menunjukkan bahwa flavonoid tidak hanya melindungi sel-sel ginjal tetapi juga berperan dalam mencegah proses degeneratif yang lebih lanjut.²⁵

Pemeriksaan histologis terhadap nefrotoksitas ginjal yang diinduksi oleh gentamisin menunjukkan sejumlah perubahan patologis. Diantaranya adalah hilangnya sel-sel glomerulus dan tubulus, pelebaran tubulus ginjal, deformasi ruang Bowman, serta kongesti vaskular yang menyebabkan atrofi sel epitel. Dalam konteks ini, senyawa polifenol dan flavonoid telah terbukti efektif dalam mengurangi nefrotoksitas. Mereka bekerja dengan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan, menurunkan peroksidasi lipid, menjebak radikal bebas, dan memperbaiki arsitektur jaringan ginjal.⁸

Oleh karena itu, pendekatan terapeutik yang menargetkan stres oksidatif dan memanfaatkan sifat antioksidan dapat menjadi strategi yang menjanjikan dalam pengelolaan kerusakan ginjal. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami mekanisme mendalam dari interaksi ini dan untuk mengembangkan terapi yang lebih efektif dalam menangani komplikasi yang disebabkan oleh stres oksidatif pada ginjal.

Penelitian yang dilakukan oleh Komansilan dan Rumondor (2022) mengenai uji efektifitas Antilithiasis ekstrak flavonoid dari alang-alang pada tikus putih, menunjukkan bahwa ekstrak alang-alang memiliki aktivitas dalam memperbaiki ginjal tikus dengan urolithiasis dengan dosis ekstrak alang-alang 200 mg/kg BB memiliki efektifitas yang lebih baik dari pada dosis 100 mg/kg BB. Senyawa flavonoid yang terkandung dalam alang-alang berperan dalam melarutkan kalsium batu ginjal karena gugus hidroksi (OH) dari senyawa flavonoid.³²

Penelitian lain menunjukkan bahwa senyawa flavonoid yang berfungsi sebagai anti-inflamasi adalah toksifolin, biazilin, Phaematoksilin, gosipin, prosianidin dan nepritin. Peningkatan glomerular filtration rate (GFR) akibat pemberian flavonoid akan menyebabkan eksresi terhadap ureum dan kreatinin juga meningkat sehingga kadar ureum dan kreatinin dalam darah menurun.³³

Dampak lain atau efek samping yang terjadi akibat penggunaan flavonoid pada pencegahan gagal ginjal bervariasi sesuai dengan dosis yang digunakan dan cara mengkonsumsinya. Flavonoid dapat berinteraksi dengan beberapa obat, menghambat efektifitasnya. Ini berpotensi membahayakan bagi pasien dengan kondisi kerusakan ginjal yang sudah ada sebelumnya. Mengonsumsi flavonoid dalam bentuk suplemen dengan dosis tinggi dapat meningkatkan risiko efek samping, termasuk potensi kerusakan ginjal. Asam oksalat dalam beberapa sumber flavonoid juga dapat memperburuk kondisi gagal ginjal akut jika dikonsumsi secara berlebihan.³⁴

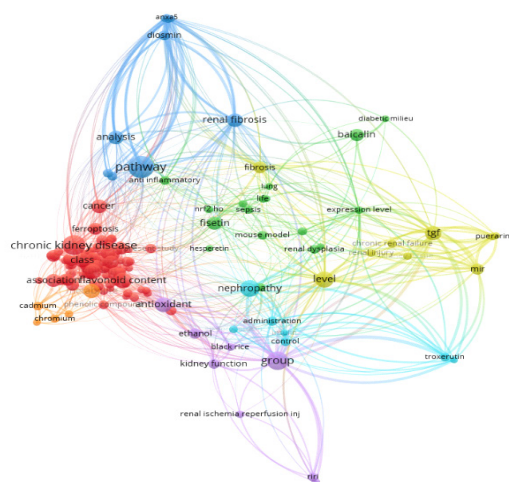
Tabel 1. Artikel referensi literature review

No	Author	Artikel	Uraian
1	Yi-Ling Cao, Ji-Hong Lin, Hans-Peter Hammes, Chun Zhang	Flavonoids in Treatment of Chronic Kidney Disease	Polifenol dan flavonoid yang banyak terdapat dalam tanaman, memiliki manfaat terapeutik dalam pencegahan dan pengelolaan PGK serta fibrosis ginjal. Flavonoid dapat membantu mencegah disfungsi ginjal dengan menghambat jalur yang merusak seperti stres oksidatif dan peradangan.
2	María D. Navarro-Hortal, Alfonso Varela-López,	Role of flavonoids against adriamycin toxicity	Flavonoid memiliki sifat protektif terutama terhadap toksisitas yang ditimbulkan Doksorubisin pada organ seperti jantung, hati, ginjal, otak, testis, dan sumsum tulang. Mekanisme perlindungan ini melibatkan pengurangan stres oksidatif melalui penurunan kadar <i>Reactive Oxygen Species</i> (ROS) dan peningkatan pertahanan antioksidan, serta pengaruh terhadap proses seperti autofagi, apoptosis, dan peradangan.

- 3 Alfa, H.H., Arroo, R.R.J. Over 3 decades of research on dietary flavonoid antioxidants and cancer prevention: What have we achieved? Makanan dengan sifat antioksidan dianggap penting dalam mencegah penyakit degeneratif, meskipun kadar antioksidan yang diperlukan untuk mendapatkan manfaat kesehatan jauh lebih tinggi daripada yang biasanya diperoleh dari diet. Terdapat korelasi antara flavonoid dalam diet dan pencegahan penyakit degeneratif, meskipun mekanisme kerjanya masih diperdebatkan. Tubuh manusia memiliki pertahanan terhadap stres oksidatif melalui enzim seperti superoksida dismutase (SOD) dan katalase (CAT), serta glutathione tereduksi (GSH).
- 4 Peng, P., Zou, J., Zhong, B., Zhang, G., Zou, X., Xie, T. Protective Effects and Mechanisms of Flavonoids in Renal Ischemia-Reperfusion Injury Cedera ginjal akut (AKI) adalah komplikasi serius yang sering terjadi selama operasi ginjal, dengan cedera iskemia/reperfusi (I/R) sebagai penyebab utama. Penelitian menunjukkan bahwa flavonoid dapat membantu meringankan AKI yang disebabkan oleh I/R melalui berbagai mekanisme, termasuk pengurangan stres oksidatif dan inflamasi, serta perlindungan terhadap kematian sel.
- 5 Seba Alsawaf, Fatema Alnuaimi, Saba Afzal Plant Flavonoids on Oxidative Stress-Mediated Kidney Inflammation Flavonoid adalah senyawa tanaman alami dengan manfaat kesehatan yang diketahui, termasuk sifat antiapoptotik, antiinflamasi, dan antioksidan. Flavonoid dapat melindungi ginjal dengan meningkatkan status antioksidan, memperbaiki kadar spesies oksigen reaktif berlebih, dan bertindak sebagai mediator Nrf2 dalam menghasilkan respons antioksidan dalam tubuh. Flavonoid juga memodulasi penanda inflamasi, memberikan efek anti-inflamasi, dan melindungi sel dari kematian sel apoptosis di ginjal.
- 6 Ngoc Khanh Vu, Chung Sub Kim, Manh Tuan Ha Antioxidant and Antidiabetic Activities of Flavonoid Derivatives from the Outer Skins of *Allium cepa* L. Sembilan flavonoid baru [cepaflavas A, B (5, 6), cepadials A–D (7–9 dan 14), dan cepabiflavs A–C (10–12)] dan enam senyawa yang diketahui (1–4, 13, 15) diperoleh dari kulit luar *Allium cepa* L. Di antara mereka, senyawa 5, 6, dan 9 mungkin merupakan produk buatan yang terbentuk selama ekstraksi dan isolasi. Senyawa baru dijelaskan secara struktural menggunakan berbagai teknik spektroskopi/spektrometri, termasuk NMR dan HRMS, dan metode komputasi. Pengujian penangkalan radikal bebas menunjukkan bahwa senyawa baru 10–12 memiliki aktivitas antioksidan yang cukup besar dengan nilai IC₅₀ masing-masing 4,25–8,88 dan 7,12–8,14 µM terhadap DPPH dan ABTS•+.
- 7 Ruhul Amin, Chandrashekar Thalluri, Anca Oana Docea, Javad Sharifi Rad Therapeutic potential of cranberry for kidney health and diseases Risiko kematian kardiovaskular yang lebih tinggi pada orang dengan gagal ginjal kronis (CRF) dikaitkan dengan peradangan, stres oksidatif, penuaan sel, dan disbiosis usus, untuk menyebutkan beberapa faktor yang berkontribusi. Baru-baru ini, telah dilaporkan bahwa polifenol cranberry memiliki efek antiinflamasi dan antioksidan dan juga diketahui memiliki kapasitas untuk memengaruhi flora usus. Studi ilmiah tentang efek farmakologis cranberry yang bermanfaat bagi kesehatan manusia dapat memberikan pemahaman tentang terapi cranberry tradisional pada penyakit ginjal kronis dan kondisi kronis lainnya.

- | | | | |
|----|--|---|---|
| 8 | Ramadan, S.A., Kamel, E.M., Ewais, M.A., Khowailed, A.A., Hassanein, E.H.M., Mahmoud, A.M. | Flavonoids of <i>Haloxylon salicornicum</i> (Rimth) prevent cisplatin-induced acute kidney injury by modulating oxidative stress, inflammation, Nrf2, and SIRT1 | <i>Haloxylon salicornicum</i> , sebuah semak gurun yang dikenal dalam pengobatan tradisional untuk gangguan inflamasi, dieksplorasi sebagai potensi pelindung terhadap nefrotoksitas CIS. Penelitian ini mengisolasi tujuh flavonoid dari ekstrak metanol <i>H. salicornicum</i> (HSE) dan menemukan bahwa ekstrak tersebut memiliki afinitas pengikatan dengan protein terkait stres oksidatif dan inflamasi, seperti NF- κ B, Keap1, dan SIRT1. Tikus yang diobati dengan HSE selama 14 hari sebelum diberikan CIS menunjukkan perlindungan terhadap kerusakan ginjal. HSE berhasil mengurangi peningkatan ROS (Reactive Oxygen Species), mediator inflamasi seperti TNF- α dan IL-1 β , serta meningkatkan kadar antioksidan dan Bcl-2. Hal ini menunjukkan bahwa HSE dapat mencegah cedera jaringan ginjal melalui modulasi jalur sinyal Nrf2/HO-1 dan SIRT1. |
| 9 | Rashida Ginwala, Raina Bhavsar, De Gaulle I. Chigbu | Potential Role of Flavonoids in Treating Chronic Inflammatory Diseases with a Special Focus on the Anti-Inflammatory Activity of Apigenin | Flavonoid, senyawa alami yang telah digunakan selama berabad-abad dalam pengobatan, menunjukkan potensi sebagai terapi antiinflamasi. Tinjauan ini menekankan tindakan antiinflamasi flavonoid, khususnya apigenin, yang dikenal relatif tidak beracun dan non-mutagenik. Apigenin memiliki farmakodinamik yang menjanjikan dalam mengatasi penyakit kronis seperti kanker dan diabetes. |
| 10 | Sneh Punia Bangar, Vandana Chaudhary, Nitya Sharma, Vasudha Bansal, Fatih Ozogul | A flavonoid with wider biological activities and its applications | Kaempferol dan turunannya merupakan fitokimia alami dengan bioaktivitas yang menjanjikan. Flavonol ini dapat mengurangi oksidasi lipid dalam tubuh manusia, mencegah kerusakan organ dan struktur sel, serta melindungi integritas fungsionalnya. Tinjauan ini telah menyoroti secara luas aktivitas antioksidan, antimikroba, antikanker, neuroprotektif, dan hepatoprotektif kaempferol. |

Berdasarkan analisa bibliometrik dengan aplikasi vos viewer untuk melihat keterkaitan mekanisme aksi dan efektivitas flavonoid sesuai dengan visualisasi jaringan berikut.



Gambar 3. *Network Visualization Database Scopus, PubMed, Google Scholar*

Hasil visualisasi database yang berhasil dikumpulkan kemudian di analisa dengan aplikasi Vos Viewer, ditemukan keterkaitan subjek penelitian ini dengan penelitian subjek lainnya. Penelitian lanjutan mengenai fungsi flavonoid perlu dilakukan dengan menghubungkan subjek yang lainnya untuk menemukan hal-hal baru dari penegahan gagal ginjal fan efektifitas flavonoid pada pencegahan peradangan dan fungsi lain pad tubuh manusia.

SIMPULAN

Mekanisme aksi dan efektivitas flavonoid menunjukkan potensi signifikan dalam memberikan efek nefroprotektif dengan meningkatkan status antioksidan dan memperbaiki kadar *reactive oxygen species* (ROS) yang berlebihan serta berperan sebagai mediator yang mengaktifkan respons antioksidan melalui jalur Nrf2 dan aktivitas enzim

antioksidan, yang pada gilirannya mengurangi stres oksidatif dalam ginjal. Lebih lanjut, flavonoid memiliki efek anti inflamasi yang penting, dengan kemampuan untuk memodulasi berbagai penanda inflamasi. Selain itu, flavonoid juga efektif dalam menurunkan aktivitas enzim seperti iNOS, COX2, glukuronidase, dan lisozim. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami efektivitasnya pada manusia dan untuk pengembangan terapi berbasis flavonoid sebagai alternatif pengobatan gagal ginjal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Al-Khayri JM, Sahana GR, Nagella P, Joseph BV, Alessa FM, Al-Mssallem MQ. Flavonoids as potential anti-inflammatory molecules: A review. *Molecules*. 2022;27(9):2901.
2. Cao YL, Lin JH, Hammes HP, Zhang C. Flavonoids in treatment of chronic kidney disease. *Molecules*. 2022;27(7):2365.
3. Rapa SF, Iorio BRD, Campiglia P, Heidland A, Marzoco S. Inflammation and oxidative stress in chronic kidney disease—potential therapeutic role of minerals, vitamins and plant-derived metabolites. *Int J Mol Sci*. 2019;21(1):263.
4. Aoi W, Iwasa M, Marunaka Y. Metabolic functions of flavonoids: from human epidemiology to molecular mechanism. *Neuropeptides*. 2021;88:102163.
5. Vu NK, Kim CS, Ha MT, Ngo QMT, Park SE, Kwon H, et al. Antioxidant and antidiabetic activities of flavonoid derivatives from the outer skins of *Allium cepa* L. *J Agric Food Chem*. 2020;68(33):8797-8811.
6. Gardjito M, Harmayani E, Suharjono KI. *Jamu: Pusaka penjaga kesehatan bangsa, asli indonesia*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press; 2018.
7. Hamshi FM. Hubungan gambaran histopatologi hepar dengan kadar IL-10 serum setelah pemberian *Hibiscus sabdariffa* pada tikus wistar yang terinduksi parasetamol [Skripsi]. Makassar: Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin; 2022.
8. Wulandari A. Pengaruh dosis dan lama pemberian tepung bit merah (*Beta vulgaris* L.) terhadap kadar asam urat dan malondialdehyde (MDA) pada tikus model hiperurisemia [Tesis]. Surakarta: Sekolah Pascasarjana, Universitas Sebelas Maret; 2022.
9. Navarro-Hortal MD, Varela-López A, Romero-Márquez JM, Rivas-García L, Speranza L, Battino M, Quiles JL. Role of flavonoids against adriamycin toxicity. *Food Chem Toxicol*. 2020;146:111820.
10. Sapara TU, Waworuntu O, Juliatri. Efektivitas antibakteri ekstrak daun pacar air (*Impatiens balsamina* L.) Terhadap Pertumbuhan *Porphyromonas gingivalis*. *Pharmacon*. 2016;5(4).
11. Ginwala R, Bhavsar R, Chigbu DGI, Jain P, Khan ZK. Potential role of flavonoids in treating chronic inflammatory diseases with a special focus on the anti-inflammatory activity of apigenin. *Antioxidants*. 2019;8(2):35.
12. Ramadan SA, Kamel EM, Ewais MA, Khowailed AA, Hassanein EHM, Mahmoud AM. Flavonoids of *Haloxylon salicornicum* (Rimth) prevent cisplatin-induced acute kidney injury by modulating oxidative stress, inflammation, Nrf2, and SIRT1. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2023;30(17):49197–49214.
13. Liskova A, Samec M, Koklesova L, Brockmueller A, Zhai K, Abdellatif B, et.al. Flavonoids as an effective sensitizer for anti-cancer therapy: insights into multi-faceted mechanisms and applicability towards individualized patient profiles. *EPMA J*. 2021;12(2):155-176.
14. Kurnianti D, Adawiyah I, Lingga T. Transformasi media sosial dalam strategi pemasaran: analisis bibliometrik. *Maeswara*. 2024;2(2):322-340.
15. Gultom DW, Setiawan NAPH, Situmeang A, Laia LK, Silitonga PS. Pemanfaatan ekstrak daun salam dan serai dalam pengobatan diabetes mellitus tahun 2021. *Tridarma*. 2020;4(2):163-171.
16. Safithri F, Fauziyah AN, Hermayanti D. Penurunan stres oksidatif setelah pemberian ekstrak biji jintan hitam (*Nigella Sativa* L.) pada tikus model fibrosis hati. *Saintika Medika*. 2018;14(2):81-86.

17. Lestari MW, Isbandiah D, Hasanah A. Pengaruh ekstrak biji anggur (*Vitis Vinifera*) var *Alphonso lavallo* terhadap fungsi ginjal mencit jantan (*Mus musculus*) model hiperurisemia. Saintika Medika. 2018;13(1):45.
18. Norazizah S. Delima (*Punica granatum*) memperbaiki kadar *nitric oxide* (no) pada berbagai kondisi stres oksidatif [Skripsi]. Malang: Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang; 2021.
19. Widiyastri S. Mekanisme inhibisi angiotensin converting enzim oleh flavonoid pada hipertensi. Collaborative Medical Journal. 2018;1(2).
20. Utami AR, Irawati HR, Djupri DR. Pengaruh pemberian air perasan daun cincau hijau terhadap penurunan tekanan darah pada penderita hipertensi. Journal of Nursing and Health Science. 2022;1(3):98-102.
21. Alfa H, Arroo R. Over 3 decades of research on dietary flavonoid antioxidants and cancer prevention: what have we achieved?. phytochemistry reviews. 2019;18(4):989–1004.
22. Fitriani AN, Amalia E. Narrative Review: Aktivitas nefroprotektif tanaman herbal yang diinduksi etilen glikol. Farmaka. 2023;21(2):230-240.
23. Dalilah NZ. Analisis pengaruh pemberian antioksidan terhadap kerusakan jaringan sel pada organ ginjal dari Mencit (*Mus musculus*) yang terpapar radiasi gelombang elektromagnetik telepon seluler [Skripsi]. Malang: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Brawijaya; 2020.
24. Puger IGN. Manfaat daun kelor sebagai salah satu alternatif untuk menekan kadar low-density-lipoprotein (LDL). Daiwi Widya. 2024;11(1):1-18.
25. Nangimi AF. Analisis bioinformatika *Citrus* Flavonoid sebagai antigenotoksik pada ginjal tertarget NOX4 [Skripsi]. Yogyakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada; 2021.
26. Peng P, Zou J, Zhing B, Zhang G, Zou X, Xie T. Protective effects and mechanisms of flavonoids in renal ischemia-reperfusion injury. Pharmacology. 2023;108(1):27-36.
27. Ebert T, Neytchev O, Witas A, Kublickiene K, Stenvinkel P, Shiels PG. Inflammation and oxidative stress in chronic kidney disease and dialysis patients. Antioxidants Redox Signal. 2021;35(17):1426-1448.
28. Faidiansyah GA. Pengaruh madu dan habbatussauda terhadap kadar hemoglobin studi eksperimental tikus Rattus Wistar yang diinduksi unilateral ureteral obstruction (UUO) [Skripsi]. Semarang: Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung; 2023.
29. Askin RI. Pengaruh pemberian propolis terhadap profil histopatologi usus halus tikus putih jantan yang diinduksi dexamethasone [Skripsi]. Makassar: Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin; 2023.
30. Alsawaf S, Alnuaimi F, Afzal S, Thomas RM, Chelakkot AL, Ramadan WS, et al. Plant flavonoids on oxidative stress-mediated kidney inflammation. Biology. 2022;11(12):1717.
31. Jawi IM, Sumardika IW, Linawati NM. Pencegahan gangguan fungsi ginjal karena stres oksidatif pada tikus diabetes dengan ubi jalar ungu. Jurnal Veteriner. 2014;15(2):274-280.
32. Komansilan S, Rumondor R. Uji Efektivitas antilithiasis ekstrak etanol alang-alang (*Imperata cylindrica* (L.) Beauv) pada Tikus Putih (*Rattus novergicus*). J-KESMAS. 2022;8(1):83-90.
33. Sathish R, Natarajan K, Nikhad MM. Effect of *Hygrophila spinosa* T. anders on ethylene glycol induced urolithiasis in rats. Asian Journal of Pharmaceutical Clinical Research. 2010;3(4):61-63.
34. Muhartono M, Imanto M, Dewi NR. Pengaruh pemberian ekstrak etanol rimpang lengkuas (*Alpinia galangal* L. Willd) terhadap gambaran histopatologi ginjal mencit jantan (*Mus musculus* L.) yang diinduksi oleh monosodium glutamat (MSG). Jk Unila. 2018;2(1):25-30.

Unveiling Burnout: How Psychological Well-Being and Quality of Life Shape Female Lecturers' Resilience

Riry Ambarsarie^{1*}, Rofifah Dinda G², Vernonia Yora S³, Norevia Euleryn⁴, Hesty Rhanda A⁵.

ABSTRACT

Female lecturers are more vulnerable to burnout due to biological and emotional factors, as well as the dual roles they often manage. Psychological well-being (PWB) and quality of life (QOL) are critical factors that can influence the occurrence of burnout. This research aims to determine the relationship between PWB and QOL with the level of burnout syndrome among female lecturers at University of Bengkulu. This study employed an observational cross-sectional design, consisted of 86 female lecturers at the University of Bengkulu selected through stratified random sampling. The variables were assessed by using Ryff's Psychological Well-Being Scale, WHOQOL-BREF questionnaire, and Maslach Burnout Inventory Educators Survey. Data were analyzed using univariate, bivariate and multivariate analysis. The results showed that the majority of respondents were aged 36-45 years (34.9%), married (83.7%), and held a Master's degree (68.6%), have a high PWB level (86%) with good QOL (58.1%) and have a mild burnout syndrome (91.9%). The Pearson chi-square test analysis results show $p = 0.0001$ ($p \leq 0.05$) for both PWB and QOL. From the multiple linear regression analysis, it was found that both the PWB and QOL variables have a negative and significant effect on burnout syndrome among female lecturers. Each increase both PWB and QOL will reduces burnout by 0.255 (PWB) and 0.829 (QOL). With appropriate interventions, it is hoped that a healthier and more productive work environment can be created, supporting professional development and the emotional well-being of educators, especially with female lecturers.

Keywords: burnout syndrome, female, lecturer, psychological well-being, quality of life

Burnout syndrome has been identified as one of the greatest occupational hazards of the 21st century, with its prevalence increasing across various sectors, including higher education. According to the World Health Organization (WHO), burnout syndrome is the result of chronic workplace stress that has not been successfully managed, and it has now been included in the revised 11th International Classification of Diseases (ICD-11) as a syndrome requiring serious attention.¹ In the education sector, which is known for its high levels

of burnout syndrome, one study showed that nearly half a million educators in the United States left the profession due to excessive pressure.² In Indonesia, a study found that about 30.27% of 80,000 educators experience severe work-related stress.³

In the last two decades, the number of university students has increased significantly, driving competition among universities to attract prospective students. The pressure to provide high-quality teaching, manage complex administrative workloads, and meet higher research publication standards has made educators more vulnerable to burnout syndrome.⁴ Research by Redondo-Flórez et al. (2020) shows that female lecturers are more prone to burnout compared to male lecturers. Biological, psychological, and social factors, including the dual roles of being both professionals and household managers, are the main triggers of burnout syndrome.⁵

Mental exhaustion, the main characteristic of burnout syndrome, can be influenced by psychological well-being. Individuals with good

* Corresponding author: riryambarsary@gmail.com

¹ Department of Medical Education, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Bengkulu, Bengkulu, Indonesia

² Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Bengkulu, Bengkulu, Indonesia

³ Department of Community Medicine, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Bengkulu, Bengkulu, Indonesia

⁴ Department of Psychiatry, M. Yunus Hospital, Bengkulu, Indonesia

⁵ Department of Pathology Clinic, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Bengkulu, Bengkulu, Indonesia

psychological well-being tend to cope with pressure better and view stress as an opportunity for growth, while those with poor well-being are more susceptible to prolonged stress.⁶ Several studies, such as that by Suárez Martel (2021), show a significant negative correlation between psychological well-being and burnout syndrome⁷, although different results were found in a study in the Philippines.⁸

Quality of Life (QoL) is a concept that refers to the subjective and objective evaluation of life aspects that support individual happiness.⁹ Psychological well-being is considered an important indicator of QoL, contributing to an individual's mental, emotional, and physical health and playing a role in preventing burnout syndrome.¹⁰ Research shows that improving QoL can enhance individual performance and help them manage stress more effectively.¹¹

Given the alarming trend of burnout syndrome among lecturers, this study aims to identify and understand the level of burnout syndrome in female lecturers at the University of Bengkulu and analyze the relationship between psychological well-being and quality of life as factors influencing the emergence of burnout syndrome. A better understanding of these factors is expected to provide useful insights for the development of more effective prevention and intervention strategies in educational environments.

METHODS

This study employs an observational method with a cross-sectional study design to explore the relationship between psychological well-being, quality of life, and the level of burnout syndrome among female lecturers at the University of Bengkulu. The sample consists of female lecturers who are actively registered in eight faculties at the University of Bengkulu, selected based on predetermined inclusion and exclusion criteria. Inclusion criteria: permanent lecturers who have been teaching for at least one year at the University of Bengkulu, aged between 25-65 years, actively teaching. Exclusion criteria: Leave for more than one month before completing the questionnaire; currently on leave or study leave; receiving psychiatric treatment or taking antidepressants.

Sampling was conducted using a stratified random sampling technique. The assessment of psychological well-being utilized the Ryff's Psychological Well-Being Scale (PGWB), which has been tested for validity and reliability using SPSS 29, with a calculated r-value ranging from 0.418 to 0.836 and a Cronbach's alpha of 0.957. Quality of life was measured with the WHOQOL-BREF, which also demonstrated validity and reliability, with r-values ranging from 0.421 to 0.832 and a Cronbach's alpha of 0.946. Burnout syndrome was assessed using the Maslach Burnout Inventory Educators Survey (MBI-ES), which showed r-values between 0.428 and 0.780, with a Cronbach's alpha of 0.915.

For data analysis, univariate will give the description of respondent characteristics, frequency distribution, percentages, means, and standard deviations; for bivariate analysis using a Pearson chi-square test to examine the relationship between psychological well-being, quality of life, and burnout syndrome and for the multivariate analysis using multiple linear regression to analyze the impact of psychological well-being and quality of life on burnout syndrome.

This study obtained ethical clearance from Medical and Health Research Ethics Committee, Faculty of Medicine and Health Science, University of Bengkulu number 162/UN30.14.9/LT/2023.

RESULTS

The research sample consisted of female lecturers actively registered in 8 faculties at Universitas Bengkulu who met the inclusion and exclusion criteria. A comprehensive data collection was conducted on female lecturers at Universitas Bengkulu who met the inclusion criteria, followed by the selection of samples based on this data. The sampling technique used in this study is stratified random sampling. This technique is carried out by grouping the samples based on faculties, consists of Faculty of Law (8), Faculty of Economics and Business (9), Faculty of Social and Political Sciences (6), Faculty of Teacher Training and Education (21), Faculty of Mathematics and Natural Sciences (17), Faculty of Agriculture (15), Faculty of Engineering (6), Faculty of Medicine and Health Sciences (7). This study involved 86 female lecturers at the University of Bengkulu to explore the relationship

between psychological well-being, quality of life, and burnout syndrome levels. The results showed that the majority of respondents were in the high category for psychological well-being, with 74 respondents (86%) demonstrating good well-being. The dominant age group was late adulthood (36–45 years), and most respondents were married (83.7%) and held a Master's degree (68.6%).

Further analysis revealed that 88.5% of respondents in early adulthood had high psychological well-being. Marital status and education level showed similar results, with married respondents and

those with Master's and Doctoral degrees having a high percentage in this category.

Analysis using the Pearson chi-square test showed a significant relationship between psychological well-being and burnout syndrome, with $p = 0.0001$ ($p \leq 0.05$). The same result was found between quality of life and burnout syndrome, also with $p = 0.0001$ ($p \leq 0.05$). These findings underscore the importance of psychological well-being and quality of life in influencing burnout syndrome levels among female lecturers, highlighting the need for interventions that support mental health and quality of life in academic settings.

Table 1. Characteristics Respondents

	Characteristics	n (%)
Age	25-35 years	26 (30.2)
	36-45 years	30 (34.9)
	46-55 years	19 (22.1)
	56-65 years	11 (12.8)
Marital status	Married	72 (83.7)
	Unmarried	14 (16.3)
Educational background	Master's degree (S2)	59 (68.6)
	Doctoral's degree (S3)	27 (31.4)
Faculty	Faculty of Teacher Training and Education (FKIP)	21 (24.4)
	Faculty of Agriculture (FAPERTA)	15 (17.4)
	Faculty of Engineering (FT)	6 (7.0)
	Faculty of Social and Political Sciences (FISIP)	6 (7.0)
	Faculty of Law (FH)	5 (5.8)
	Faculty of Medicine and Health Sciences (FKIK)	7 (8.1)
	Faculty of Economics and Business (FEB)	9 (10.5)
	Faculty of Mathematics and Natural Sciences (FMIPA)	17 (19.8)

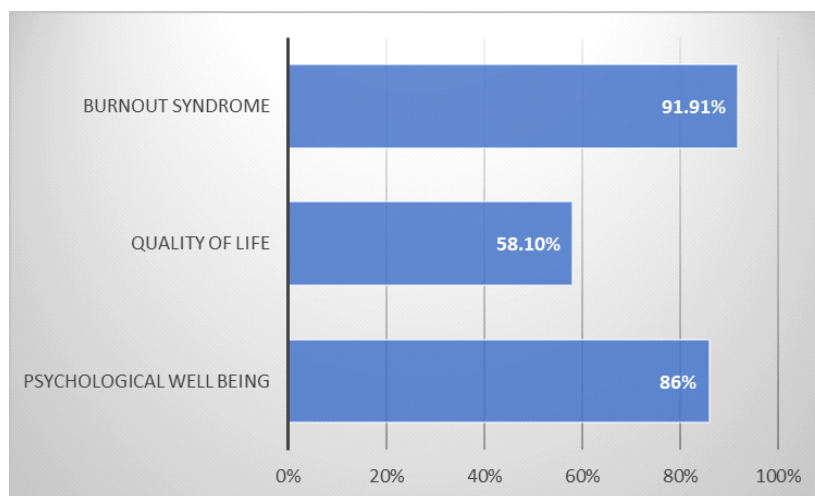


Fig 1. Frequency Distribution of Psychological Well-Being, Quality of Life, and Burnout Syndrome Levels Among Respondents

For bivariate analysis using a Pearson chi-square test to examine the relationship between psychological well-being, quality of life, with burnout syndrome can be seen at Table 2a and 2b below.

Table 2a. Correlation Test between Psychological Well-Being and Burnout Syndrome Levels Respondents

Psychological Well-Being	Burnout Syndrome								Total		P value
	No		Mild		Moderate		Severe				
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
High	1	1,4%	72	97,3%	1	1,4%	0	0%	74	100%	0.0001
Moderate	1	9,1%	7	63,6%	3	27,3%	0	0%	11	100%	
Low	0	0%	0	0%	0	0%	1	100%	1	100%	
Total	2	2,3%	79	91,9%	4	4,7%	1	1,2%	86	100%	

The Pearson chi-square test analysis results show $p = 0.0001$ ($p \leq 0.05$), indicating a significant relationship between levels of psychological well-being and burnout syndrome among respondents.

Table 2b. Correlation Test between Quality of Life and Burnout Syndrome Levels Respondents

Quality of Life	Burnout Syndrome								Total	P value
	No		Mild		Moderate		Severe			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	
Very Good	2	6,5%	29	93,5%	0	0%	0	0%	31	100%
Good	0	0%	48	96%	2	4%	0	0%	50	100%
Moderate	0	0%	2	50%	2	50%	0	0%	4	100%
Poor	0	0%	0	0%	0	0%	1	100%	1	100%
Very Poor	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Total	2	2,3%	79	91,9%	4	4,7%	1	1,2%	86	100%

The Pearson chi-square test analysis results show $p = 0.0001$ ($p \leq 0.05$), indicating a significant relationship between levels of quality of life and burnout syndrome among respondents. For the multivariate analysis using multiple linear regression to analyze the impact of psychological well-being and quality of life on burnout syndrome that can be seen in Table 3 below.

Table 3. The Relationship Between Psychological Well-Being and Quality of Life with Burnout Syndrome

Variable	Regression Coefficient	T Value	T tabel	Significance (p-value)	Conclusion
Constant	138.884	-	-	-	-
Psychological Well-Being	-0.255	-3.648	-1.988	0.000	Significant, partial effect
Quality of Life	-0.829	-8.030	-1.988	0.000	Significant, partial effect

From the results of the multiple linear regression analysis, it was found that both the Psychological Well-Being and Quality of Life variables have a negative and significant effect on Burnout Syndrome among female lecturers. Each increase in Psychological Well-Being reduces Burnout by 0.255, while an increase in Quality of Life decreases Burnout by 0.829.

DISCUSSION

The results of this study indicate a significant relationship between the levels of psychological well-being and burnout syndrome among female lecturers at the University of Bengkulu, with a p-value of 0.0001 ($p \leq 0.05$). These findings are consistent with previous⁸, which suggests that teaching staff with high levels of emotional regulation and psychological well-being experience less burnout. This indicates that psychological well-being plays an important role in reducing the risk of burnout, particularly in the context of often demanding work environments.

Of the 86 respondents, one individual with low psychological well-being also showed a severe level of burnout syndrome, illustrating that individuals with poor psychological well-being are more vulnerable to emotional exhaustion and work-related stress. Good adjustment to the work environment can help lecturers cope with existing challenges, including academic and personal demands that often involve multitasking.

The ability to adapt to the environment and job demands, along with increased social interaction among lecturers, also proves to contribute positively to psychological well-being. Through activities outside of working hours, lecturers can build better relationships, which in turn refresh their minds and reduce stress. Aspects of self-acceptance and personal growth also play a crucial role in mitigating burnout. Lecturers with high self-acceptance tend to feel valuable and possess strong self-confidence, which is important for completing tasks. Conversely, individuals with low personal growth often struggle to face academic challenges, which can exacerbate symptoms of burnout.¹²

The research findings also indicate a significant relationship between quality of life and burnout

syndrome, with a p-value of 0.0001 ($p \leq 0.05$). The lower the quality of life experienced by an individual, the more severe the level of burnout they face. Good quality of life can enhance an individual's positive performance in coping with stress, thereby helping to manage pressure more effectively. The lower the quality of life experienced by an individual, the more severe the level of burnout they face. This finding aligns with Sugara's (2020) research, which emphasizes that good quality of life contributes to the reduction of burnout.¹¹

Quality of life encompasses various dimensions, such as physical health, psychological well-being, environment, and social relationships, all of which influence emotional exhaustion levels. Research by Vachon et al. (2019) reveals that emotional exhaustion shows a strong negative association with quality of life.¹³ When individuals feel emotionally drained, they tend to have a negative view of themselves, ultimately diminishing their life satisfaction.¹⁴

Furthermore, good quality of life can enhance positive individual performance in facing stress, helping them manage pressure more effectively.¹¹ By understanding that psychological well-being and quality of life influence each other, educational institutions can design more effective support programs to improve lecturers' well-being, which, in turn, can reduce the risk of burnout. Psychological well-being is also considered an indicator of an individual's quality of life, which is an important concept due to its contribution to mental, emotional, cognitive, and physical health. It is related to structures that involve emotional processes, which are connected to the prevention of burnout syndrome.¹⁵ The multiple linear regression analysis to examine the relationship between psychological well-being and quality of life with the level of burnout syndrome among female lecturers at the University of Bengkulu showed a significance of <0.005 . This indicates a relationship between psychological well-being and quality of life simultaneously with the level of burnout syndrome among female lecturers at the University of Bengkulu. This suggests that the higher the levels of psychological well-being and quality of life, the lower the level of burnout syndrome experienced by the lecturers.

The study includes a criterion that participants must have been teaching for at least one year at

the University of Bengkulu, which ensures that all respondents have sufficient experience to provide reliable data regarding burnout, psychological well-being, and quality of life. However, the length of time as a lecturer was not specifically analyzed as a variable in this study because the inclusion criterion itself ensures that all participants have at least one year of teaching experience, which may be seen as an adequate baseline. By setting this minimum threshold, the study aims to control for the possible confounding effects of inexperience, focusing on female lecturers who have had enough time to experience the stresses and demands of their role. The researchers might have assumed that this one-year minimum teaching experience would suffice for the respondents to exhibit a stable and comparable level of burnout, PWB, and QOL. Furthermore, the variables of PWB and QOL could be more directly tied to psychological and emotional factors that impact burnout, rather than the length of teaching experience itself.

The results of this study show a significant negative relationship between Psychological Well-Being and Quality of Life with Burnout Syndrome among female lecturers. In other words, the higher the levels of psychological well-being and quality of life, the lower the level of burnout experienced. Overall, the results of this study underscore the importance of managing psychological well-being and quality of life as strategies to prevent burnout syndrome among female lecturers. With appropriate interventions, it is hoped that a healthier and more productive work environment can be created, supporting the professional development and emotional well-being of lecturers.

CONCLUSION

The importance of managing psychological well-being and quality of life as a strategy to prevent burnout syndrome among female faculty is crucial. With appropriate interventions, it is hoped that a healthier and more productive work environment can be created, supporting professional development and the emotional well-being of educators.

Funds

The present study is financially supported by Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Bengkulu research grants number 1723/UN30.14/HK/2024.

REFERENCES

1. World Health Organization. Burn-out an occupational phenomenon: International Classification of Diseases [Internet]. 2019 May 28 [cited 2024 August 21]. Available from: <https://www.who.int/news/item/28-05-2019-burn-out-an-occupational-phenomenon-international-classification-of-diseases>
2. Amir K. Prevalence of burnout among university academic staff in Uganda; does gender matter. *I Med Pub J*. 2020;6(2).
3. Susanto MF, Suminar DR. Studi literatur pengaruh musik instrumental terhadap kondisi burnout syndrome pada dosen perguruan tinggi. *J Syntax Fusion*. 2022;2(02):1-10
4. Urbina-Garcia A. What do we know about university academics' mental health? A systematic literature review. *Stress Health*. 2020;36(5):634-644. doi:10.1002/smi.2956
5. Redondo-Flórez L, Tornero-Aguilera JF, Ramos-Campo DJ, Clemente-Suárez VJ. Gender differences in stress- and burnout-related factors of university professors. *Biomed Res Int*. 2020;2020. doi: 10.1155/2020/6687358.
6. Zulkarnain Z, Yusuf EA, Pulungan AV. The impacts of work-family conflict on burnout among female lecturers. *Makara Human Behavior Studies in Asia*. 2015;19(2):87-92. doi:10.7454/mssh.v19i2.3477
7. Suárez Martel MJ, Martín Santana JD. The mediating effect of university teaching staff's psychological well-being between emotional intelligence and burnout. *Psicol Educ*. 2021;27(2):145-53.
8. Satyajati MW, Widhianingtanti LT, Adiwena BY. Psychological well-being pada setting profesional: burnout dan jenis profesi sebagai prediktor psychological well-being. *Pros Sem Nas Call Pap Psikologi Positif Menuju Mental Wellness*. 2020.
9. Nkporbu A.K.. Well-being and Quality of Life—Medical Perspective [Internet]. Well-being and Quality of Life - Medical Perspective. InTech; 2017. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.68730>
10. Ermiş A, Ermiş E, İmamoğlu O. Psychological well-being and its effect on perceived stress in university students during the coronavirus process. *The Online Journal of Recreation and Sports (TOJRAS)*. 2022;11(4):10-21.
11. Sugara GS, Rakhmat C, Nurihsan J, Ilfiandra. Quality of life and burnout among university students. *Universal Journal of Educational Research*. 2020;8(8). doi: 10.13189/ujer.2020.080855.
12. Marchand A, Blanc ME, Beauregard N. Do age and gender contribute to workers' burnout symptoms? *Occupational Medicine*. 2018;68(6). doi: 10.1093/occmed/kqy088.
13. Vachon M, Papineau M, Dupuis G, Roberge P. Associations between systemic quality of life and burnout among French Canadian workers. *Social Indicators Research*. 2019;142(3):1193–1210. doi: 10.1007/s11205-018-1944-x.
14. Sahusilawane L, Ranimpi YY, Desi. Hubungan antara psychological well-being perawat dengan psychological well-being pasien anak. *J Keperawatan Muhammadiyah*. 2017;2(2):67-86
15. Uzaina. Psychological well-being and quality of life among public and private sector employees. *The International Journal of Indian Psychology*. 2019;7(2).

Chronic Energy Deficiency In Pregnancy is An Influential Factor In The Occurrence Of Stunting In Toddlers

Triya Husna Nafisa^{1*}, Agus Saptanto², Kanti Ratnaningrum³, Oky Rahma Prihardini²

ABSTRACT

Stunting refers to one of the health issues that often occurs in toddlers. A failure in growth brought on by chronic malnutrition and health issues during growth is known as stunting. Stunting can be caused by various factors. There have been many studies that discuss risk factors for stunting, but there are still differences in research results from various risk factors for stunting including maternal factors. The objective of this research is to analyze the influence of the maternal factors on the stunting's prevalence in toddlers in the working site of Pakis Aji Health Center, Regency of Jepara. This is an analytic observational study using a case-control approach. The case group consists of stunted toddlers in the ages 24-59 months, while the control group consists of non-stunting toddlers between the age of 24 months and 59 months. The sampling method employed successive sampling. The research data included both primary and secondary data. Chi-square as well as logistic regression tests were used to analyze the topic. Result in this study show a significant effect of the history of Chronic Energy Deficiency (CED) in mother's pregnancy ($p\text{-value} = 0.009$; $OR = 3.619$) and employed mothers ($p\text{-value} = 0.026$; $OR = 3.143$) with the occurrence of stunting in children aged 24-59 months. While maternal age during pregnancy, mother's education level, history of hypertension in mother's pregnancy, and history of anemia in mother's pregnancy had not affect the occurrence of stunting in toddlers. The results of multivariate analysis showed that a history of CED during pregnancy was the most influential factor in the occurrence of stunting. In conclusion, CED during pregnancy is the most influential maternal's factors in the occurrence of stunting in toddlers.

Keywords: CED, employed mothers, maternal factors, stunting, toddlers aged 24-59 months

One of the main health problems that is often experienced in children at their golden age is stunting. Stunting, which is one of the problems of nutritional status in children, can occur because growth failure due to health problems during growth or chronic malnutrition.¹ The existence of stunting indicates malnutrition that happened for a long time (chronic) and these conditions can occur while the baby is still in its mother's womb, especially during the first 1000 days of life. The stunting condition will usually only be seen after the child is two years old.² When the height-for-age z-score (HAZ) is lower than -2 standard deviations (SD), it indicates stunting.³

According to data gathered by the World Health Organization (WHO), 22% of children under five worldwide were stunting in 2018, while on Indonesia, 21,6% toddlers were have stunting, per the outcomes of the Indonesian Nutritional Status Study (SSGI) survey conducted in 2022.⁴ It is clear that the stunting's rate in Indonesia remains on high level, as it is above the WHO guideline of 20%.⁵

In Jepara Regency, prevalence of stunting based on the SSGI survey in 2022 was 18.2%, this remains higher than the government's 2024 stunting-free program aim, 14%.^{5,6} In line with the data from the Jepara Regency Health Office in 2022, the area that contributed the most stunting toddlers was Pakis Aji District where the prevalence reached 18.9% with a total of 580 stunting toddlers out of 3087 recorded toddlers.⁷

Stunting can be caused by various factors, stunting can result from socioeconomic factors, environmental factors, history of infection, and

*Corresponding author: triyahusnaa@gmail.com

¹ Faculty of Medicine, Universitas Muhammadiyah Semarang

² Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Universitas Muhammadiyah Semarang, Central Java, Indonesia

³ Department of Tropical Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Muhammadiyah Semarang, Central Java, Indonesia

LBW. Furthermore, maternal factors, such as inadequate nutrition intake during preconception, pregnancy, and lactation, can also result in stunting.⁸

The impact that can occur in children who suffer from stunting is that they cannot reach their maximum growth potential.⁹ In addition, stunting can result in decreased motor, cognitive, and verbal development, an increased chance of illness and death, and a higher chance of developing degenerative diseases later in life. This is due to the fact that individuals with stunting are more likely to be obese, and individuals with short stature have low ideal body weights, meaning that even a small amount of weight gain can cause an individual's Body Mass Index (BMI) to climb above normal levels.²

Prevention of stunting requires holistic or comprehensive efforts. Based on Presidential Regulation of Republic Indonesia Number 72 of 2021, pregnant women are one of the target groups in the program to accelerate stunting reduction.¹⁰ Planning efforts made on mothers during pregnancy include improving maternal nutrition during pregnancy, namely the need to get an adequate diet, so that mothers do not experience Chronic Energy Deficiency.⁶

In previous studies, it was found that maternal age and mother's education level had a significant relationship with the incidence of stunting.^{11,12} Research conducted at the Sopaah Health Center, Pamekasan Regency in 2022 stated that there was a significant relationship between hypertension in pregnancy (HDK) and the incidence of stunting.¹³ There was also an association between the history of SEZ and anemia of pregnant women with the incidence of stunting.¹⁴

Research on risk factors for stunting is still underway, based on the description above, the authors conducted research activities on the effect of maternal factors on the occurrence of stunting in toddlers in the work area of Pakis Aji Primary Health Center, Jepara Regency. The research's objective is to analyze the maternal factors impact on the occurrence of stunting in toddlers in the Pakis Aji Health Center working site, Jepara Regency.

METHODS

Using a retrospective approach, this study uses a case control research approach and is an analytical observational study. This research was conducted in March 2024 in the Pakis Aji Primary Health Center's working area. The sample in this study were 80 mothers with toddlers aged 24-59 months consisting of 40 samples in the case group and 40 samples in the control group using consecutive sampling technique. Cases were children under five who suffered from stunting using the height-for-age index (HAZ < -2 SD), while controls were children under five who were not stunting (HAZ ≥ -2 SD). Inclusion criteria included toddlers with HAZ < -2 SD in the case group and toddlers with HAZ index ≥ -2.0 SD in the control group, residing / domiciled in the Pakis Aji Health Center's work area, and having a Maternal and Child Health (KIA) book. Besides that, the criteria of exclusion in this study are, toddlers who have congenital abnormalities: chromosomal abnormalities (Down syndrome), congenital heart disease, congenital hypothyroidism, and facio-oral abnormalities (labioschisis, palatoshisis, labiopalatoshisis), toddlers who are often sick (in 1 month at least 1 time) such as acute respiratory infections, urinary tract infections, diarrhea or with a history of tuberculosis (TB), and toddlers who have backbone abnormalities (scoliosis, lordosis, kyphosis).

The case of stunting serves as the variable of dependent, while maternal factors consisting of maternal age, mother's occupation, mother's education level, history of hypertension in pregnancy, history of Chronic Energy Deficiency (CED) in the pregnancy's period, and history of anemia in mother's pregnancy serves as the independent variables.. The type of data in this study comes from primary and secondary data. Interviewing with questionnaires was used to obtain primary data and secondary data came from respondents' Maternal and Child Health (KIA) books and Pakis Aji Primary Health Center nutrition reports. Nutritional status (stunting/non stunting) of toddlers refers to the MCH book data from the posyandu measurement period March 2024. The Chi-Square test was employed for bivariate analysis in this study, as well as logistic regression for multivariate analysis.

RESULTS

Characteristics of Respondents

a) Toddler's Characteristics

Table 1. Toddler's characteristics in the Pakis Aji Primary Health Center's work area

Characteristics of Toddlers	Stunting status		Total
	Stunting n (%)	Non Stunting n (%)	
Age Group			
24-35 months old	17 (42,5)	17 (42,5)	34 (42,5)
36-47 months old	12 (30)	13 (32,5)	25 (31,3)
48-59 months old	11 (27,5)	10 (25)	21 (26,3)
Gender			
Male	17 (42,5)	18 (45)	35 (43,8)
Female	23 (57,5)	22 (55)	45 (56,3)

Table 1 shows that among the case and control groups, 42.5% of toddlers were in the age range of 24-35 months. Based on gender characteristics, most of toddlers in the case and control groups were female, with 57.5% and 55% respectively.

b) Characteristics of Mothers

Table 2. Characteristics of Mother's Toddlers

Characteristic of Mothers	Status Stunting		Total
	Stunting n (%)	Non Stunting n (%)	
Maternal age			
< 20 years and > 35 years	12 (30)	8 (20)	20 (25)
20-35 years	28 (70)	32 (80)	60 (75)
Mother's Education Level			
<Senior High School	18 (45)	17 (42,5)	35 (43,8)
≥Senior High School	22 (55)	23 (57,5)	45 (56,3)
Mother's occupation			
Employed	16 (40)	7 (17,5)	23 (28,7)
Unemployed	24 (60)	33 (82,5)	57 (71,3)
Hypertension during pregnancy			
Hypertension	7 (17,5)	4 (10)	11 (13,8)
Normal	33 (82,5)	36 (90)	69 (86,3)
CED during pregnancy			
CED	19 (47,5)	8 (20)	27 (33,8)
Normal	21 (52,5)	32 (80)	53 (66,3)
Anemia during pregnancy			
Anemia	22 (55)	15 (37,5)	37 (46,3)
Normal	18 (45)	25 (62,5)	43 (53,8)

In table 2, it can be concluded that most of the mothers were in the 20-35 years age category during pregnancy (75%), highly educated (56.3%), unemployed (71.3%), had no history of hypertension during pregnancy (86.3%), had no history of CED in pregnancy (66.3%), and had no history of anemia during pregnancy (53.8%).

Bivariate and Multivariate Analysis

Table 3. Results of Bivariate and Multivariate Analysis of Maternal Factors on the Occurrence of Stunting

Characteristics of Mothers	Stunting status		Bivariate Analysis		Multivariate Analysis		
	Stunting n (%)	Non Stunting n (%)	p-value	OR (95% CI)	B	p-value	OR (95% CI)
Maternal age							
< 20 years and > 35 years	12 (30%)	8 (20%)	0,439	1,714 (0,613-4,794)	-	-	-
20-35 years	28 (70%)	32 (80%)					
Mother's Education Level							
<Senior High School	18 (45%)	17 (42,5%)	1,000	1,107 (0,457-2,679)	-	-	-
≥Senior High School	22 (55%)	23 (57,5%)					
Mother's occupation							
Employed	16 (40%)	7 (17,5%)	0,048*	3,143 (1,120-8,822)	0,926	0,091	2,524 (0,861-7,398)
Unemployed	24 (60%)	33 (82,5%)					
Hypertension during pregnancy							
Hypertension	7 (17,5%)	4 (10%)	0,516	1,909 (0,512-7,119)	-	-	-
Normal	33 (82,5%)	36 (90%)					
CED during pregnancy							
CED	19 (47,5%)	8 (20%)	0,018*	3,619 (1,341-9,765)	1,120	0,032*	3,064 (1,103-8,512)
Normal	21 (52,5%)	32 (80%)					
Anemia during pregnancy							
Anemia	22 (55%)	15 (37,5%)	0,178	2,037 (0,834-4,976)	-	-	-
Normal	18 (45%)	25 (62,5%)					

Based on the table of bivariate analysis results between maternal factor variables and the occurrence of stunting above, it is known that mother's occupation status and history of CED in mother's pregnancy affect the occurrence of stunting in toddlers ($p < 0.05$). Employee mothers are at risk of 3.143 times greater having stunting toddlers compared to unemployed mothers ($p = 0.048$; OR = 3.143; CI: 1.120-8.822). History of CED during mother's pregnancy had a 3.619 times greater risk of having stunting toddlers compared to mothers without a history of CED ($p = 0.018$; OR = 3.619; CI: 1.341-9.765). Meanwhile, the factors of maternal age during pregnancy, mother's education, history of hypertension and anemia in mother's pregnancy showed that the four factors did not effect on the occurrence of stunting in toddlers ($p > 0.05$).

The logistic regression analysis revealed that the case of stunting in children is most strongly impacted by CED in mother's pregnant history ($p = 0.032$, OR = 3.064, CI = 1.103-8.512) rather than the variable of mother's occupation ($p = 0.091$, OR = 2.524, CI = 0.861-7.398). The variable history of CED in the pregnancy period has a statistically significant 0.032 p value and 3.064 OR. This indicates that mothers with CED's history in the pregnancy period have a 3.064 times higher chance of influencing the occurrence of stunting among toddlers.

DISCUSSION

Maternal Age

From the statistical test revealed that maternal age did not have any effect on the occurrence of stunting among toddlers in the Pakis Aji Health Center's work area between the age of 24 months to 59 months. The findings of this research match up with studies carried out in the Sopaah District, Pemekasan Regency in 2021 which states that the occurrence of stunting is not influenced by maternal age.¹⁵ However, additional research conducted in Pujon District in 2018 have shown different result, where this study found a significant relationship between the age of mother during pregnancy and the occurrence of stunting among toddlers in the Pujon Health Center's work area, Malang Regency (OR = 3,86).¹⁶

Maternal physiological and psychological factors affect fetal development as well as growth in their first 1000 days of life. The physiological and psychological maturity of the mother is determined by the mother's age during the period of pregnancy. Pregnancy and childbirth that occur before the age of 20 will have a high risk of preterm birth and low birth weight (LBW), leading to stunting in children.¹⁵ In addition, pregnant women who are <20 years old can be at risk of maternal and infant mortality because they are considered physically unprepared due to their physiological functions and the development of reproductive organs that are not yet optimal. In addition, psychologically, the emotions and psychology of young mothers are not mature enough, so the mother does not have the readiness to face pregnancy and care for the child.¹⁷ Meanwhile, if mothers experience pregnancy at the age of >35 years or in old age, they also have a risk of giving birth to stunting toddlers because at this time women are more susceptible to several diseases that can interfere with the health of mothers and babies during pregnancy to childbirth.¹⁵ Pregnant women over the age of 35 tend to be unenthusiastic in taking care of their pregnancies, besides that at an older age there is also a decrease in the absorption of nutrients which will result in unbalanced food intake and malabsorption which results in nutritional deficiencies in the baby.¹⁸

In this study, the occurrence of stunting was not influenced by maternal age during pregnancy. This can occur because the majority of mother's toddlers, both stunting and not stunting, are 20-35 years old (non-risk age category) during their pregnancy. Furthermore, women over 35 are typically well-established and possess adequate health information, which helps them feel more prepared for parenthood.

Mother's Education Level

According to this research, it was found that the degree of mother education had no effect on the occurrence of stunting in toddlers in the Pakis Aji Health Center's work area aged 24-59 months. This study's findings are in accordance with research done in Kota Agung Timur District, Tanggamus Regency in 2020 which states that there is no relationship found between mothers education level and the occurrence of toddlers stunting.¹⁹ In contrast to the

findings of the aforementioned studies, research conducted in Lokus Village, Ngawi Regency in 2022 demonstrated a substantial correlation between the occurrence of stunting in toddlers and maternal formal education. The stunting's risk among children is 4,429 times fold greater for mothers with the education in low level than for mothers with the education in higher level.¹¹

In comparison to an individual with a low level of education, the simplicity with which an individual can acquire information is correlated with a high level of education. Mothers who have completed a higher level of education tend to be easier in understanding and receiving information about nutrition, especially in choosing and processing healthy foods to fulfill the nutritional requirements of family members. Conversely, if the level of education pursued by the mother is low, there is a possibility that the mother is less proficient in the selection and processing of nutritious food. As a result, the nutritional needs of family members, including toddlers, cannot be fulfilled and affect the incidence of stunting.²⁰ The ability and talents a person possesses are determined by the level of education they have completed. The higher the parents' education, the higher their knowledge, skills and abilities are assumed to be. But knowledge can also be acquired outside of formal schooling through non-formal education including the internet, newspapers, television, and magazines, among other information media sources. Even mothers with low levels of education can benefit from easy access to materials and information from various sources, thus expanding their knowledge.²¹

In this study, the mother's education level did not affect the occurrence of stunting. The research data showed that stunted toddlers from mothers with low education levels were 45%, while non-stunted toddlers from mothers with low education levels were 42.5%, which means there is no significant difference where toddlers who do not experience stunting also occur with low-educated mothers. This is because mothers with low education do not necessarily lack knowledge about nutrition. The mother's educational attainment does not ensure the child's protection from malnutrition, as a high level of education does not necessarily equate to enough knowledge of proper nutrition.

Mother's Occupation

Referring to the results of the statistical test, it was found that the mother's occupation status had a significant effect on the occurrence of stunting in toddlers aged 24-59 months in the Pakis Aji Primary Health Center's work area. Toddlers with employed mothers have a 3.1 times greater risk of stunting in contrast to unemployed mothers. This study aligns with research carried out in Trucuk District, Klaten Regency, which states that there is a relationship between maternal employment status and the occurrence of stunting in toddlers.²⁰

A mother's occupation status is a factor associated with nutritional status. Mothers who are unemployed are more inclined to supervise their children than those who are employed. Furthermore, mothers who are not employed have the opportunity to prepare nutritious meals, carry their children to health services and *posyandu* on a regular basis, and receive health education, in contrast to working mothers. Employed mothers tend to have less time to interact with their children than non-employed mothers.²⁰ The lack of visits to health services and eating assistance due to the busyness of mothers who work results in employed mothers tending to provide parenting to other people such as grandmothers and other relatives who do not necessarily have good enough knowledge related to nutritional status, allowing the eating patterns of children of working mothers to be disrupted. This can result in children experiencing malnutrition.²²

History of Hypertension During Pregnancy

According to this study, there was no effect on the history of hypertension in mother's pregnancy with the occurrence of stunting among toddlers aged 24-59 months in the Pakis Aji Primary Health Center's work area. The outcomes of this research are align with a previous research done in Pidie Regency in 2020 explaining that there is no relationship between hypertension during pregnancy and stunting.²³ Different results were obtained from research conducted in Sopaah District, Pemekasan Regency in 2021 shows that there is an influence between hypertension in mother's pregnancy and the occurrence of stunting in toddlers aged 24-59 months, where mothers with a history of hypertension in pregnancy have a 4.086 times risk

of stunting in toddlers compared to mothers whose blood pressure history is normal during pregnancy.¹⁵

Increased blood pressure during pregnancy can cause the muscle layer of the spiral artery to be stiff and hard and does not allow for distension and vasodilation which ends in vasoconstriction of the spiral artery. This results in decreased uteroplacental circulation.²⁴ Decreased uteroplacental circulation causes blood flow and nutrient flow to the placenta to be not optimal so that the mother is at risk of placental hypoxia and ischemic placental disease which can inhibit fetal growth, including the occurrence of complications in the fetus such as LBW and prematurity.²⁵ In addition, infants born prematurely to hypertensive mothers may experience insufficient oxygen supply in the umbilical cord bloodstream which can lead to placental resistance. This worsens the physical growth of the fetus and affects toddlerhood so that toddlers are at risk of stunting.²⁶

In this study, hypertension during pregnancy did not affect the incidence of stunting. This may occur because when pregnant women are diagnosed with hypertension, they will get treatment for high-risk pregnant women and be referred early so that the impact that may arise can be prevented as early as possible. In addition, researchers assume that this study does not prove that there is a significant effect of hypertension during pregnancy on the incidence of stunting in toddlers because the majority of mothers of toddlers, both stunting and not stunting, did not experience hypertension in their pregnancy. The number of mothers who experienced hypertension during pregnancy was only 11 people (13.8%) of the total sample obtained and 7 of them had stunted toddlers, which means that 64% of mothers with a history of hypertension during pregnancy had stunting toddlers.

History of Chronic Energy Deficiency (CED) During Pregnancy

This study demonstrates a correlation between CED during pregnancy and the prevalence of stunting in children between 2 years to 59 months in the work site of the Pakis Aji Primary Health Center. Mothers who experienced CED in the pregnancy period 3.619 times tend to produce toddlers with stunting in comparison to mothers without a CED's

history in pregnancy period. CED is indicated by the measurement of MUAC (mid-upper arm circumference) < 23.5 cm. This study's findings align with earlier study done in North Musi Rawas Regency in 2019, which indicates a correlation between maternal CED in pregnancy period and the prevalence of stunting in children aged 2-5 years. Mothers who suffered CED in the pregnancy period are 14.481 times tend to have stunted toddlers than mothers without a history of CED during pregnancy.²³ Furthermore, a further study carried out in Senaru District, North Lombok Regency in 2021 revealed that a mother's previous experience of CED was identified as a contributing factor to the occurrence of stunting.¹⁴

The nutritional status of the mother during pregnancy can affect the fetus. One of the problems of nutritional status in mothers during pregnancy that is commonly found is CED.²⁷ CED in pregnant women indicates that the mother is malnourished. This is due to the lack of consumption of food sources of energy that lasts for a long time. Prolonged and sustained malnutrition during pregnancy will have adverse effects on the fetus.²⁸ The fetus in the womb needs certain nutritional reserves to sustain its physiological needs during pregnancy, but these are not met when there is a chronic energy deficit. In the meantime, the fetus develops and grows inside the mother. The fetus responds to malnutrition in the womb and during the early stages of life by making parallel adjustments, one of which is to decrease growth by decreasing the quantity and development of body cells. An adult's short body is the manifestation of the malnutrition-induced adjustment respond.²⁹

Chronic energy deficiency leads the fetus in the womb to have inadequate nutritional reserves to meet its physiological needs throughout pregnancy, which include hormonal changes and increased blood volume.²⁸ As the result, the fetus not getting the nutrients it needs and will be at risk of LBW baby. Babies with low birth weight are at high risk of stunting.¹³

Based on this description, it can be concluded that maternal nutrition has a significant impact on the development, growth and long-term survival of the child. Mothers are a source of nutrition for developing children, especially in the first 1000 days

of life, for this reason it is very necessary to have adequate nutrition from the mother to be able to give birth to healthy children, so that children can avoid the occurrence of stunting.

History of Anemia During Pregnancy

The condition of anemia in pregnancy where the mother's Hemoglobin and transferrin levels are low causes impaired fetal growth and development because the transfer of oxygen and Fe through the placenta to the fetus is decreased and inadequate.¹⁴ The flow of nutrients including ferritin to the fetus during pregnancy will decrease, causing the newborn's iron reserves to be lower when compared to babies born to mothers without anemia during pregnancy. This situation will make it easy for children under two years old (baduta) to experience iron deficiency anemia. In fact, iron is a necessity in accelerating growth and development in the first thousand years of life. This puts children at risk of stunting.³⁰

This study demonstrates that no correlation is present between a previous occurrence of anemia in the pregnancy period and the occurrence of stunting in children between the ages of 24 months and 59 months in the working site of the Pakis Aji Health Center. The study's outcomes are consistent with earlier research done at the Kedungtuban Health Center in Blora Regency, which indicates that no connection present between a record of anemia in the pregnancy period and the prevalence of stunting in children aged 24 months until 59 months.³⁰ Another study done in the workplace of the Cluwak Health Center, Regency of Pati in the year of 2021 found no major correlation between maternal anemia in the pregnancy period and the occurrence of stunting in children aged 2 years to 59 months.³¹

This research proves that the history of maternal anemia in the pregnancy period have no influence on the occurrence of stunting because pregnant women who have been detected to have anemia during pregnancy are directly intervened by Jepara District health workers by providing supplementation with blood supplement tablets (TTD), with the hope of overcoming the problem of anemia in pregnant women. In addition, based on information from the Pakis Aji Jepara Health Center, pregnant women who experience anemia are given

education about guidelines for meeting iron needs and the importance of iron in pregnant women. The education includes setting a balanced diet and increasing the consumption of iron-source foods. Iron supplementation is provided in accordance with the current government standard of 90 days during pregnancy. Iron supplementation provided during pregnancy is used to fulfill the body's iron needs. Iron supplementation is considered effective for increasing hemoglobin levels because each tablet contains 60 mg Fe and 0.25 folic acid.³²

CONCLUSION

Employed mothers and history of CED in mother's pregnancy effect the occurrence of stunting among toddlers. mothers who are employed have a risk that is 3.143 times higher of having toddlers with stunting. Similarly, mothers who experienced Chronic Energy Deficiency (CED) in the pregnancy period have a risk that is 3.619 times higher of having toddlers with stunting. Chronic Energy Deficiency (CED) in the pregnancy period is the primary maternal factor contributing to the development of stunting case in children within the worksite of the Pakis Aji Health Center, located in Jepara.

CLEARANCE

Approved by RSUD RA. Kartini Jepara, Jl. KH. Wahid Hasyim Jepara, No. SK: 001/KEPKRS/II/2024

CONFLICTS OF INTEREST

We have no conflicts of interest to disclose. All authors declare that they have no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Rahayu A, Yulidasari F, Putri A, Anggraini L. Study guide - stunting dan upaya pencegahannya. 1st ed. Hadinator, editor. Yogyakarta: CV Mine; 2018.
2. Permana GW, Wijaya DS. Determinan stunting. Journal of Holistic and Traditional Medicine. 2020;05(02):483–488.

3. Candra A. Epidemiologi stunting. epidemiologi stunting. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro press; 2020. 1–53 p.
4. Kesehatan K. Buku saku hasil studi status gizi indonesia (SSGI). Book. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2022.
5. Rokom. Penurunan prevalensi stunting tahun 2021 sebagai modal menuju generasi emas indonesia 2045 – sehat negeriku. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2021 [cited 2022 Jul 18]. Available from: <https://sehatnegeriku.kemkes.go.id/baca/umum/20211227/4339063/penurunan-prevalensi-stunting-tahun-2021-sebagai-modal-menuju-generasi-emas-indonesia-2045/>
5. Kemenkes RI. Dua fokus intervensi penurunan stunting untuk capai target 14% di tahun 2024. Kemenkes RI [Internet]. 2023 Jul 28; Available from: <https://www.badankebijakan.kemkes.go.id/dua-fokus-intervensi-penurunan-stunting-untuk-capai-target-14-di-tahun-2024/>
7. Dashboard Kesehatan Kabupaten Jepara. Data stunting . 2022. Available from: <https://persada.jepara.go.id/Data/Kesehatan/stunting>
8. Kemenkes RI. Buletin Stunting. 2018; 301(5). Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
9. UNICEF. Reducing stunting in children under five years of age: a comprehensive evaluation of UNICEF's strategies and programme performance Cambodia Country Case Study. New York USA; 2017.
10. Presiden Republik Indonesia. Peraturan Presiden No. 72 Tahun 2021 Tentang Percepatan Penuurnan Stunting. 72 Indonesia; 2021.
11. Ainin Q, Ariyanto Y, Kinanthi1 CA. Hubungan pendidikan ibu, praktik pengasuhan dan sanitasi lingkungan dengan kejadian stunting pada balita di Desa Lokus Stunting Wilayah Kerja Puskesmas Paron Kabupaten Ngawi. Jurnal Kesehatan Masyarakat. 2023;11(1):89–95.
12. Wanimbo E, Wartiningsih M. Hubungan karakteristik ibu dengan kejadian stunting baduta (7-24 Bulan) di Karubaga. Jurnal Manajemen Kesehatan Yayasan RS Dr Soetomo. 2020;6(1):83.
13. Qoyyimah AU, Wintoro PD, Hartati L, Chasanah M. Hubungan riwayat ibu hamil kekurangan energi kronis dengan kejadian stunting pada balita usia 3-5 tahun di Puskesmas Jatinom Klaten. Prosiding Seminar Nasional Unimus. 2021;4:1783–9.
14. Karjono M, Erna LD. Anemia dan Kurang Energi Kronik (KEK) sebagai faktor risiko terjadinya stunting di Wilayah Kerja UPT Blud Puskesmas Senaru Kabupaten Lombok Utara. Jurnal Ilmiah Sangkareang Mataram [Internet]. 2021;8(1):76–9. Available from: <http://www.sangkareang.org/>
15. Wardani DK. Pengaruh faktor maternal ibu terhadap kejadian stunting pada balita usia 24-59 bulan di Wilayah kerja UPT Puskesmas Sopaah Kabupaten Pamekasan. Media Gizi Kesmas. 2022;11(2):386–93.
16. Larasati DA, Nindya TS, Arief YS. Hubungan antara kehamilan remaja dan riwayat pemberian ASI dengan kejadian stunting pada balita di Wilayah Kerja Puskesmas Pujon Kabupaten Malang. Amerta Nutrition. 2018;2(4):392.
17. Pusmaika R, Novfrida Y, Simatupang EJ, Djami MEU, Sumiyati I. Relationship of mother's age during pregnancy with stunting incident on Balita in Tangerang. Indonesian Health Issue. 2022;1(1):49–56.
18. Kurniawati A, Sujiyatini, Saputro NT. Association of maternal age during pregnancy with stunting in children age 2-3 years. Informasi dan Promosi Kesehatan. 2022;1(2):46–53.
19. Trisyani K, Fara YD, Mayasari AT, Abdullah. Hubungan faktor ibu dengan kejadian stunting. Jurnal Maternitas Aisyah (JAMAN AISYAH). 2020;1(3):189–97.
20. Marfuah D, Kusudaryati DPD, Kurniawati N. Perbedaan pendidikan ibu, pekerjaan ibu dan riwayat pemberian MPASI pada balita stunting dan non stunting di wilayah puskesmas trucuk II Klaten. Proceeding of The 16th University Research Colloquium [Internet]. 2022;292–305. Available from: <http://repository.urecol.org/index.php/proceeding/article/view/2445>.
21. Ilmi Khoiriyah H, Dewi Pertiwi F, Noor Prastia T. Faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian stunting pada balita usia 24-59 Bulan

- di Desa Bantargadung Kabupaten Sukabumi Tahun 2019. *Promotor*. 2021;4(2):145–60.
22. Tekeba B, Tarekegn BT, Zegeye AF, Ayele AD. Stunting disparities and its associated factors among preschool children of employed and unemployed mothers in Gondar City: a comparative community-based cross-sectional study. *Front Nutr*. 2023;10.
23. Fitriani I, Abdurahman F, Abdullah A, Maidar M, Ichwansyah F. Determinan stunting pada bayi usia 0 – 24 bulan di Kabupaten Pidie: Studi kasus-kontrol. *AcTion: Aceh Nutrition Journal*. 2022;7(2):187–96.
24. Cunningham FG, Leveno KJ, Spong C y., Dashe JS, Hoffman B, Casey B, et al. *Williams Obstetrics*. 24th ed. USA: McGraw-Hill Education / Medical; 2014.
25. Anggreni D, Mail E, Adiesty F. *Hipertensi dalam kehamilan*. 1st ed. Mojokerto: STIKes Majapahit Mojokerto; 2018.
26. Safitri A, Djaiman SPH. Hubungan hipertensi dalam kehamilan dengan kelahiran prematur: metaanalisis. *media penelitian dan pengembangan kesehatan*. 2021 Mar 31;31(1). Available from: <http://ejournal2.litbang.kemkes.go.id/index.php/mpk/article/view/3881>
27. Parmini IAA. Hubungan kontribusi energi sarapan pagi dengan konsumsi energi dan status gizi remaja putri SMP Negeri 2 Ubud. *Politeknik Kesehatan Kemenkes Denpasar*; 2020. Available from: <http://repository.poltekkes-denpasar.ac.id/4221/>
28. Heryunanto D, Putri S, Izzah R, Ariyani Y, Kharin Herbawani C. Gambaran Kondisi kekurangan energi kronis pada ibu hamil di indonesia, faktor penyebabnya, serta dampaknya. *Prepotif : Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 2022;6(2):1792–805.
29. Wulan M, Salma WO, Sudayasa IP. Risk factors of stunting in children aged 12-59 months in the working area of The Langara Puskesmas District, Konawe Islands, 2022. *Jurnal Kedokteran Diponegoro (Diponegoro Medical Journal)*. 2023;12(6):356–61.
30. Hulayya AFA. Hubungan antara riwayat anemia dalam kehamilan. *UIN Maulana Malik Ibrahim Malang*; 2021.
31. Endiarama AS. Hubungan pengetahuan responsive feeding ibu, asupan energi, dan asupan protein total dengan kejadian stunting balita Usia 24-59 Bulan [Undergraduated Thesis]. *Universitas Muhammadiyah Semarang*; 2022.
32. Pasaribu RD, Aritonang E, Sudaryati E, Zuska F. Anemia in pregnancy: study phenomenology. *Portuguese Journal of Public Health*. 2023;6–14.

Diluted Liquid Dishwashing Soap Effectively Displace Xylol in The Deparaffinization Process of Hematoxylin Eosin Staining

Viona Lianita¹, Burhannuddin^{2,*}

ABSTRACT

This study aimed to determine the optimal concentration of Liquid dishwashing soap (LDS) in the deparaffinization process. The study analyzed 27FFPE of liver from Wistar rats (*Rattus norvegicus*) divided into three groups. Xylol as a control (C), LDS concentrations of 1.7% (P1) and 2% (P2) as treatments. The quality of hematoxylin Eosin staining results was evaluated using scoring, analyzed using Kruskal-Wallis and Mann-Whitney statistical tests (SPSS 26.0). The results showed a significant difference between xylol and 2% LDS concentration but no significant difference with 1.7% LDS concentration. Surfactant bind tightly with both water and paraffin to dissolve paraffin out. However, the lower viscosity solution made pulling paraffin inside the tissue easier. The study found that a lower concentration of LDS (1.7%) was more effective than a higher concentration (2%) in removing paraffin from tissue samples. Therefore, it is recommended to use 1.7% LDS as an alternative deparaffinization agent to xylol.

Keywords: Deparaffinization, Diluted, HE Staining, Liquid Dishwashing Soap, Xylene/Xylol

Xylene, a highly flammable, volatile, and toxic organic solvent, is excellent at clearing and dissolving paraffin, rendering it a viable option as a deparaffinization agent for optimal tissue staining.¹ However, xylene has certain drawbacks, including its toxicity, relative expense, flammability, volatility, and tendency to cause tissue shrinkage if soaked for prolonged durations.^{2,3} Xylene contains harmful ingredients, so researchers must find excellent xylene substitutes that dissolve paraffin without affecting the stained image's quality and do not threaten human health or the environment.^{4,5}

Liquid dishwashing soap (LDS) has been identified as a potential substitute for xylol due to its lower toxicity and ability to replace it. Xylol is a mixture of three isomers of xylene.⁶ According to prior study,⁷ when diluted to about 2%, this LDS can be used for household purposes with a lower likelihood of toxic effects than xylol. Furthermore, Pandey et al.⁸ showed that 2% LDS at 90°C can be used instead of xylol. In a separate study, Ganesan et al.⁹ found that 1.7% liquid dish soap at 90°C is more effective than at 65°C and 75°C. Similarly,

it has been demonstrated that the efficacy of 1.7% LDS is a good deparaffinization agent.^{2,10} However, another study reported contradictory results using a 2.5% concentration at 90°C¹¹. However, there has been no previous comparison of the use of two optimal concentrations, 1.7% and 2.0%, to achieve the best results at 90°C.

Further research is needed to determine the optimal concentration at which diluted LDS can effectively displace xylene as a deparaffinization agent in histology staining procedures.⁴ This study compares the two optimal concentrations of LDS as a substitute for xylol in the deparaffinization procedure.

METHODS

Research design

The study utilized a analytical method validation design. All research procedures and the usage of experimental animals have obtained ethical clearance from Prof. Dr. Hamka's Muhammadiyah University with the number 02/23.05/02536. Three Wistar rats (*Rattus norvegicus*) were used as research subjects and divided into three treatment groups. The control group, slides from Wistar rat liver,

* Corresponding author: mr.burhan88@gmail.com

¹ Mahasiswa Sarjana Terapan Teknologi Laboratorium Medis, Poltekkes Jakarta III, Indonesia

² Prodi Diploma III, Teknologi Laboratorium Medis, Poltekkes Jakarta III, Indonesia

was administered xylol (C), and two experimental groups were given liquid dish soap concentrations of 1.7% (P1) and 2% (P2) in the deparaffinization process. The rat was used due to its lack of human sample tissue for the study. The total of sample was 27 according to Federer's formula as shown.

$$\begin{array}{ll} (t-1)(n-1) & \geq 15 \\ (3-1)(n-1) & \geq 15 \\ 2(n-1) & \geq 15 \\ 2n-2 & \geq 15 \\ 2n & \geq 15+2 \\ n & \geq 7,5 \approx 8 \end{array} \quad \begin{array}{l} t = \text{number of groups} \\ n = \text{number of samples required in each group} \\ \\ \\ 10\% \text{ added samples} = 2,4 \approx 3 \text{ samples} \\ \text{Total samples were } 24 + 3 = 27 \text{ samples} \end{array}$$

To validate the method, Wistar rats, sourced from iRatco and Bogor and identified for strain purity, were used in the study due to its similarity to human. The rats were housed in individual cages and allowed one week for acclimatization, with ad libitum access to standard feeds and drinking water. A light-dark cycle of 24 hours was established. Rats were terminated with chloroform until they passed out and then subjected to abdominal surgery to retrieve liver tissue. Liver was used as it contains various cell to represent the effect of LDS and xylol treatment in the deparaffinization process.

Table 1. Groups deparaffinization treatment

No	Groups	Note
1	Control xylol (C)	Groups with xylol solution for the deparaffinization process
2	LDS 1.7% (P1)	Groups with 1.7% of liquid dishwashing soap (LDS) solution for the deparaffinization process
3	LDS 2.0% (P2)	Groups with 2.0% of liquid dishwashing soap (LDS) solution for the deparaffinization process

Statistical analysis

The staining results were presented as scoring as described in a previous study¹³ in tables and figures with descriptive explanations. The data were analyzed both descriptively and analytically. Bivariate analysis was performed using Kruskal-Wallis and Mann-Whitney tests because of its non-parametric data characteristic (data distribution test with Saphiro-Wilk, $p < 0.05$) to compare the scores.

RESULTS

Deparaffinization is crucial for removing paraffin so the tissue can bind to the stain. In the deparaffinization process, liquid dishwashing soap

Histological staining

The histological preparation technique is based on prior studies,¹² with adjustments based on the previously mentioned treatment. The obtained liver was immersed in Neutral buffer formaline (NBF) 10% for 21 hours. The process continued with tissue preparation process by immersion in a dehydration solution. After dehydration, the tissue is soaked in xylol I and II to clarify it, followed by paraffin infiltration and embedding. Tissue preparation was done by tissue processor (Leica TP 1020, Leica Biosystems).

Slides were deparaffinized with xylol and LDS solution according to each treatment group, as shown in table 1, followed by rehydration and followed with HE staining procedure. To optimize the best result, 90°C temperature was used in the LDS treatment. The routine staining of the Hematoxylin-Eosin (HE) was performed to examine the status of the tissue, and the staining results were graded to compare each treatment that has been applied.

(LDS) has been used as a replacement for xylol. The current study used 1.7% (P1) and 2.0% (P2) of LDS, as well as xylol control (C), to determine the best treatment for Hematoxylin-eosin staining of rat hepatic tissue. The staining results of the treatment and control groups are presented as scoring according to the prior study¹³ in Figure 1. All scoring was statistically tested using the Kruskal-Wallis and Mann-Whitney tests (SPSS 26.0) to distinguish the scoring system among groups, as shown in Table 2.

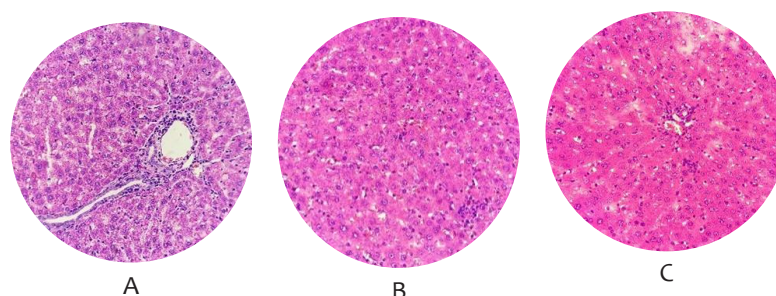


Figure 1. A comparison was made between the microscopic images of Wistar White Rat liver tissue Hematoxylin-Eosin (HE) staining results in groups control xylol (C), 1.7% (P1) of LDS and 2.0% (P2) of LDS in 400X magnification. Hematoxylin was shown in the nuclei, and Eosin was stained in the cytoplasm. The control group showed HE staining results with a score of 3; group P1 showed HE staining results with a score of 3; group P2 showed HE staining results with a score of 1.

Table 2. Statistical analysis of all groups staining scoring

No	Groups	n	Median (Min – Max)	p value
1	Control xylol (C)	9	3 (2 – 3) ^a	p < 0.05
2	LDS 1.7% (P1)	9	2 (1 – 3)	
3	LDS 2.0% (P2)	9	1 (1 – 3) ^a	

Data distribution test with Saphiro-Wilk, $p < 0.05$. Data showed in median (minimum-maximum); Kruskal-Wallis tests significant, $p < 0.05$. Mann-Whitney test with significant results is marked with a superscript notation; a,b,c different subscript value in the same column indicates significant differences ($p < 0.05$).

Table 1 showed that liquid dishwashing soap (LDS) 1.7% (P1) was not significantly different from the control group (C), whereas LDS 2.0% showed otherwise. This means that 1.7% of LDS was suitable for deparaffinization.

DISCUSSIONS

Deparaffinization removes any remaining paraffin from the tissue to allow optimal dye absorption¹⁴. Hematoxylin-Eosin (HE) staining quality can be improved by using surfactant in liquid dishwashing soap (LDS) to remove paraffin from tissue and microscope slides. LDS shares hydrophobic (non-polar) properties similar to xylol, as surfactant, which binds tightly to non-polar material like paraffin. However, it is essential to note that LDS should be validated and optimized for each specific staining protocol to ensure accurate and reliable results.

Moreover, the use of LDS in treatment groups did not require the withdrawal and inclusion of water content, which is typically accomplished

using alcohol in the rehydration and dehydration. This process was eliminated because it forms micelles bridging polar and non-polar solutions. When removing dirt and oil, the hydrophobic part of the LDS dissolves in the oil and surrounds the oil dirt, while the hydrophilic part separates from the cleaned surface and disperses in water, allowing it to be washed away.^{14,15}

The scoring system from HE stains was performed according to the prior study¹³ to distinguish the quality of the deparaffinization process. Some preparations with a score of 1 still leave paraffin residue on the tissue slide. This can cause changes in cell morphology, including alterations in cell size and folded parts. Additionally, the boundaries between cells may need to be clarified, making it difficult to diagnose the preparation (figure 1). Previous studies have also identified preparations with paraffin residue.^{2,7-9,11,16-19} The presence of paraffin residue indicates that staining methods without xylol and alcohol are susceptible to temperature, and therefore, temperature stability must be strictly maintained. Using 90°C temperature showed the best practice in accommodating the dewaxing process. Temperature

instability can cause sections of tissue to be washed out of the preparation, leaving behind paraffin residue and resulting in out-of-focus areas. Recent studies have attempted to stabilize the temperature, but it remains challenging to maintain stability even for short periods.

It is important to note that any increase in temperature, no matter how slight, can have this effect. Maintaining a stable temperature throughout preparation is crucial to avoid this issue. Previous studies have suggested that tears or folds in the sections, thick sections, moisture in the cover glass, dirty microscopic lenses, incomplete deparaffinization, and low scoring can cause non-uniform colour and out-of-focus areas (see Figure 1).^{8,11,18,20}

The scoring showed that using liquid dishwashing soap at 1.7% could assist the deparaffinization process. This study's findings were consistent with previous research.^{8-9,17-18} Liquid dishwashing soap effectively dissolves paraffin, both on tissue and glass preparations. However, the results of group P2 showed a significant difference ($p < 0.05$), which contradicts previous research findings that reported no significant difference between the use of 2.0% concentration and the control. This discrepancy may be attributed to using different brands of liquid dish soap and varying levels of active ingredients.⁷

According to Table 2, diluted LDS is more effective when used in low concentrations. As explained, dewaxing depends on concentration and duration, regardless of temperature.²¹ Excessive extraction of paraffin due to higher concentrations can result in tissue tearing and perforation, as illustrated in Figure 1. It is essential to use the appropriate concentration to avoid these issues. The effectiveness of LDS in dewaxing processes depends on achieving the right balance between concentration and duration. Choosing the best concentration and duration is also applied in another step of histology preparation, such as fixation, dehydration, etc.

CONCLUSIONS

Diluted liquid dishwashing soap (LDS) of 1.7% assisted the deparaffinization process. However, diluted LDS must maintain the temperature strictly to prevent tissue tearing and paraffin residue. Yet, the

duration and concentration of diluted solution need to be considered. Another concentration should be carried out in the following agenda, and the utility of a coated slide should be regarded to prevent the wrinkling and tearing of the tissue.

Acknowledgement

The authors thank Michael Alvian Grey for his assistance in the Cyto-histotechnology laboratory. This research was funded independently by the authors.

REFERENCES

1. Aqwam, R. Perbandingan xylol dan minyak gandapura pada proses clearing terhadap kualitas preparat awetan pediculus humanus capitis. Repository Poltekkes Kemenkes Bandung. (Skripsi). 2020; Poltekkes Kemenkes Bandung. Available at: <http://repo.poltekkesbandung.ac.id/id/eprint/1158>.
2. Sravya, T., Rao, G. V., Kumari, M. G., Sagar, Y. V., Sivaranjani, Y. Sudheerkanth, K. Evaluation of biosafe alternatives as xylene substitute in hematoxylin and eosin staining procedure: A Comparative pilot study. J Oral Maxillofac Pathol, 2018;22:148–9.
3. Saputra, S. A., Ariyadi, T. Nuroini, F. Gambaran mikroskopis jaringan ginjal dan testis menggunakan asam cuka sebagai deparafinisasi pada pewarnaan hematoksin eosin. Karya Tulis Ilmiah. 2020; Universitas Muhammadiyah Semarang. Available at: <http://repository.unimus.ac.id/4505/>.
4. Alwahaibi, N. Y. Aldughaihi, S. H. A Substitute to xylene in deparaffinization and clearing prior to coverslipping in histopathology. Journal of Laboratory Physicians. 2019;11(2):118–22. Available at: https://doi.org/10.4103/jlp.jlp_169_18.
5. Mamay, Mutmaina, G. N. Nurahma. Penggunaan sabun pencuci piring sebagai pengganti xilol dalam proses deparafinasi perawarnaan hematoksin-eosin. Journal of Medical Laboratory Science and Technology. 2022;5(1): 47–55. Available at: <https://doi.org/10.21070/>

- [medicra.v5i1.1629](#).
6. Niaz, K., Bahadar, H., Maqboool, F., Abdollahi, M. A Review of environmental and occupational exposure to xylene and its health concerns. EXCLI Journal. 2015;14:1167–86. Available at: <http://dx.doi.org/10.17179/excli2015-623>.
 7. Sadashiv, R., Deshpande, S. K., Chougule, M., Dixit, U. R. Haematoxylin and eosin staining technique using liquid dish washing soap as a dewaxing agent replacing xylene -a biocompatible technique to demonstrate histoarchitecture of tissue in teaching laboratories. Medical Innovatica. 2015;4(1): 25–32.
 8. Pandey, P., Dixit, A., Tanwar, A., Sharma, A., Mittal, S. A comparative study to evaluate liquid dish washing soap as an alternative to xylene and alcohol in deparaffinization and hematoxylin and eosin staining. Journal of Laboratory Physicians. 2014;6(2). Available at: <https://doi.org/10.4103/0974-2727.141504>.
 9. Ganesan, G., Ananth, S., Boopathy, T. Substitutes for xylene in histopathology and the role of temperature. Tropical Journal of Pathology and Microbiology. 2016;2(2), pp. 55–63. Available at: <https://doi.org/10.17511/jopm.2016.i02.04>.
 10. Thajudeen, A., Srinivasan, S., Govindarajan, G., Shanmugam, A. A comparative study of efficacy of coconut oil, lemon water and dishwashing liquid as surrogates to xylene. Environmental Analysis Health and Toxicology. 2022;37(3):e2022026. Available at: <https://doi.org/10.5620/eaht.2022026>.
 11. Ramaswamy, A. S. and Dayasagar, P. A study of xylene free hematoxylin and eosin staining procedure, Annals of Advance Medical Sciences. 2017;1(1), pp. A16–A21. Available at: <https://doi.org/10.21276/aams.1772>.
 12. Burhannudin, Warida, Puspita, I. An alternative to fixating histology specimens by using hotplate at 60°C for 10 Minutes. 2023. Available at: <https://doi.org/10.35910/jbkm.v7i2.683>.
 13. Ariyadi, T. and Suryono, H. Kualitas sediaan jaringan kulit metode microwave dan konvensional histoprocessing pewarnaan hematoxylin eosin. Jurnal Labora Medika. 2017; 1(1), pp. 7–11. Available at: <http://jurnal.unimus.ac.id/index.php/JLabMed>.
 14. Al-Faaridzki, A. Perbandingan sabun cuci piring dan xylene sebagai agen deparafinasi pada pewarnaan hematoksilin eosin. (Skripsi). 2020; Politeknik Kesehatan Kemenkes Bandung. Available at: <http://repo.poltekkesbandung.ac.id/1989/>.
 15. Amalia, R., Paramita, V., Kusumayanti, H., Wahyuningsih, W., Sembiring, M., Rani, D. E. Produksi sabun cuci piring sebagai upaya peningkatkan efektivitas dan peluang Wirausaha. Metana. 2018;14(1):15.
 16. Fauzi, I. G. Sari, I. N., Gultom, M. P. D., Ananda, R. Industri sabun. Universitas Negeri Padang. 2019;7(10): 79–89. Available at: <https://doi.org/10.31227/osf.io/nxjpr>.
 17. Negi, A., Abhiney, P., Rakhi, G., Chauhan, I., Rajat, N., Sachdeva, A. Biosafe alternative to xylene: a comparative study. Journal of Oral and Maxillofacial Pathology. 2013;17(3): 363–366. <https://doi.org/10.4103/0973-029X.125199>.
 18. Prema, V., Prasad, H., Srichinthu, K. K., Kumar, S. S., Rajkumar, K., Marudhamani, C. Biofriendly substitutes for xylene in deparaffinization. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. 2020;7(10): 1–5. Available at: https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_164_20.
 19. Sithara, Prasad, G. and Desai, D. A Comparative Study of the efficacy of cedarwood oil, coconut oil and dish wash liquid as alternatives to xylene as deparaffinizing Agents. 2021;10(2250): 33–35. Available at: <https://doi.org/10.36106/pijr/3001342>.
 20. Gisuthan, B., Elias, R. E., Sreeganesh, A. S., Indira, K. A nontoxic, environment friendly method of deparaffinisation in hematoxylin and eosin staining. Journal of Medical Science and Clinical Research. 2017;5(8): 26422–26428. Available at: <https://doi.org/10.18535/jmscr/v5i8.73>.
 21. Zhang, Q., Lin, L., Ye, W. Techniques for extraction and isolation of natural products: A Comprehensive Review. Chin Med. 2018;13(20): 1 – 26. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13020-018-0177-x>.

Hubungan Inisiasi Menyusu Dini dengan Keberhasilan ASI Eksklusif Pada Anak Baduta Di Kota Pekanbaru

Nurhasanah^{1*}, Angga Rizki Hermawan²

ABSTRACT

The high infant mortality rate (IMR) is one of the problems facing the world. One of the efforts that can be done to suppress the IMR is to give colostrum contained in breast milk as soon as possible in order to increase the immunity and immunity of the neonate. After the first breastfeeding is done, it can be continued with exclusive breastfeeding until the baby is 6 months old. The success of exclusive breastfeeding starts from the optimal implementation of early initiation of breastfeeding (EIBF). The purpose of this study was to determine the relationship between EIBF and the success of exclusive breastfeeding in children under two years old. This type of research is analytic with case control method. Data were taken using a direct interview questionnaire, the research sample amounted to 120 people obtained by purposive sampling technique. Chi-square test was performed to determine the association between EIBF and exclusive breastfeeding. The results showed that most of the breastfeeding mothers aged 26-35 years (63.3%), had EIBF (52.5%), graduated from high school (67.5%), and had moderate knowledge (57.5%), and there was a significant association between EIBF and exclusive breastfeeding ($p < 0.05$) with Odds Ratio (OR) 18.077 (95% CI 7,236 - 45,158).

Keywords : children under two years old, early initiation of breastfeeding, exclusive breastfeeding

Tingginya angka kematian bayi merupakan salah satu masalah yang dihadapi dunia. Hasil Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI) kematian bayi pada tahun 2017 sebesar 24/1.000 Kelahiran Hidup (KH) dan kematian neonatus sebesar 15/1.000. Terdapat penurunan Angka Kematian Bayi (AKB) dibandingkan dengan angka kematian bayi pada tahun 2012 dengan jumlah 32/1.000 KH dan 19/1.000 KH neonatus. Ini belum memenuhi standar angka kematian bayi yang ditentukan, yakni sebesar 16/100.000 KH dan 10/100.000 KH neonatus. AKB merupakan acuan dari upaya intervensi pencegahan berbagai penyakit penyebab kematian yang dilakukan pemerintah terutama dibidang kesehatan.¹

Salah satu upaya yang dapat dilakukan untuk menekan AKB tersebut yaitu dengan memberikan kolostrum yang terdapat pada Air Susu Ibu (ASI) sesegera mungkin agar meningkatkan kekebalan dan imunitas dari neonatus. Kolostrum adalah

ASI pertama selama dua sampai tiga hari pasca persalinan yang memiliki nilai nutrisi yang tinggi dan mengandung semua unsur yang dibutuhkan oleh neonatus tersebut sebagai antibodi. Setelah pemberian ASI pertama ini dilakukan, dapat dilanjutkan dengan pemberian ASI secara eksklusif sampai bayi berusia 6 bulan. Menurut PP Nomor 33 Tahun 2012, ASI eksklusif ialah ASI yang diberikan pada bayi saat dilahirkan hingga mencapai usia 6 bulan tanpa menambahkan dan mengganti dengan makanan dan minuman lainnya, kecuali suplemen vitamin, obat dan mineral. ASI eksklusif memiliki peran penting dalam tumbuh kembang anak dimana anak yang diberikan ASI eksklusif akan tumbuh dan berkembang lebih baik. ASI diberikan untuk bayi karena kaya akan manfaatnya, seperti perlindungan terhadap serangan kuman *Clostridium tetani*, *Difteri*, *Pneumonia*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Polio*, *Staphylococcus*, *Rotavirus* dan *Vibrio Cholerae*. Selain itu dapat meningkatkan kecerdasan intelektual (IQ) dan kecerdasan emosional (EQ).²⁻⁵

Menurut data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2020 yang dilakukan oleh Kementerian Kesehatan Indonesia, pencapaian

* Corresponding author: nurhasanah.spgk@lecturer.unri.ac.id

1 KJFD Ilmu Gizi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia

2 Program Studi Fakultas Kedokteran Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia

pemberian ASI eksklusif sudah melewati target yakni sebesar 66,1% dari target 40%. Untuk di Riau sendiri, berada diangka 76,8%. Namun kedepannya pemerintah akan menargetkan angka yang lebih tinggi lagi yakni sebesar 80% guna lebih menekankan AKB di Indonesia.⁶

Keberhasilan dari ASI eksklusif dimulai dari terlaksananya Inisiasi Menyusu Dini (IMD) secara optimal. IMD diyakini memiliki berbagai manfaat melalui sentuhan, hisapan, dan jilatan bayi terhadap puting susu ibu yang akan merangsang hormon Oksitosin menyebabkan berkontraksinya rahim yang akhirnya membantu pengeluaran plasenta dan mengurangi perdarahan pada ibu. Pada laktasi terdapat refleksi yang berpengaruh terhadap pembentukan dan pengeluaran ASI, yakni refleksi let down merupakan rangsangan dalam pengeluaran ASI. Semakin awal IMD maka akan semakin cepat pengeluaran ASI. Oleh karena itu proses laktasi dapat mencegah kematian bayi melalui pemberian ASI satu jam pertama setelah lahir. Berdasarkan hasil penelitian Rosyid dan Sumarmi (2017) terdapat hubungan adanya praktik IMD oleh ibu memiliki peluang lebih besar untuk memberikan ASI eksklusif dari daripada ibu yang tidak melakukan IMD. Ibu yang melakukan IMD akan berhasil memberikan ASI secara eksklusif, namun kenyataannya masih terdapat ibu yang gagal untuk memberikan anaknya ASI eksklusif.^{4,7-9}

Penelitian serupa yang sudah pernah dilakukan di Kota Pekanbaru hanya terbatas di wilayah tertentu, yaitu penelitian yang dilakukan oleh Vania di BPM Rosita Kota Pekanbaru tahun 2021 dan penelitian oleh Fathunimah dkk di wilayah kerja Puskesmas Rawat Inap Karya Wanita Pekanbaru tahun 2017.^{11,12} Kedua penelitian tersebut menunjukkan hasil yang sama yaitu terdapat hubungan antara IMD dan ASI eksklusif. Hingga saat ini belum ada penelitian mengenai hubungan IMD dengan keberhasilan ASI eksklusif yang dilakukan di wilayah kerja Puskesmas se-Kota Pekanbaru. Berdasarkan latar belakang di atas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian terkait hubungan IMD dengan keberhasilan pemberian ASI eksklusif pada bayi di Kota Pekanbaru.

METODE

Desain penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah analitik dengan pendekatan *case control*. Penelitian ini dilakukan di Puskesmas se-kota Pekanbaru pada Februari-Maret tahun 2022. Populasi dari penelitian ini adalah semua anak baduta yang telah melewati masa pemberian ASI eksklusif. Sampel dari penelitian ini adalah anak baduta yang telah melewati masa pemberian ASI eksklusif yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi meliputi Ibu/pengasuh responden dapat diajak berkomunikasi dan bersedia menjadi subjek penelitian. Kriteria eksklusi meliputi bayi dengan kondisi cacat bawaan yang tidak mungkin menelan, bayi lahir prematur dibawah usia 37 minggu, bayi lahir dengan berat badan lahir rendah, dan ibu yang memiliki kontraindikasi menyusui. Jumlah sampel minimal yang diperlukan pada penelitian ini adalah 120 orang, dibagi menjadi kelompok kasus yaitu yang mendapat ASI eksklusif dan kelompok kontrol yaitu yang tidak mendapat ASI eksklusif. Sampel diambil dengan metode *purposive sampling*. Data yang didapat disajikan dalam bentuk tabel untuk menggambarkan presentase dan rata-rata masing-masing variabel yang diteliti yaitu usia ibu, pendidikan, IMD dan ASI Eksklusif. Analisis data bivariat dilakukan untuk menentukan hubungan IMD dengan ASI eksklusif dengan menggunakan uji *chi-square*. Dikatakan terdapat hubungan bermakna jika uji *chi-square* $p < 0,05$ dan tidak bermakna jika $p > 0,05$. Setelah pengolahan data selesai dilakukan, hasil penelitian disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi, grafik/diagram dan narasi untuk digunakan dalam penarikan kesimpulan. Penelitian telah mendapatkan persetujuan etik dari Unit Etika Penelitian Kedokteran/Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Nomor: B/227/UN.19.5.1.1.8/UEPKK/2019.

HASIL

Gambaran Karakteristik Sampel Penelitian

Sampel penelitian ini berjumlah 120 orang. Karakteristik sampel dapat dilihat melalui tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Sampel Penelitian

Karakteristik	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Usia		
17-25 tahun	10	8,3
26-35 tahun	76	63,3
35-45 tahun	34	28,3
IMD		
Ya	63	52,5
Tidak	57	47,5
ASI Eksklusif		
Ya	60	50
Tidak	60	50
Pendidikan		
Tamat SMP	5	4,2
Tamat SMA	81	67,5
Sarjana/Diploma	34	28,3

Pada tabel di atas, terlihat bahwa responden paling banyak pada kelompok usia 26-35 tahun berjumlah 76 orang dengan persentase 63,3%. Sebagian besar responden melakukan IMD berjumlah 63 orang dengan persentase 52,5%. Sebagian besar responden dengan tingkat pendidikan tamat SMA berjumlah 81 orang dengan persentase 67,5%.

Hubungan inisiasi menyusu dini dengan keberhasilan ASI eksklusif pada Anak Baduta di Kota Pekanbaru

Hasil analisis mengenai hubungan inisiasi menyusu dini dengan keberhasilan ASI eksklusif di Kota Pekanbaru dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hubungan Inisiasi Menyusu Dini Dengan Keberhasilan ASI Eksklusif di Kota Pekanbaru

IMD	ASI Eksklusif				OR (CI 95%)	Nilai p
	Ya		Tidak			
	n	%	N	%		
Ya	47	78,3	10	16,7	18,077 (7,236-45,158)	<0,001
Tidak	13	21,7	50	83,3		

Berdasarkan hasil uji *Chi Square* diketahui terdapat hubungan yang bermakna antara inisiasi

menyusu dini dengan keberhasilan pelaksanaan ASI eksklusif (nilai $p < 0,05$). Dengan demikian, IMD merupakan faktor pendorong keberhasilan pemberian ASI secara eksklusif.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian didapatkan usia terbanyak ibu menyusui berada pada kelompok usia 26-35 tahun (63,3%). Usia 26-35 tahun atau disebut masa dewasa awal merupakan usia yang baik untuk masa reproduksi dan pada umumnya pada usia tersebut memiliki kemampuan laktasi yang lebih baik dibandingkan usia lebih dari 35 tahun sebab pengeluaran ASI-nya lebih sedikit dibandingkan yang berusia reproduktif. Penelitian ini sejalan dengan penelitian Dian dkk tahun 2018, menunjukkan sebagian besar ibu menyusui berusia 26-35 tahun sebanyak 46 responden (57,5%).¹³

Sebagian besar ibu responden melakukan IMD sebesar 52,5%. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Grace pada tahun 2018, menyatakan mayoritas ibu menyusui melakukan IMD pasca persalinan yaitu sebesar 59,1%. Hal ini karena tenaga kesehatan memberikan edukasi yang baik tentang pentingnya IMD serta juga karena ibu sudah memperoleh berbagai informasi yang dapat diperoleh dari berbagai media sumber informasi.¹⁴

Sebagian besar ibu responden juga memiliki pendidikan tamat SMA sebesar 67,5%. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Miranti dkk tahun 2020 dimana mayoritas ibu menyusui berpendidikan tamatan SMA sebesar 49,1%.¹⁵ Pendidikan merupakan suatu faktor pembentuk yang penting untuk membentuk tindakan dan pengetahuan seseorang, pengetahuan yang didasari oleh pemahaman yang tepat akan menumbuhkan sikap yang positif sehingga akan tumbuh suatu perilaku yang diharapkan. Apabila seseorang memiliki pengetahuan baik tentang suatu hal maka kemungkinan besar ia akan melakukan apa yang seharusnya dilakukan termasuk menyusui anaknya.¹⁶

ASI eksklusif adalah ASI yang diberikan pada bayi saat dilahirkan hingga mencapai usia 6 bulan tanpa menambahkan dan mengganti dengan makanan dan minuman lainnya, kecuali suplemen vitamin, obat dan mineral. Banyak faktor

yang mempengaruhi keberhasilan ASI eksklusif diantaranya usia ibu, tingkat pendidikan dan IMD.³⁻⁵ Sampel penelitian dibagi menjadi kelompok kasus yaitu yang mendapat ASI eksklusif sebesar 50% dan kelompok kontrol yaitu yang tidak mendapat ASI eksklusif sebesar 50%.

Hasil analisis *Chi Square* didapatkan nilai $p < 0,05$ yang berarti terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara inisiasi menyusui dini dengan keberhasilan pemberian ASI secara eksklusif. Berdasarkan Tabel 4.2, nilai *Odds Ratio* (OR) adalah 18,077 dengan CI 95% 7,236 - 45,158, artinya ibu yang melakukan IMD berpeluang 18 kali untuk memberikan ASI secara eksklusif daripada ibu yang tidak melakukan IMD.

Penelitian ini sejalan dengan penelitian Harahap tahun 2019 dimana ibu yang melakukan IMD dan memberikan ASI secara eksklusif sebesar 68% dengan nilai $p 0,002 (<0,05)$ sehingga dikatakan terdapat hubungan yang bermakna antara IMD dengan ASI eksklusif.¹⁷ IMD merupakan awal keberhasilan pemberian ASI eksklusif. IMD dapat memantapkan ibu untuk memberikan ASI kepada bayi sampai 6 bulan. Memberikan ASI sejak awal kelahiran memberi kesempatan bayi agar mendapat kolostrum yang kaya akan nutrisi dan zat yang bermanfaat untuk sistem kekebalan tubuh. Selain itu rangsangan hisapan dari bayi akan merangsang kelenjar hipofisis posterior mengeluarkan hormon oksitosin untuk mempercepat pengeluaran dari ASI. Penelitian ini juga didukung oleh banyak penelitian lainnya yang telah dilakukan dengan memperoleh hasil yang sama yaitu terdapat hubungan antara IMD dan pemberian ASI secara eksklusif.^{3-5,11,12}

SIMPULAN

Kesimpulan dari hasil penelitian yaitu sebagian besar ibu responden berusia 26-35 tahun (63,3%), melakukan IMD (52,5%) dan berpendidikan tamat SMA (67,5%). Terdapat hubungan yang bermakna antara IMD dengan pemberian ASI eksklusif. Adapun saran dari peneliti adalah perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai faktor lain yang berhubungan dengan ASI eksklusif yang belum diteliti dalam penelitian ini seperti pengetahuan ibu, peran tenaga kesehatan dan sosial ekonomi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Dinas Kesehatan Kota Pekanbaru dan Puskesmas se-Kota Pekanbaru yang telah memberikan ijin pelaksanaan penelitian ini serta kader posyandu dan pihak terkait yang telah membantu selama proses penelitian berlangsung sehingga penelitian ini dapat berjalan dengan lancar.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lengkong GT, Langi FLFG, Posangi J. Faktor - faktor yang berhubungan dengan kematian bayi di Indonesia. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 2020;9(4):41-47.
2. Sari WA, Farida SN. Hubungan pengetahuan ibu menyusui tentang manfaat ASI dengan pemberian ASI eksklusif Kabupaten Jombang. *Jurnal Penelitian Kesehatan*. 2020;10:6-12.
3. Agustivina R. Hubungan inisiasi menyusui dini (IMD) terhadap keberhasilan ASI eksklusif di Posyandu Kelurahan Cempaka Putih Ciputat Timur [skripsi]. Jakarta: Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah; 2015.
4. Mawaddah S. Hubungan inisiasi menyusui dini dengan pemberian ASI eksklusif pada bayi. *Jurnal Informasi Kesehatan*. 2018;16(2):214-225.
5. Irawan J. Hubungan inisiasi menyusui dini (IMD) dan pemberian air susu ibu (ASI) eksklusif di RSUD Wangaya. *Skala Husada*. 2018;15(1):1-7.
6. Kemenkes RI. Laporan kinerja Kementerian Kesehatan Tahun 2020. Kemenkes RI; 2020.
7. Yenie H, Mugiati. Hubungan inisiasi menyusui dini (IMD) dengan waktu pengeluaran ASI pada ibu post partum. *Jurnal Keperawatan*. 2015;11(2):299-304.
8. Rosyid ZN, Sumarmi S. Hubungan antara pengetahuan ibu dan IMD dengan praktik ASI Eksklusif. *Amerta Nutrition*. 2017;1(4):406.
9. Takahashi K, Ganchimeg T, Ota E, et al. Prevalence of early initiation of breastfeeding and determinants of delayed initiation of breastfeeding: Secondary analysis of the WHO Global Survey. *Scientific Reports*. 2017;7:1-10.

10. Vitasari D, Sabrian F, Ernawaty J. Hubungan dukungan keluarga terhadap efikasi diri ibu menyusui dalam memberikan ASI Eksklusif. *Jurnal Online Mahasiswa Universitas Riau*. 2018;5(2):201-210.
11. Vania S. Hubungan inisiasi menyusui dini dengan ASI Eksklusif di BPM Rosita Kota Pekanbaru. Available from: <https://repository.stikes-alinsyirah.ac.id/handle/123456789/97> (diakses tanggal 20 November 2022)
12. Fathunikmah, Wardanis M, Rotua FY. Hubungan inisiasi menyusui dini, dukungan keluarga dan peran tenaga kesehatan dengan pemberian ASI Eksklusif di Wilayah Kerja Puskesmas Rawat Inap Karya Wanita Pekanbaru. *Jurnal Ibu dan Anak* 2017;5(2):86-95.
13. Deonita G. Gambaran pelaksanaan inisiasi menyusui dini, pemberian ASI Eksklusif, dan status gizi bayi di Wilayah Kerja Puskesmas Pegagan Julu II [skripsi]. Medan: Universitas Sumatera Utara; 2018.
14. Verdiana M, Kuswanti I, Rochmawati L. Gambaran karakteristik ibu menyusui dalam pemberian ASI Eksklusif. *Jurnal Kesehatan Samodra Ilmu*. 2020;11(1):1-10.
15. Sarumpet AC. Gambaran tingkat pengetahuan ibu tentang pemberian ASI Eksklusif pada bayi umur 0-6 bulan di Rumah Sakit Advent Bandung [skripsi]. Medan: Universitas Sumatera Utara; 2021.
16. Ilhami MF. Hubungan tingkat pengetahuan ibu tentang ASI Eksklusif dengan tindakan pemberian ASI Eksklusif di Puskesmas Kartasura [skripsi]. Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta; 2015.
17. Harahap FH. Hubungan inisiasi menyusui dini (IMD) terhadap keberhasilan ASI Eksklusif di Puskesmas Tegalrejo Yogyakarta [skripsi]. Yogyakarta: Universitas Aisyiyah; 2019.

Karakteristik Elektrolit Pada Anak Pasca Operasi yang Dirawat di PICU RSUD Arifin Achmad Tahun 2018-2020

Hotber Edwin Rolan Pasaribu^{1,*}, Sabila Razan²

ABSTRACT

Electrolytes have the ability to conduct electricity, because electrolytes have two charges, namely cations and anions. The main cations are sodium, potassium, calcium, and magnesium. The main anions are hydrogen bicarbonate, chloride and phosphate. Postoperative pediatric patients have the possibility of experiencing electrolyte disturbances in sodium, potassium, calcium, and chloride. Electrolyte levels can be affected by age, gender, number of surgeries based on surgery site, and type of fluid. The purpose of this study was to determine the characteristics of electrolytes in postoperative pediatric patients treated at the PICU of Arifin Achmad Hospital in 2018-2020. This study used a retrospective descriptive design with a total sample of 136 people. The results showed that the most age was infant and the most gender was male. Preoperative electrolyte levels were normonatremia, normokalemia, normocalcemia, and normochlorinemia and the most postoperative electrolyte levels were normonatremia, normokalemia, normocalcemia, and hyperchlorinemia. The majority of the surgery is conducted on the abdomen. The most common administered type of fluid is crystalloid.

Keywords: Calcium, Chloride, Electrolyte, PICU, Postoperative

Elektrolit merupakan salah satu komponen dari air, sekitar 60% tubuh manusia terdiri dari air.¹ Elektrolit memiliki dua muatan yaitu muatan ion positif atau kation, dan muatan ion negatif atau anion. Kation utama terdiri dari natrium (Na^+), kalium (K^+), kalsium (Ca^{2+}), dan magnesium (Mg^{2+}). Anion utama terdiri dari *hydrogen bicarbonate* (HCO_3^-), klorida (Cl^-), dan fosfat (PO_4^{3-}). Elektrolit yang memiliki fungsi *mayor* terhadap proses metabolisme atau proses fisiologis dan perpindahan cairan di dalam tubuh adalah natrium (Na^+), kalium (K^+), *hydrogen bicarbonate* (HCO_3^-), dan klorida (Cl^-).^{1,2}

Cairan di dalam tubuh terbagi menjadi cairan ekstraseluler dan cairan intraseluler. Cairan ekstraseluler terdiri dari cairan plasma intravaskuler dan cairan interstisial. Kation utama di cairan ekstraseluler adalah natrium (Na^+) yang memiliki fungsi secara osmotik menjaga volume intravaskuler dan interstisial. Sementara itu cairan intraseluler merupakan hasil dari pengurangan antara total cairan tubuh dengan cairan ekstraseluler. Kation utama yang ada pada cairan intraseluler adalah kalium (K^+) yang berfungsi untuk menjaga osmolalitas

intrasel dan *maintenance* volume sel.^{1,3} Apabila konsentrasi setiap elektrolit tersebut berada di bawah dan di atas batas normal maka akan terjadi gangguan homeostasis pada cairan tubuh.¹

Kadar elektrolit pasca operasi yang umum ditemukan di rumah sakit adalah hiponatremia, hipernatremia, hipokalemia, dan hiperkalemia, bahkan juga ditemukan hipokalsemia dan hipoklorinemia.^{4,5} Insidensi hiponatremia pasca operasi mayor pada anak yang dirawat di PICU (*Pediatric Intensive Care Unit*) 30% memiliki kadar natrium yang berada di bawah nilai normal (hiponatremia) yang kebanyakan disebabkan karena pemberian cairan hipotonik pasca operasi.⁶ Penelitian yang dilakukan oleh Zobel dan kawan-kawan didapatkan anak yang menjalani operasi total *thyroidectomy* memiliki kadar kalsium berada di bawah normal (hipokalsemia).⁷ Kimura dan kawan-kawan didapatkan kadar elektrolit pada anak yang menjalani operasi pada kasus *acute kidney injury* memiliki kadar klorida yang berada di atas nilai normal (hiperklorinemia) di mana insiden hiperklorinemia umum ditemukan pada anak pasca operasi.⁸

Tindakan operasi pada anak dapat diklasifikasikan tergantung dari tingkat keseriusan dari penyakit yang mendasari, bagian anggota tubuh

* Corresponding author: hotber.pasaribu@lecturer.unri.ac.id

¹ KJFD Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia

² Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia

yang terkena, kompleksitas operasi, dan waktu untuk pulih yang diharapkan. Operasi mayor adalah operasi pada bagian kepala, leher, dada, dan perut. Waktu pemulihan pada operasi mayor ini tergolong lama dan mungkin membutuhkan perawatan intensif di rumah sakit, dan risiko terjadinya komplikasi sangat tinggi. Operasi minor adalah waktu pemulihan yang tergolong singkat dan anak bisa beraktivitas normal pada hari yang sama. Pasien rawat jalan yang biasanya ditangani dengan operasi minor ini risiko terjadinya komplikasi sangat jarang terjadi sehingga anak-anak bisa langsung pulang⁹. Salah satu luaran dari tindakan operasi yaitu kadar elektrolit yang terganggu seperti hiponatremia, hiperklorinemia, dan hipokalsemia.^{3,4,10}

Gangguan elektrolit merupakan salah satu masalah klinis yang sering terjadi di PICU, dan memiliki tingkat mortalitas dan morbiditas yang tinggi.¹¹ Maka peneliti tertarik untuk melihat karakteristik elektrolit pada anak pasca operasi yang di rawat di PICU RSUD Arifin Achmad periode 2018-2020.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif *cross-sectional* menggunakan data rekam medik pasien anak pasca operasi mayor yang dirawat di PICU RSUD Arifin Achmad Tahun 2018-2020. Pengambilan sampel menggunakan teknik *total sampling* dengan memenuhi kriteria inklusi. Jumlah sampel pada penelitian ini adalah 136 orang yang memenuhi kriteria inklusi yaitu pasien anak yang berusia 1 bulan – 18 tahun dan pasien anak pasca

operasi mayor yaitu operasi pada kepala, leher, dada dan perut. Kriteria eksklusinya adalah pasien yang menggunakan obat diuretik dan data rekam medik yang tidak lengkap juga tidak dapat dibaca. Pengolahan data dilakukan secara komputerisasi menggunakan aplikasi *Statistical Product and Service Solutions* (SPSS) yang hasilnya akan ditampilkan dalam tabel distribusi frekuensi. Pada penelitian ini memungkinkan adanya faktor bias pada rekam medis seperti data yang tidak lengkap, kesalahan dalam pencatatan dan tulisan yang sulit dibaca.

HASIL

Karakteristik Anak Pasca Operasi yang Dirawat di PICU RSUD Arifin Achmad

Tabel 1. Karakteristik Anak Pasca Operasi (n=136)

Variabel	n	%
Usia		
<i>Infant</i> (1 bulan-2 tahun)	72	52,9
Anak-anak (2 tahun-12 tahun)	40	29,4
Remaja (12 tahun-18 tahun)	24	17,6
Jenis Kelamin		
Laki-laki	86	63,2
Perempuan	50	36,8

Tabel 1 menunjukkan golongan usia anak pasca operasi terbanyak adalah *infant* dengan jumlah 72 orang (52,9%) dan jenis kelamin didominasi oleh laki-laki yang berjumlah 86 anak (63,2%).

Kadar Elektrolit Anak Pra Operasi yang Dirawat di PICU RSUD Arifin Achmad

Tabel 2. Kadar Elektrolit Anak Pra Operasi (n=136)

Variabel	n	%
Natrium		
135-145 mmol/L (Normonatremia)	120	88,2
>145 mmol/L (Hipernatremia)	6	4,4
<135 mmol/L (Hiponatremia)	10	7,4
Kalium		
3,5-5,5 mmol/L (Normokalemia)	112	82,4
>5,5 mmol/L (Hiperkalemia)	15	11
<3,5 mmol/L (Hipokalemia)	9	6,6
Kalsium		
0,90-1,08 mmol/L (Normokalsemia)	113	83,1
>1,08 mmol/L (Hiperkalsemia)	10	7,4
<0,90 mmol/L (Hipokalsemia)	13	9,6
Klorida		
97-107 mmol/L (Normoklorinemia)	120	88,2
>107 mmol/L (Hiperklorinemia)	13	9,6
<97 mmol/L (Hipoklorinemia)	3	2,2

Tabel 2. menunjukkan mayoritas pasien anak memiliki kadar elektrolit pra operasi yang normal yaitu natrium 135-145 mmol/L dengan jumlah 120 anak (88,2%), kalium 3,5-5,5 mmol/L yang

berjumlah 112 anak (82,4%), kalsium 0,90-1,08 mmol/L sebanyak 113 anak (83,1%), dan klorida 97-107 mmol/L berjumlah 120 anak (88,2%).

Kadar Elektrolit Anak Pasca Operasi yang Dirawat di PICU RSUD Arifin Achmad

Tabel 3. Kadar Elektrolit Anak Pasca Operasi (n=136)

Variabel	n	%
Natrium		
135-145 mmol/L (Normonatremia)	108	79,4
>145 mmol/L (Hipernatremia)	11	8,1
<135 mmol/L (Hiponatremia)	17	12,5
Kalium		
3,5-5,5 mmol/L (Normokalemia)	99	72,8
>5,5 mmol/L (Hiperkalemia)	6	4,4
<3,5 mmol/L (Hipokalemia)	31	22,8
Kalsium		
0,90-1,08 mmol/L (Normokalsemia)	92	67,6
>1,08 mmol/L (Hiperkalsemia)	20	14,7
<0,90 mmol/L (Hipokalsemia)	24	17,6
Klorida		
97-107 mmol/L (Normoklorinemia)	37	27,2
>107 mmol/L (Hiperklorinemia)	97	71,3
<97 mmol/L (Hipoklorinemia)	2	1,5

Tabel 3. menunjukkan kadar elektrolit pada pasien anak pasca operasi terbanyak normal kecuali pada elektrolit klorida. Kadar elektrolit natrium 135-145 mmol/L memiliki jumlah 108 anak

(79,4%), kalium 3,5-5,5 mmol/L berjumlah 99 anak (72,8%), kalsium 0,90-1,08 mmol/L dengan total 92 anak (67,6%), dan klorida >107 mmol/L yang berjumlah 97 anak (71,3%).

Jumlah Operasi Berdasarkan Lokasi Operasi Pada Anak Pasca Operasi yang Dirawat di PICU RSUD Arifin Achmad

Tabel 4. Jumlah Operasi Berdasarkan Lokasi Operasi Pada Anak Pasca Operasi (n=136)

Variabel	n	%
Kepala	25	18,4
Leher	11	8,1
Dada	8	5,9
Perut	92	67,6

Tabel 4 menunjukkan mayoritas operasi pada anak yang dirawat di PICU dilakukan pada bagian perut dengan jumlah 92 anak (67,6%).

Jenis Cairan Pada Anak Pasca Operasi yang Dirawat di PICU RSUD Arifin Achmad

Tabel 5. Jenis Cairan Pada Anak Pasca Operasi (n=136)

Variabel	n	%
Kristaloid	72	52,9
Koloid	25	18,4
Kristaloid dan Darah	39	28,7

Tabel 5 menunjukkan jenis cairan yang diberikan pada anak pasca operasi didominasi oleh jenis cairan kristaloid dengan jumlah 72 anak (52,9%).

PEMBAHASAN

Sebelum dilakukannya operasi, penting untuk menstabilkan kadar elektrolit karena dapat mencegah terjadinya komplikasi. Komplikasi yang dimaksud seperti aritmia jantung, kelemahan otot dan gangguan fungsi saraf yang dapat terjadi intra dan pasca operasi. Homeostasis, seperti elektrolit natrium, kalium, kalsium dan magnesium penting dalam keseimbangan cairan, kontraksi otot dan transmisi saraf, maka jika ada gangguan akan dapat mengakibatkan gangguan perfusi dan metabolisme jaringan selama operasi. Stabilisasi elektrolit ini dapat berperan dalam fase pemulihan yang dapat mengurangi terjadinya komplikasi.^{12,13}

Hasil penelitian pada pasien anak pasca operasi yang dirawat di PICU RSUD Arifin Achmad jenis kelamin terbanyak adalah laki-laki dengan jumlah 86 anak (63,2%), sedangkan jumlah pasien perempuan sebanyak 50 anak (36,8%) dengan diagnosis terbanyak yang ditemukan pada pasien anak laki-laki adalah *hirschsprung disease*. Penelitian ini sesuai dengan yang dilakukan oleh Puspita dan kawan-kawan RS Cipto Mangunkusumo Jakarta dimana ditemukan jenis kelamin laki laki dengan jumlah yang lebih banyak daripada perempuan, yaitu sebanyak 37 anak (60,7%) sedangkan jenis kelamin perempuan berjumlah 24 anak (39,3%).¹⁴ Penelitian ini juga sejalan dengan yang dilakukan oleh Levi dan kawan-kawan di *Starship Children's Hospital New Zealand* didapatkan jumlah jenis kelamin laki-laki lebih banyak dari perempuan, yaitu sebanyak 67 anak (65%) sedangkan jenis kelamin perempuan sebanyak 36 anak (35%).¹⁵ Jenis kelamin laki-laki lebih sering ditemukan kasus *hirschsprung disease* jika dibandingkan dengan perempuan yang memiliki perbandingan 4:1 dan tatalaksananya adalah tindakan operasi yaitu salah satunya *pull-through surgery*.¹⁶

Kadar elektrolit pra operasi pada anak yang dirawat di PICU RSUD Arifin Achmad terbanyak memiliki kadar elektrolit yang dalam batas nilai normal seperti natrium (135-145 mmol/L) memiliki jumlah sebanyak 120 anak (88,2%), kalium (3,5-

5,5 mmol/L) sebanyak 112 anak (82,4%), kalsium (0,90-1,08 mmol/L) sebanyak 113 anak (83,1%), dan klorida (97-107 mmol/L) sebanyak 120 anak (88,2%). Marwali dan kawan-kawan di *University Hospital of Munich* Jerman menyatakan pasien anak yang akan menjalani operasi harus dalam kondisi yang stabil.¹⁷ Kondisi yang stabil bisa memprediksi luaran dari operasi yang akan dilakukan.^{17,18} Pada penelitian ini pasien anak mayoritas tidak memiliki gangguan keseimbangan elektrolit dikarenakan sebagian besar operasi status tidak darurat sehingga dapat ditunda untuk dilakukan pengoptimalan kondisi elektrolit sebelum dilakukannya operasi.

Kadar natrium pada anak pasca operasi yang dirawat di PICU RSUD Arifin Achmad terbanyak memiliki kadar natrium 135-145 mmol/L dengan jumlah 108 anak (79,4%), kemudian kadar natrium <135 mmol/L sebanyak 17 orang (12,5%) dan >145 mmol/L 11 orang (8,1%). Penelitian yang dilakukan oleh Arifin dan kawan-kawan di RS Cipto Mangunkusumo Jakarta, yaitu memiliki kadar natrium <135 mmol/L (hiponatremia) pasca operasi sebanyak 43,07% hiponatremia 12 jam pasca operasi dan 26,26% hiponatremia 24 jam pasca operasi pada anak. Kejadian hiponatremia pasca operasi berhubungan dengan status kegawatdaruratan operasi, tindakan operasi, dan perdarahan intraoperatif.¹⁹ Penelitian ini juga berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Kronborg dan kawan-kawan yang mana *dysnatremia* sebanyak 60% dan 40%-50% memiliki kadar natrium normal (normonatremia) karena pemberian cairan dilihat dari volume dan kandungan dari cairan tersebut serta diuresis.²⁰ Kadar natrium pasca operasi anak berada pada rentang nilai normal yaitu 135-145 mmol/L dikarenakan tepatnya dalam pemberian jenis cairan dengan kandungan elektrolit yang dibutuhkan oleh anak seperti jenis cairan kristaloid. Jenis cairan kristaloid biasa digunakan untuk menjaga kadar natrium. Pemilihan jenis cairan yang mengandung elektrolit yang dibutuhkan oleh pasien anak pasca operasi harus sesuai dengan rekomendasi *evidence based* dimana komposisi natrium diberikan secara optimal melalui intravena dapat mencegah hiponatremia.^{21,22} Pada penelitian ini kadar natrium yang tidak normal seperti hiponatremia dan hipernatremia terjadi pada mayoritas pasien dengan status operasi darurat dan memiliki lama operasi dengan rentang 1-2 jam.

Kadar kalium pada anak pasca operasi yang dirawat di PICU RSUD Arifin Achmad terbanyak memiliki kadar kalium normal yaitu 3,5-5,5 mmol/L yang memiliki jumlah 99 anak (72,8%), kemudian kadar kalium <3,5 mmol/L dengan jumlah 31 anak (22,8%) dan >5,5 mmol/L 6 anak (4,4%). Penelitian yang dilakukan oleh Pettus dan kawan-kawan di *Primary Children's Hospital Utah* memiliki pasien anak pasca operasi yang memiliki kadar kalium terbanyak berada pada nilai normal yaitu sebanyak 46 anak (82,1%).²³ Kadar kalium pada anak pasca operasi yang berada pada nilai 3,5-5,5 mmol/L dapat disebabkan oleh pemberian jenis cairan yang mengandung elektrolit seperti kalium pada kasus anak yang menjalani operasi.^{22,23} Pada penelitian ini hipokalemia dan hiperkalemia dialami pada pasien yang menjalani operasi status tidak darurat dengan durasi operasi 1-3 jam.

Kadar kalsium pada anak pasca operasi yang dirawat di PICU RSUD Arifin Achmad terbanyak memiliki kadar kalsium yang berada pada rentang 0,90-1,08 mmol/L yang memiliki jumlah 92 anak (67,6%), kemudian kadar kalsium <0,90 mmol/L dengan jumlah 24 anak (17,6%) dan >1,08 20 anak (14,7%). Penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Zobel dan kawan-kawan *University of California San Francisco* pasien anak pasca operasi memiliki kadar kalsium yang berada dibawah batas nilai normal yaitu sebanyak 28 anak (41%).⁷ Nilai kadar kalsium pada anak pasca operasi yang berada pada rentang 0,90-1,08 mmol/L dapat disebabkan karena pemberian cairan pada pasien sudah tepat. Jenis cairan yang mengandung elektrolit seperti kalsium yaitu cairan kristaloid.^{21,22} Pada penelitian ini kadar kalsium yang tidak normal seperti hipokalsemia dan hiperkalsemia dialami pada pasien dengan penyakit yang mendasari cukup parah dan memiliki durasi operasi dengan rentang 1-7 jam.

Kadar klorida pada anak pasca operasi yang dirawat di PICU RSUD Arifin Achmad terbanyak memiliki kadar klorida pada nilai >107 mmol/L berjumlah 97 anak (71,3%) dengan pasien yang memiliki penyakit yang mendasari sedang dan rentang durasi operasi 1-2 jam. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Kimura dan kawan-kawan *Okayama University Hospital Japan*, pada penelitian tersebut memperlihatkan pasien anak pasca operasi yang kadar klorida berada diatas nilai normal (hiperklorinemia) yaitu berjumlah

463 anak (88,9%).⁸ Klorida merupakan anion yang berada di cairan ekstraselular. Kadar klorida yang berada diatas nilai normal (hiperklorinemia) sangat umum ditemukan pada anak pasca operasi, memiliki kemungkinan 88,9%.⁸ Kadar klorida >107 mmol/L dapat disebabkan karena pemberian cairan NaCl 0,9%.²²

Jumlah operasi yang disajikan berdasarkan lokasi operasi pada anak pasca operasi yang dirawat di PICU RSUD Arifin Achmad memiliki lokasi terbanyak pada bagian perut yaitu berjumlah 92 anak (67,6%) dengan diagnosis paling banyak ditemukan adalah *hirschsprung disease*, invaginasi dan ileus obstruktif. Penelitian ini sejalan dengan yang dilakukan oleh Arifin dan kawan-kawan di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta memperlihatkan lokasi operasi terbanyak dilakukan pada bagian hepar dan saluran pencernaan (38,46%).¹⁹ Miniharianti di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) DR. Hasan Sadikin Bandung mendapatkan lokasi operasi didominasi pada bagian perut (67,7%) dengan kasus malformasi anorektal, hirsprungs, penutupan colostomi dan hernia.²⁴ Salah satu masalah yang ada pada dinding abdomen adalah *umbilical hernia* yang memiliki kemungkinan 80% terjadi pada anak yang berusia 2 tahun.²⁵

Jenis cairan terbanyak yang diberikan pada anak pasca operasi yang dirawat di PICU RSUD Arifin Achmad adalah cairan kristaloid berjumlah 72 anak (52,9%). Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Puspita dan kawan-kawan di RS Cipto Mangunkusumo Jakarta, 77% menggunakan jenis cairan kristaloid selama operasi.¹⁴ Jenis cairan kristaloid sering digunakan karena jenis cairan tersebut tergolong cairan yang mudah untuk dicari, harga yang tidak terlalu mahal, dan tidak menimbulkan reaksi imun.²¹ Pemberian cairan intraoperasi mempunyai manfaat yaitu menjaga homeostasis dengan normovolemia, menjaga perfusi jaringan yang adekuat, metabolisme berlangsung dengan normal, kadar elektrolit yang normal, dan status asam-basa yang normal. Pemberian cairan pada anak intraoperasi berfungsi untuk memenuhi kebutuhan cairan dalam tubuh yang bisa disebabkan karena adanya defisit seperti puasa sebelum operasi, dan perdarahan.²⁶⁻²⁸ Kadar elektrolit yang menurun pada pasien pasca operasi mayor umum terjadi, hal ini dapat disebabkan beberapa hal, yaitu: adanya respon stress dan perubahan hormon, perpindahan

intraseluler, respon oleh ginjal, trauma pada jaringan dan respon metabolisme.²⁹

SIMPULAN

Usia pada anak pasca operasi yang dirawat di PICU RSUD Arifin Achmad terbanyak yaitu *infant* dan Jenis kelamin didominasi oleh laki-laki. Kadar elektrolit pra operasi pada anak yang dirawat di PICU RSUD Arifin Achmad memiliki kadar elektrolit adalah normonatremia, normokalemia, normokalsemia, dan normoklorinemia. Kadar elektrolit pada anak pasca operasi yang dirawat di PICU RSUD Arifin Achmad terbanyak pada normonatremia, normokalemia, normokalsemia, dan hiperklorinemia. Jumlah operasi berdasarkan lokasi operasi pada anak yang dirawat di PICU RSUD Arifin Achmad terbanyak pada bagian perut. Jenis cairan pada anak pasca operasi yang dirawat di PICU RSUD Arifin Achmad terbanyak adalah jenis cairan kristaloid.

DAFTAR PUSTAKA

1. Yaswir R, Ferawati I. Fisiologi dan gangguan keseimbangan natrium, kalium dan klorida serta pemeriksaan laboratorium. Jurnal Kesehatan Andalas. 2012;1(2).
2. Burtis CA, Bruns DE. Electrochemistry and chemical sensors electrolytes and blood gases. In: Tietz fundamentals of clinical chemistry and molecular diagnostics. 7th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders; 2014.
3. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BMD. Pathophysiology of body fluids and fluid therapy. In: Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 267–8.
4. Mangku G, Senapathi TGA. Tunjangan homeostasis perioperatif. In: Ilmu anestesia dan reanimasi. 1st ed. Jakarta Barat: Indeks; 2010. p. 272–98.
5. Octavia AC, Setyaningtyas A, Edwar PPM. Electrolytes profile of critically ill patients admitted to pediatric intensive care unit (PICU) Dr. Soetomo General Hospital. Indones J Anesthesiol Reanim. 2020;2(1).
6. Septhiandi N, Dewi R, Yanuarso PB, Ifran EKB, Amelia N, Hidayati EL. Insiden hiponatremia pasca operasi mayor pada anak di ruang rawat intensif. Sari Pediatr. 2016;17(5).
7. Zobel MJ, Long R, Gosnell J, Sosa JA, Padilla BE. Postoperative hypoparathyroidism after total thyroidectomy in children. J Surg Res. 2020;252(415).
8. Kimura S, Iwasaki T, Shimizu K, Kanazawa T, Kawase H, Shioji N, et al. Hyperchloremia is not an independent risk factor for postoperative acute kidney injury in pediatric cardiac patients. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2019;33(7).
9. Agustantina R. Profil analgetik pasca operasi pada pasien pediatri yang menjalani operasi elektif di RSUD Dr. Soetomo Adln - Perpust Univ Airlangga. 2016;
10. Eulmesekian PG, Pérez A, G. MP, Bohn D. Hospital-acquired hyponatremia in postoperative pediatric: prospective observational study. Pediatr Crit Care Med. 2010;
11. Haider M, Hameed A, Fatima S, Afroze M, Noor N, Arshad U. Frequency of electrolyte disorders and its effect on mortality among children admitted in Pediatric Intensive Care Unit. Jbumdc. 2020;10(02).
12. Eaddy N, Watene C. Perioperative management of fluids and electrolytes in children. BJA Educ. 2023;23.
13. J Wagner. The positives and negatives of preoperative electrolyte disturbances. Suppl South African J Anaesth Analg. 2021;27.
14. Puspita R, Pudjiadi A, Pusponegoro H, Pardede SPO, Karyanti MR, Roeslani RD. Profil Pemberian cairan perioperatif serta pengaruhnya terhadap keseimbangan asam basa, elektrolit, dan kadar glukosa darah. Sari Pediatri. 2016;17.
15. Levi E, Alvo A, Anderson BJ, Mahadevan M. Postoperative admission to paediatric intensive care after tonsillectomy. SAGE Open Med. 2020;8.
16. Wagner JP. Hirschsprung disease treatment & management: approach considerations, medical care, surgical care. Medscape.

17. Marwali EM, Heineking B, Haas NA. Pre and postoperative management of pediatric patients with congenital heart diseases. *Pediatr Neonatal Surg.* 2017;
18. Yarnell C, Team A. Common pediatric preoperative concerns : what a pediatrician / family practitioner needs.
19. Arifin A, Pudjiadi AH, Handryastuti S, Amir I, Ifran EB, Karyanti MR. Hiponatremia pada anak pasca tindakan operasi : etiologi dan faktor-faktor yang berhubungan. *Sari Pediatr.* 2017;19(2).
20. Kronborg JR, Lindhardt RB, Vejstrup N, Holst LM, Juul K, Smerup MH, et al. Postoperative dysnatremia in infants after open-heart surgery occurs frequently and is associated with prolonged intensive care length of stay. 2021;
21. Surakarta IPRD. Terapi cairan. bagian/smf ilmu anestesi dan terapi intensif Fak Kedokteran Universitas Udayana RSUP Sanglah. 2017;
22. Feld LG, Neuspiel DR, Foster BA, Leu MG, Garber MD, Austin K, et al. Clinical practice guideline : Maintenance intravenous fluids in children. *Am Acad Pediatr.* 2018;142.
23. Pettus JA, Andenoro J, Snow BW, DeVries C, Cartwright P. Serum potassium and creatinine changes following unstented bilateral ureteral reimplantation in children. *J Urol.* 2004;171.
24. Miniharianti M, Zaman B. Gambaran skala nyeri pada anak post operasi mayor usia 3-5 tahun dengan menggunakan skala nyeri FLACC. 2021;19(2):66–71.
25. Zachariou Z, editor. *Pediatric Surgery Digest.* Verlag Berlin Heidelberg: Springer; 2009.
26. Arya VK. Basics of fluid and blood transfusion therapy in paediatric surgical patients. *Indian J Anaesth.* 2012;56(5).
27. Mathew A, Rai E. Pediatric perioperative fluid management. *Saudi J Anaesth.* 2021;15(4).
28. Bhardwaj N. Perioperative fluid therapy and intraoperative blood loss in children. *Indian J Anaesth.* 2019;63(9).
29. Singh R, Shekhar S, Akhtar M, Shankar V. Serum electrolyte changes in major surgical trauma. *Int J Res Med Sci.* 2016;4.

Evaluasi Penggunaan Kuis Interaktif Sistem Reproduksi Terhadap Peningkatan Pengetahuan Mahasiswa Calon Peserta Ujian Kompetensi Mahasiswa Program Pendidikan Dokter (UKMPPD)

Winarto,^{1*} Firdaus², Elda Nazriati², Hanna Shafira Aditama³

ABSTRACT

Interactive quizzes are one of the most widely developed forms of e-learning in education. As interactive multimedia, interactive quizzes can impact the field of education. This study aims to determine the increase in student knowledge before and after using interactive quizzes as a learning medium and to identify the qualitative advantages and disadvantages of using interactive quizzes. This research is a mixed-method sequential explanatory study involving 20 student respondents at the comprehensive station for March 2022, using a total sampling technique. This study uses pre-test and post-test measurements to assess knowledge improvement and interviews to determine user acceptance. Measuring the mean value of the pre-test, 53.5, and the post-test value of 75.2, with the Wilcoxon test obtained a sig. (2-tailed) of 0.000. Qualitative assessment of system, usage, and interaction aspects shows that this interactive quiz is easy to use, interesting, interactive, and valuable as a learning medium. The conclusion indicates that interactive quizzes are accepted as an independent learning medium and can increase the knowledge of their users.

Keywords: evaluation, interactive quiz, knowledge improvement.

Sudah sejak lama, metode pembelajaran di pendidikan kedokteran telah mengalami perubahan dari *teacher-centered* menjadi *student-centered*. Pendidik terus berusaha menemukan dan mengembangkan alat belajar-mengajar yang interaktif dan inovatif.¹ Penggunaan teknologi multimedia sebagai media ajar dalam proses pembelajaran memiliki keunggulan dalam meningkatkan keterlibatan mahasiswa secara aktif dalam proses belajar.²⁻⁵ Pemanfaatan aplikasi multimedia interaktif memungkinkan peserta didik untuk belajar dengan kecepatan dan kenyamanan mereka sendiri.⁶ Penggunaan multimedia interaktif atau *e-learning* dapat berupa e-modul interaktif, ebook interaktif, kuis interaktif, web based learning interaktif.² Kuis secara tradisional telah digunakan sebagai alat penilaian umpan balik, namun belakangan ini mulai diterapkan secara informal dalam kurikulum pendidikan kedokteran. Beberapa studi yang telah dilakukan tentang kuis sebagai alat

pengajaran dan pembelajaran menggambarkan penerimaan dan dampaknya bagi pemangku kepentingan.¹ Penelitian sebelumnya yang telah dipublikasikan, menunjukkan bahwa penerapan aplikasi “kuis” di semua jenjang pendidikan digunakan sebagai alat evaluasi kegiatan belajar mengajar. Penelitian tersebut mulai dari tingkat sekolah dasar hingga universitas yang melibatkan fakultas yang berbeda.^{7,8} Salah satu penelitian yang dilakukan Hidayati dkk, telah menggunakan aplikasi kuis sebagai alat evaluasi pada kegiatan pembelajaran kelompok kecil dalam program profesi kedokteran dan menunjukkan penggunaan quizzizz efektif dalam meningkatkan pengetahuan mahasiswa.⁹

METODE

Penelitian ini dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Riau pada bulan Maret - Agustus 2022. Sampel penelitian adalah mahasiswa calon peserta UKMPPD yang mengikuti stase komprehensif. Stase komprehensif merupakan stase untuk mahasiswa profesi kedokteran yang berisi pembelajaran materi klinik untuk persiapan ujian UKMPPD. Teknik pengambilan sampel

* Corresponding author : dr.winarto@lecturer.unri.ac.id

¹ KJF Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru Indonesia

² KJF Pendidikan Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru Indonesia

³ Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru Indonesia

adalah total sampling dan besar sampel 20 orang. Tahap awal penelitian dilakukan penyediaan instrumen penelitian. Instrumen tersebut : 1) Media kuis interaktif. Media kuis interaktif yang telah dikembangkan oleh peneliti berisi materi sistem reproduksi. Media kuis ini memberikan penjelasan terhadap pilihan responden, baik jawaban yang dipilih salah ataupun benar. 2) Materi sistem reproduksi berisi materi soal-soal kasus klinik. Soal yang dibuat terdiri soal-soal level kompetensi 1-4. Materi soal ini dilengkapi dengan uraian singkat untuk memberikan umpan balik terhadap pilihan jawaban responden. 3) Dua paket soal pre-post test sistem reproduksi. Kedua paket soal berbeda dan disusun berdasarkan daftar kompetensi dan daftar penyakit sistem reproduksi yang ada di SKDI 2012. Soal berasal dari bank soal di Unit Asesmen FK UNRI yang telah melalui review oleh dokter spesialis obstetri dan ginekologi FK UNRI. 4) Satu paket pertanyaan wawancara yang berisi pertanyaan kelebihan dan kekurangan penggunaan kuis

interaktif sistem reproduksi yaitu meliputi aspek sistem, penggunaan dan interaksi. Data perbedaan peningkatan pengetahuan mahasiswa sebelum dan sesudah menggunakan kuis interaktif sistem reproduksi dilakukan dengan menggunakan dua buah buku/paket soal melalui *pretest* dan *post-test*. Untuk mengukur perbedaan tingkat pengetahuan mahasiswa menggunakan *paired sample t test* jika data berdistribusi normal, dan jika data tidak berdistribusi normal menggunakan uji *wilcoxon*. Pelaksanaan wawancara dilakukan setelah responden melakukan *pre-test*, menggunakan kuis interaktif sebagai media belajar dan *post-test*.

HASIL

Perbedaan Hasil *Pre-Test* dan *Post-Test* pada Pembelajaran Stase Komprehensif

Hasil pengukuran tingkat pengetahuan sebelum dan sesudah menggunakan kuis interaktif sistem reproduksi adalah sebagai berikut:

Tabel 1. Nilai *pretest* dan *post-test*

	N	Rata-Rata	Standar Deviasi	Minimal	Maksimal
Nilai Pretest	20	53,5	6,41	36	62
Nilai Post-Test	20	75,1	6,13	56	82

Tabel 1 menunjukkan nilai rerata *post-test* lebih tinggi dibandingkan *pretest*. Karena data terdistribusi tidak normal maka uji beda antara nilai *pre-test* dan *post-test* menggunakan uji *wilcoxon* menunjukkan sig. (2-tailed) sebesar 0,000 ($p < 0.05$). Dengan demikian dapat dikatakan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara peningkatan pengetahuan sebelum dan sesudah penggunaan kuis interaktif.

Wawancara yang dilakukan diperoleh data kualitatif terhadap penggunaan kuis interaktif sistem reproduksi yaitu meliputi aspek sistem, penggunaan dan interaksi.

Kelebihan kuis interaktif sistem reproduksi dari aspek sistem

a. Tampilan dan sistem kuis interaktif menarik dan simpel

“...tampilan kuis interaktif dan sistemnya

sudah bagus” (p4)

“...media nya ini udah bagus juga karena efek warnanya terang” (p7)

“...dari segi sistem, tampilan sudah cukup baik,” (p1)

“...sistemnya sudah bagus, terutama karena ini baru pertama kali” (p2) “...segi tampilanya udah bagus, udah baik” (p3)

b. Kuis interaktif mudah dalam untuk diakses

“...tidak ada kendala, semua lancar udah bagus kok” (p5) “...pengoperasian bisa dibilang mudah karena hanya mengandalkan jaringan internet untuk pengoperasiannya” (p8)

Kekurangan kuis interaktif sistem reproduksi dari aspek sistem

a. Tampilan dan sistem kuis interaktif kurang menarik

“...tampilan kurang menarik” (p6)

b. Tampilan dan sistem kuis interaktif memiliki kendala lambat dalam pengoperasian.

“...sedikit lambat setelah menekan tombol kuis” (p6)

c. Tampilan dan sistem kuis interaktif kurang baik ketika digunakan melalui telepon.

“...saat menggunakan hp tampilan kurang bagus, tapi pada saat menggunakan laptop bagus” (p1)

Kelebihan kuis interaktif sistem reproduksi dari aspek penggunaan.

a. Materi yang disajikan dalam kuis interaktif baik dan jelas

“...materi jelas dan lengkap, materi juga sesuai apa yang kami pelajari dari buku dan penyampaian dosen” (p10)

b. Kuis interaktif sistem reproduksi memfasilitasi belajar mandiri.

“...sangat sangat memfasilitasi. Juga simpel pembahasannya untuk UKMPPD berguna sih gak ribet” (p5)

“...membantu mengevaluasi belajar, dan menambah referensi untuk belajar” (p10)

Kekurangan kuis interaktif sistem reproduksi dari aspek penggunaan

Pembahasan yang disajikan dalam materi masih kurang

“...pembahasan ada yang masih kurang jelas, misal pada pembahasan yg untuk kuis kurang spesifik ditatalaksana” (p7)

Kelebihan kuis interaktif sistem reproduksi dari aspek interaksi.

a. Kuis interaktif mendorong untuk lebih mempersiapkan diri dalam UKMPPD.

“...mendorong peserta-peserta termasuk saya sendiri untuk mempersiapkan diri untuk menghadapi UKMPPD” (p1)

“...kuis interaktif mendorong untuk lebih mempersiapkan diri” (p3)

“...kuis interaktif mendorong untuk lebih mempersiapkan diri” (p2)

b. Kuis interaktif perlu dikembangkan sebagai media pembelajaran stase komprehensif

“.....Baik untuk dikembangkan kedepannya, terutama untuk memfasilitasi yang kurang mampu untuk ikut bimbel, dll” (p2)

“.....Perlu banget untuk dikembangkan apalagi untuk kompre kan karena kompre fokusnya ke UKMPPD kita mesti tau kompetensi kita apa aja yang harus kita lakukan.” (p3)

“.....lebih baik dikembangkan biar jadi media pembelajaran kedepannya” (p6)

PEMBAHASAN

“Kuis” sebagai sebuah kata muncul sekitar abad ke-17, sebagai bahasa sehari-hari mahasiswa, tanpa definisi yang tepat. Seiring waktu kuis mempunyai terminologi evaluasi atau seperti “tes” dan “penyelidikan.” Sekarang ini didefinisikan sebagai “ujian pengetahuan,” secara tradisional kuis telah dikaitkan sebagai ujian untuk tujuan penilaian dan umpan balik.¹⁰ Sampai saat ini kuis telah berkembang pemanfaatannya di sekolah, televisi dan media. Pemanfaatan kuis di bidang pendidikan kedokteran sangat banyak penelitiannya, bahkan dengan mesin pencari seperti “google search dan Pubmed” ditemukan ribuan literatur yang terpublikasi.^{1,10}

Penggunaan kuis interaktif pada penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan kuis interaktif sebagai media belajar pada mahasiswa stase komprehensif menunjukkan peningkatan nilai *post-test* dibanding nilai *pretest*. Penilaian mereka terhadap penggunaan kuis interaktif ini sangat mudah, lebih menarik dan memberikan manfaat dalam minat belajar. Hal ini menunjukkan kuis interaktif sistem reproduksi dapat meningkatkan pengetahuan pengguna dalam kegiatan belajar mandiri. Kuis interaktif dapat meningkatkan pemahaman¹¹ dan meningkatkan *critical thinking*.¹² Penelitian efektivitas kuis yang dilakukan pada mahasiswa klinik menunjukkan adanya peningkatan pengetahuan dengan nilai *post-test*

yang lebih tinggi dan mahasiswa mempunyai perhatian dan minat yang lebih tinggi dalam belajar serta menyukai model pembelajaran interaktif.¹¹ Peneliti lain juga menemukan bahwa kuis menjadi cara yang efektif, ramah, dan mode pembelajaran interaktif, memastikan persaingan yang sehat dan pembelajaran aktif bagi mahasiswa.^{13,14}

Multimedia interaktif memberikan beberapa manfaat bagi peserta didik. Multimedia memungkinkan mereka menggunakan konten informasi berupa audio, video, gambar dan animasi. Multimedia interaktif meningkatkan motivasi, mempercepat daya belajar pada peserta didik, memungkinkan transfer pengetahuan melalui retensi dan manipulatif pengalaman yang tidak tersedia di lingkungan kelas normal.¹⁵ Sebagian besar penelitian menemukan bahwa pembelajaran berbasis kuis lebih menarik, interaktif, dan meningkatkan partisipasi, rasa ingin tahu, dan keinginan untuk belajar. Format kuis dapat diubah untuk memenuhi spesifikasi tujuan berdasarkan target siswa dan tujuan yang ingin dicapai oleh guru. Pembelajaran berbasis kuis dapat lebih efektif dengan menjaganya tetap dinamis dan fleksibel, yang berarti format, konten, dan tingkat kesulitan harus disesuaikan dengan kebutuhan, kekuatan, dan kelemahan siswa.^{1, 16, 17}

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan kuis interaktif efektif dalam meningkatkan pengetahuan mahasiswa kedokteran pada sistem reproduksi. Temuan ini sejalan dengan berbagai studi sebelumnya yang menunjukkan efektivitas serupa pada sistem organ lainnya, seperti sistem gerak, anatomi radiologi, dan sistem saraf. Misalnya, Goyal *et al.* (2023) menemukan bahwa integrasi kuis interaktif selama kuliah meningkatkan pemahaman dan keterampilan berpikir kritis mahasiswa. Dengan demikian, efektivitas kuis interaktif tidak terbatas pada satu sistem organ tertentu, melainkan dapat diterapkan secara luas dalam pembelajaran kedokteran, meskipun efektivitasnya tetap dapat dipengaruhi oleh kompleksitas materi, desain kuis, dan karakteristik peserta didik.¹⁸

SIMPULAN

Penggunaan kuis interaktif sistem reproduksi sebagai media pembelajaran pada stase komprehensif meningkatkan peningkatan pengetahuan mahasiswa. Penilaian secara kualitatif menunjukkan bahwa kuis interaktif mudah digunakan, sangat interaktif, dapat memfasilitasi dan mendorong mahasiswa belajar mandiri.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Riau yang telah mendanai penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dengri C, Gill A, Chopra J, Dengri C, Koritala T, Khedr A, Korsapati AR, Adhikari R, Jain S, Zec S, Chand M, Kashyap R, Pattan V, Khan SA, Jain NK. A review of the quiz, as a new dimension in medical education. *Cureus*.2021. 13(10): e18854. DOI 10.7759/cureus.18854
2. Choules AP. The use of elearning in medical education: a review of the current situation. *Postgrad Med J*.2007; 83(978): 212–6.
3. Longmuir KJ. Interactive computer-assisted instruction in acid-base physiology for mobile computer platforms. *Adv Physiol Educ*. 2014. 38:34–41.
4. Duncan SF, Hendawi TK, Sperling J, Kakinoki R, Hartsock L. Iphone and ipad use in orthopedic surgery. *Ochsner J*.2015. 15(1):52–7
5. Hardyman W, Bullock A, Brown A, Carter-Ingram S, Stacey M. Mobile technology supporting trainee doctors' workplace learning and patient care: an evaluation. *BMC Med Educ*. 2013. 13:6. doi:[10.1186/1472-6920-13-6](https://doi.org/10.1186/1472-6920-13-6)
6. Hsiao, CC., Tiao, MM. & Chen, CC. Using interactive multimedia e-books for learning blood cell morphology in pediatric hematology. *BMC Med Educ*. 2016. 16 : 290.. <https://doi.org/10.1186/s12909-016-0816-9>
7. Agustina L, Rusmana IM. Pembelajaran matematika menyenangkan dengan aplikasi kuis online quizizz. *Pros Semin Nas Mat Dan*

- Pendidik Mat Sosiomadika [Internet]. 2019;1–7. Available in: <http://Journal.Unsika.Ac.Id/Index.Php/Sesiomadika>.
8. Pahamzah J, Syafrizal S. Quizizz as a students' reading comprehension learning media: a case study at the eleventh grade of Dwi Putra Bangsa Vocational School in Cimanggu. *Int J English Lang Linguist Res*. 2020. 8(5):27–33.
 9. Hidayati PH, Natasha R, Latief S, Nasruddin MA, Wahid S. Implementation of quizziz as a pretest and post-test to evaluate the effectiveness of small group learning. *Advances in Social Science, Education and Humanities Research*. 2021. Available in : <https://www.atlantis-press.com/proceedings/icme-21/125961332> pada tanggal 07/11/2022
 10. Merriam Webster: The questionable origin of 'quiz'. Di akses pada 07 November, 2022: <https://www.merriam-webster.com/words-at-play/word-history-of-quiz>.
 11. Khan S, Maheshwari S, Ghani S, Hakim S, Gaur A. Quizzing as an innovative teaching-learning technique for undergraduate dental students. *IP Ind J Orth Dent Res*. 2017. 3(4); 235-237.
 12. Diana N, Latifah S, Yuberti, Komikesari H, Rohman MH, Tiyan, Lady. Developing an e-learning-based critical-thinking assessment as a physics learning evaluation media with Kahoot! interactive quiz. *IOP Conf Ser Earth Environ Sci*. 2021;1796(1).
 13. Talsania N, Barot D, Chaudhari A, Patel S. Quiz versus didactic lecture on undergraduate students of BJ Medical College, Ahmedabad: a cross-sectional, comparative, and interventional study. *International Journal of Scientific Study*. 2015, 3 (7):86-91. 10.17354/ijss/2015/453.
 14. Devi K. Quiz as an innovative approach in teaching community medicine to medical students. *National Journal Community Medicine*. 2014. 5(2) :182-185.
 15. Aldrich, C. Learning by doing: A comprehensive guide to simulations, computer games, and pedagogy in e-learning and other educational experiences. 2005. San Francisco, CA: Pfeiffer, A Wiley Imprint.
 16. Khamparia A, Pandey B. Impact of interactive multimedia in e-learning technologies: Role of multimedia in e-learning. 2017. Available in : https://www.researchgate.net/publication/314230554_Impact_of_Interactive_Multimedia_in_E-Learning_Technologies pada tanggal 07/11/2022.
 17. Dengri C, Aggarwal Y, Moond V, Khan AM. Volunteering to organize quiz events: what motivates medical students?. *Educ Health*. 2020. 33:81-2. 10.4103/efh.EfH_77_20.
 18. Goyal M, Agarwal M, Goel A. Interactive learning: Online audience response system and multiple choice questions improve student participation in lectures. *Cureus*. 2023 Jul 27;15(7):e42527. doi: 10.7759/cureus.42527

Pengaruh Pemberian Esomeprazole Terhadap Ekspresi Imunohistokimia Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase (sFlt-1) Dan Soluble Endoglin (Seng) Pada Tikus Dengan Model Preeklamsia

Sofyan Andri^{1,2,*}, Dudy Aldiansyah¹, Sarah Dina¹, Johny Marpaung¹, Ichwanul Adenin¹, Dwi Faradina¹

ABSTRACT

Preeclampsia is a systemic disorder affecting approximately 3–8% of pregnant women, occurring during or after pregnancy. The exact cause and underlying mechanisms of this condition remain unclear. It is believed that the anti-angiogenic molecules soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and soluble endoglin (sEng), which are excessively produced by the placenta in preeclampsia, play a significant role in endothelial dysfunction. Recent studies suggest that esomeprazole, a proton pump inhibitor, is generally well tolerated in preeclamptic patients. This study aimed to evaluate the effect of esomeprazole administration on the reduction of sFlt-1 and sEng expression in a preeclampsia-induced rat model using an analytical approach with a quasi-experimental design. The research was conducted at two laboratories within the Faculty of Medicine and the Faculty of Mathematics and Natural Sciences at Universitas Sumatera Utara: the Anatomical Pathology Laboratory and the Biology Laboratory. The study subjects consisted of 30 healthy and active female laboratory rats (*Rattus norvegicus*), aged 10 weeks, modeled to resemble preeclamptic conditions. The study was carried out in May 2021. After the intervention, significant differences were observed between the intervention and control groups in systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and mean arterial pressure (MAP) ($p = 0.001$; $p = 0.014$; $p = 0.001$). Additionally, the proportion of proteinuria was lower in the intervention group than in the control group. The mean expression levels of sFlt-1 and sEng also showed statistically significant differences between the intervention and control groups ($p = 0.002$; $p = 0.001$). The findings indicate statistically significant changes in MAP, systolic and diastolic blood pressure, and proteinuria across all groups following the intervention. A comparison of sFlt-1 and sEng expression levels among the negative control, positive control, and intervention groups revealed statistically significant differences. Esomeprazole administration at a dosage of 4.68 mg/kgBW/day significantly reduced sFlt-1 expression, demonstrating the therapeutic potential of esomeprazole in suppressing anti-angiogenic factors in preeclampsia.

Keywords: Esomeprazole, preeclampsia, sEng, sFlt-1

World Health Organization (WHO) mendefinisikan kematian ibu sebagai kematian pada masa kehamilan, atau dalam periode 42 hari setelah berakhirnya kehamilan, yang disebabkan oleh kondisi yang terkait dengan kehamilan atau diperberat oleh kehamilan, tetapi bukan disebabkan oleh kecelakaan/cedera. Angka kematian ibu merupakan salah satu hal yang menjadi sorotan dunia dan dimasukkan sebagai salah satu dari delapan tujuan *Millenium Development Goal (MDGs)* yang harus dicapai pada tahun 2015. Program tersebut menargetkan angka kematian ibu menjadi 110 per

100.000 kelahiran hidup dari angka 334 pada tahun 1997 dan 307 pada tahun 2002.^{1,2}

Menurut Renstra Kemenkes RI, penyebab utama kematian ibu yaitu perdarahan dan hipertensi. (3) Penyebab kematian ibu langsung atau penyebab utama adalah perdarahan (28%), preeklamsia dan eklamsia (13%), aborsi yang tidak aman (11%), serta sepsis (10%). Preeklamsia dan eklamsia merupakan salah satu penyumbang terbesar kepada mortalitas dan morbiditas ibu dan janin. Dari kedua penyebab tersebut, hipertensi menempati tempat kedua setelah perdarahan.^{4,5}

Penyakit sistemik yang dikenal sebagai preeklamsia dapat berkembang selama atau setelah kehamilan. Penyakit ini merupakan penyebab utama kematian ibu, yang memengaruhi 3-8% kehamilan. Adanya hipertensi spesifik kehamilan di samping

* Corresponding author: sofyan.andri@lecturer.unri.ac.id

¹ Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, RSUP H Adam Malik Medan, Sumatera Utara, Indonesia

² Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia

kelainan sistem organ lainnya pada usia kehamilan lebih dari 20 minggu merupakan kriteria diagnostik untuk preeklamsia. Gejala klasik preeklamsia meliputi tekanan darah tinggi dan protein dalam urin, yang berkembang selama kehamilan.^{6,7}

Angka kematian ibu akibat hipertensi termasuk preeklamsia di Indonesia mengalami peningkatan setiap tahunnya, mulai dari tahun 2010 hingga 2013. Direktorat Kesehatan mencatat angka kejadian sebesar 21,5 pada tahun 2010 sebanyak 24,7 pada tahun 2011, 26,9 pada tahun 2012 dan 27,1 pada tahun 2013. Untuk daerah Pulau Sumatera, berdasarkan studi yang dilakukan oleh Nursal dkk. di RSUP Dr. M. Jamil Padang, didapatkan angka kejadian preeklamsia pada tahun 2014 sebesar 2-14%.⁸

Di kota Medan dilaporkan insiden preeklamsia berat di RSUD dr. Pringadi dan RSUP H. Adam Malik pada tahun 2000 – 2003 sebesar 5,94%. Pada tahun 2005 – 2006, dilaporkan kembali terdapat 30 kasus preeklamsia di RSUP H Adam Malik Medan.⁹ Selain itu, dilaporkan angka kematian ibu penderita preeklamsia di RSUD dr. Pringadi pada tahun 2007 – 2008 adalah 3,45% dan sebesar 4,65% pada tahun 2009 – 2010.¹⁰ Etiologi dan patogenesis preeklamsia masih belum diketahui secara jelas, secara umum, sindroma muncul karena faktor-faktor genetika yang multipel, lingkungan dan interaksi antara ibu dan janin.⁵ Dipercayai bahwa molekul antiangiogenik tirosin kinase-1 mirip fms yang larut (sFlt-1) dan endoglin yang larut (sENG), yang banyak diproduksi dari plasenta pada preeklamsia, berkontribusi secara signifikan terhadap disfungsi endotel.^{11,12}

Esomeprazole merupakan golongan *Proton Pump Inhibitor* (PPI) yang saat ini banyak digunakan pada pengobatan reflux asam lambung pada kehamilan. Sebuah studi observasional menunjukkan pemberian PPI pada trimester I, II dan III tidak berdampak teratogenik pada kehamilan.¹¹ Sebuah uji praklinis oleh Cluver dkk, mengidentifikasi bahwa esomeprazole merupakan kandidat terapi preeklamsia yang menjanjikan. Sebuah uji klinis lain pada hewan coba menunjukkan terdapat usia kehamilan yang lebih lama pada tikus yang diberikan esomeprazole dibandingkan dengan kelompok kontrol preeklamsia.¹¹ Penelitian oleh Cluver dkk tahun 2017 melakukan eksperimen pada tikus yaitu yang telah diperlakukan mengalami preeklamsia,

kemudian diberikan 150 µg esomeprazole (yang kira-kira setara dengan dosis 30 mg pada manusia) dan sepenuhnya menghentikan peningkatan tekanan darah ini. PPI dapat meningkatkan regulasi *Heme Oxygenase-1* (HO-1) dan dapat menurunkan sekresi sFlt-1 dan sEng. Pada kondisi preeklamsia, plasenta mensekresikan sFlt-1 dan sEng ke sirkulasi maternal. Hal ini dianggap sebagai faktor meluasnya disfungsi endotel dan cedera organ yang dapat dilihat secara klinis. Meskipun saat ini preeklamsia juga dikaitkan dengan stress oksidatif plasenta dan sistemik. PPI juga dapat menurunkan ekspresi *Endothelial Nitric Oxide Synthase* (eNOS) dan Phospho- *Endothelial Nitric Oxide Synthase* (p-eNOS/eNOS aktif) dan menurunkan pelepasan *Nitric Oxide* dari vena, dan hasil eksperimen menunjukkan omeprazole menghambat reaktivitas vaskular.¹¹⁻¹³

Jika dapat ditemukan suatu terapi farmakologis yang terjangkau dan aman digunakan pada preeklamsia, klinisi dapat dengan aman menunda kelahiran untuk mendapatkan luaran janin yang lebih baik. Hal ini dapat menyelamatkan banyak bayi dan mengurangi beban rumah sakit akibat prematuritas iatrogenik. Perawatan seperti ini yang diharapkan dapat tercapai sehingga selaras dengan tujuan *Millenium Development Goals* (MDGs) khususnya menurunkan angka kematian bayi dan meningkatkan kesehatan maternal.

METODE

Tikus laboratorium betina (*Rattus Norvegicus*) yang diberi madu dengan konsentrasi berbeda menjadi subjek penelitian analitis ini, yang menggunakan rancangan kuasi-eksperimental. Dengan membandingkan kelompok eksperimen dan kontrol, peneliti dapat mengetahui bagaimana intervensi memengaruhi kelompok eksperimen. Dengan memanfaatkan *Posttest Only Control Group Design* saja, semua sampel diobati pada waktu yang sama sementara peneliti memantau kemajuan mereka.

Penelitian dilangsungkan pada Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) USU, mulai proses aklimatisasi, pemberian perlakuan dan pengambilan sampel hewan coba. Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran (FK) USU untuk pemeriksaan ekspresi sFlt-1 dan sEng dengan menggunakan

metode Immunohistokimia (IHK). Sekelompok tikus laboratorium betina yang sehat dan aktif (*Rattus Norvegicus*) digunakan sebagai subjek percobaan dalam penelitian ini. Tikus tersebut berusia 10 minggu. Spesies tikus *Rattus Norvegicus* dipilih karena kemampuannya beradaptasi dengan habitat alamnya dan hubungan genetiknya yang dekat dengan manusia.

Sesuai dengan prinsip 3R (Reduction, Replacement, Refinement) dan prinsip 5F (*Freedom of Hunger and Thirst, Freedom from Discomfort, Freedom from Pain, Injury or Disease, Freedom to Express Normal Behavior, Freedom from Fear and Distress*), studi ini dilaksanakan setara dengan protokol perawatan hewan yang sesuai. Jika subjek penelitian jatuh sakit atau meninggal, mereka dapat menjalani penghentian pengujian berdasarkan kriteria yang ditetapkan. Untuk setiap kelompok, kami mengantisipasi minimal lima tikus hamil untuk mengisi sampel. Guna mengantisipasi terjadinya drop out maka ditambahkan 20% pada hasil perhitungan sehingga pada penelitian ini akan butuh 6 ekor untuk setiap kelompok sehingga jumlah sampel yang dibutuhkan adalah 30 ekor.

Prosedur pengambilan sampel melibatkan induksi kehamilan pada lima kelompok tikus yang berbeda. Pada kelompok 1, tikus kontrol negatif (normal) tidak mendapatkan perlakuan apa pun dan dibiarkan makan dan minum sepuasnya di kandangnya. Kelompok 2, yang berfungsi sebagai kontrol positif, terdiri dari tikus model preeklamsia yang diberi LPS melalui suntikan ekor pada hari ketujuh dengan dosis 0,5 µg/kgBB, setelah diencerkan dalam 2 ml larutan garam. Kelompok 3, kelompok intervensi I, kelompok tikus model preeklamsia melalui injeksi LPS dengan dosis 0,5 µg/kgBB pada hari ke-7, diencerkan dalam 2 ml larutan salin dan disuntikkan melalui ekor tikus dan diberikan Esomeprazole dengan dosis 2,34

mg/kgBB/hari peroral (1/4 dosis lethal) mulai hari ke-9 hingga hari ke-17 kehamilan. Kelompok 4, kelompok intervensi II, Kelompok tikus model preeklamsia melalui injeksi LPS dengan dosis 0,5 µg/kgBB pada hari ke-7, diencerkan dalam 2 ml larutan salin dan disuntikkan melalui ekor tikus dan diberikan esomeprazole dengan dosis 4,68 mg/kgBB/hari peroral (1/2 dosis lethal) mulai hari ke-9 hingga hari ke-17 kehamilan. Kelompok 5, kelompok intervensi III, Kelompok tikus model preeklamsia melalui injeksi LPS dengan dosis 0,5 µg/kgBB pada hari ke-7, diencerkan dalam 2 ml larutan salin dan disuntikkan melalui ekor tikus dan diberikan Esomeprazole dengan dosis 7,02 mg/kgBB/hari peroral (3/4 dosis lethal) mulai hari ke-9 hingga hari ke-17 kehamilan.

Berdasarkan penelitian pada manusia esomeprazole memiliki lethal dose 520mg/kgBB, kemudian dilakukan konversi dosis ke tikus dengan berat badan 200gr yaitu 9,36mg/kgBB. Berdasarkan konversi lethal dose tersebut, peneliti membagi menjadi tiga kelompok perlakuan, 1/4 dosis lethal (2,34mg/kgBB), ½ dosis lethal (4,68mg/kgBB) dan ¾ dosis lethal (7,02 mg/kgBB). Variabel terikat pada penelitian ini adalah ekspresi kadar sFlt-1 dan sEng melalui metode imunohistokimia (IHK). Tikus yang dimanfaatkan pada studi ini ialah tikus laboratorium betina (*Rattus norvegicus*), dan faktor-faktor yang dikontrol adalah usia mereka, waktu mereka diberi makan dan minum, kebersihan kandang mereka, jenis makanan dan minuman yang diberikan kepada mereka, dan kesehatan umum mereka.

HASIL

Pada penilaian awal sebelum intervensi, tekanan darah sistolik, diastolik dan MAP untuk ke lima kelompok diukur dan didata di tabel berikut.

Tabel 1. Tekanan Darah Sebelum Dilakukan Intervensi

Variabel (Sebelum Intervensi)	Kelompok				
	Kontrol Negatif	Kontrol Positif	Intervensi I	Intervensi 2	Intervensi 3
Sistole (mmHg)	109 (103-110) ^b	138 (129-140) ^b	125,33±4,58 ^a	126,1±2,48 ^a	120,5±3,27 ^a
Diastole (mmHg)	76,3 ±15,81 ^a	111,3±13,5 ^a	86,5±2,07 ^a	85±5,65 ^a	86(86-89) ^b
MAP (mmHg)	86,61±10,1 ^a	119.94±10,29 ^a	99,44±0,93 ^a	97,39±4,25 ^a	97,5(97-101,3) ^b

^a Data disajikan dalam bentuk ± SD

^b Data disajikan dalam bentuk median (min-max)

Pada penilaian akhir setelah intervensi pada kelima kelompok tertera pada tabel di bawah. Perbedaan ini dijumpai perbedaan yang signifikan ($p < 0,001$).

Tabel 2. Rerata Tekanan Darah, MAP Pada Kelima Kelompok Setelah Intervensi

Variabel (Setelah Intervensi)	Kelompok					P value ^c
	Kontrol Negatif	Kontrol Positif	Intervensi 1	Intervensi 2	Intervensi 3	
Sistole (mmHg)	99±7,61 ^a	146,5±19,64 ^a	102(94-110) ^b	89,5±6,34 ^a	101,1±10,8 ^a	<0,001
Diastole (mmHg)	78,83 ±9,08 ^a	117(86-120) ^b	76,5±4,92 ^a	74,3±11,46 ^a	80,66±8,84 ^a	0,014
MAP (mmHg)	85,55±7,23 ^a	123,27±12,98 ^a	84,94±4,01 ^a	79,38±9,31 ^a	87,16±8,68 ^a	<0,001

^aData disajikan dalam bentuk mean ± SD

^bData disajikan dalam bentuk median (min-max)

^cUji Kruskal Wallis

Tabel 3. Distribusi Proteinuria Pada Kelima Kelompok Sebelum dan Setelah Intervensi

Protein- uria	Sebelum Intervensi					Setelah Intervensi				
	Kontrol -	Kontrol +	Intervensi 1	Intervensi 2	Intervensi 3	Kontrol -	Kontrol +	Intervensi 1	Intervensi 2	Intervensi 3
Negatif	6 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)	0 (0%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)
Positif 1	0 (0%)	2 (33,3%)	4 (66,7%)	6 (100%)	5 (83,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Positif 2	0 (0%)	4 (66,7%)	2 (33,3%)	0 (0%)	1 (16,7%)	0 (0%)	5 (83,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Positif 3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (16,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Pada tabel 3 menunjukkan perbandingan proteinuria pada kelima kelompok penelitian dimana terdapat perbedaan yang signifikan antara sebelum dilakukan intervensi dan setelah dilakukan intervensi. Berikut dijabarkan nilai sEng dan sFlt-1 pada kelompok kontrol negatif, kontrol positif, intervensi-1, intervensi 2 dan intervensi 3.

Tabel 4. Rerata Nilai sEng & sFlt-1 Pada Kelompok Kontrol Negatif, Kontrol Positif, Intervensi-1, Intervensi-2, Dan Intervensi-3

Ekspresi IHK	Kelompok					p-Value
	Kontrol Negatif	Kontrol Positif	Intervensi-1	Intervensi-2	Intervensi-3	
sEng (mean±SD)	3,5±1,22	8,5±1,22	8,5±1,22	6,5±2,25	7,5±1,64	0,002
sFlt-1 (mean±SD)	2,83±1,83	7,5±1,64	7,5±1,64	4,5±1,64	6±0	0,001

Pada tabel 4 menunjukan perbedaan nilai sEng & sFlt-1 pada kelompok kontrol negatif, kontrol positif, intervensi-1, intervensi-2, dan intervensi-3. Ekspresi sEng dan sFlt-1 pada kontrol positif dan intervensi 1 lebih tinggi dari pada kelompok lainnya dengan rerata ekspresi secara berturut yaitu 8,5±1,22

dan 7,5±1,64. Pada kelompok kontrol negatif dijumpai rerata ekspresi sEng dan sFlt-1 yang paling rendah yaitu 3,5±1,22 dan 2,83±1,83, dengan nilai *p-value* pada sEng adalah $p=0,002$ dan nilai *p value* terhadap sFlt-1 $p = 0,001$.

Tabel 5. Perbandingan Skor Ekspresi sEng dan sFlt-1 Setelah Pemberian Esomeprazole Terhadap Kelompok Kontrol Negatif

Skor Ekspresi sEng	Kontrol Positif	Intervensi-1	Intervensi-2	Intervensi-3
Kontrol Negatif	0,002	0,002	0,041	0,004
Skor Ekspresi sFlt	Kontrol Positif	Intervensi-1	Intervensi-2	Intervensi-3
Kontrol Negatif	0,006	0,004	0,093	0,015

Tabel 5 menunjukkan perbandingan skor ekspresi sFlt-1 setelah pemberian Esomeprazole pada kelima kelompok penelitian, dimana dijumpai perbedaan ekspresi sEng yang signifikan pada kelompok kontrol negatif terhadap kelompok

lainnya dan kelompok kontrol positif terhadap kelompok intervensi-2. Namun, tidak dijumpai hasil yang signifikan antara kelompok kontrol positif terhadap kelompok intervensi-1 dan intervensi-3 dan juga antar kelompok intervensi.

Tabel 6. Perbandingan Skor Ekspresi sFLT-1 Setelah pemberian Esomeprazole Terhadap Kelompok Kontrol Positif

p-value	Intervensi-1	Intervensi-2	Intervensi-3
Kontrol Positif	1,000	0,026	0,18

PEMBAHASAN

Preeklamsia adalah salah satu komplikasi kehamilan yang paling serius. Pada preeklamsia terjadi peningkatan kadar *soluble-fms-like-tyrosine-kinase-1* (sFlt-1) dan *soluble-endoglin* (sEng) yang dilepaskan oleh plasenta ke sirkulasi maternal. Faktor antiangiogenik ini dapat menyebabkan disfungsi endotel, hipertensi, dan cedera multiorgan maternal. (14) sFlt-1 mengikat VEGF yang bersirkulasi, menyebabkan penurunan VEGF dan kemampuannya untuk menjaga homeostasis vaskular. sFlt-1 juga merangsang hipertensi dengan menghambat fosforilasi *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS). Serupa dengan sFlt-1, sEng juga menghambat sinyal reseptor endotelial dengan menghambat endoglin, dan menghambat kemampuannya berikatan dengan koreseptor untuk menjaga homeostasis pembuluh darah.¹⁵

Flt1 terlarut dan endoglin terlarut, yang disekresikan oleh plasenta, meningkat dalam sirkulasi ibu berminggu-minggu sebelum timbulnya preeklamsia. Faktor anti-angiogenik ini menghasilkan disfungsi endotel sistemik, mengakibatkan hipertensi, proteinuria, dan manifestasi sistemik lainnya dari preeklamsia. sFlt-1 hasil dari splicing alternatif Flt1, reseptor endotel untuk VEGF dan PlGF. sFlt-1 terdiri dari domain pengikat ligan

ekstraseluler Flt1, tetapi tidak memiliki domain pensinyalan transmembran dan intraseluler. Oleh karena itu, ia disekresikan ke dalam sirkulasi di mana ia mengikat dan memusuh VEGF dan PlGF. Literatur ekstensif tentang sFlt-1 pada preeklamsia, yang dibahas kemudian, mengasumsikan bentuk awalnya dijelaskan oleh Kendall dan Thomas berasal dari garis sel endotel. Namun, penelitian yang lebih baru telah mengidentifikasi bentuk sambungan sFlt-1 kedua yang diekspresikan dalam sitotrofoblas, yang berbeda dalam c-terminusnya dan juga tampaknya diatur ke atas pada preeklamsia. Signifikansi biologis yang berbeda pada varian sFlt-1 berkaitan dengan aktivitas anti-angiogenik dan perannya dalam patogenesis preeklamsia adalah subjek penelitian yang sedang berlangsung. Ekspresi plasenta dari sFlt-1 meningkat pada preeklamsia dan berhubungan dengan peningkatan yang nyata pada tingkat sFlt-1 sirkulasi ibu. Tingkat sirkulasi sFlt-1 dan PlGF berubah beberapa minggu sebelum timbulnya penyakit klinis dan berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit. Kadar sFlt-1 menjadi normal dalam beberapa hari setelah melahirkan, berteepatan dengan peningkatan proteinuria dan hipertensi. Efek in vitro sFlt-1 termasuk vasokonstriksi dan disfungsi endotel. Peningkatan kadar sFlt yang bersirkulasi pada tikus dan tikus hamil, baik dengan

infus langsung protein dengan menyuntikkan adenovirus yang mengekspresikan sFlt messenger RNA, menghasilkan sindrom yang menyerupai preeklamsia manusia, termasuk hipertensi, proteinuria, dan endoteliosis glomerulus. Model hewan dari preeklamsia berdasarkan penurunan tekanan perfusi uterus pada tikus dan primata ditandai dengan peningkatan sirkulasi dan sFlt-1 plasenta. Dengan demikian, ekspresi berlebih sFlt-1 adalah mekanisme kunci yang menghubungkan disfungsi plasenta dengan disfungsi endotel ibu.¹⁶

Endoglin terlarut (sEng) adalah biomarker anti-angiogenik lain yang diatur ke atas pada preeklamsia dalam pola yang mirip dengan sFlt-1. sEng adalah bentuk terpotong dari endoglin (CD105), reseptor permukaan sel untuk mengubah faktor pertumbuhan- β (TGF- β), yang mengikat dan melawan TGF- β . sEng memperkuat kerusakan pembuluh darah yang dimediasi oleh sFlt-1 pada tikus hamil, menginduksi sindrom mirip preeklamsia parah dengan ciri-ciri sindrom HELLP. Seperti halnya sFlt-1, sEng yang bersirkulasi meningkat beberapa minggu sebelum onset preeklamsia dan peningkatan kadar sEng diamati pada model tikus preeklamsia dengan penurunan tekanan perfusi uterus. Trofoblas plasenta yang dikultur dari wanita dengan preeklamsia menunjukkan peningkatan ekspresi sEng dan sFlt-1, baik pada kondisi normoksia maupun sebagai respons terhadap hipoksia, dibandingkan dengan trofoblas plasenta normal. Kesamaan dalam pola kehamilan dari sFlt-1 dan sEng yang bersirkulasi menunjukkan bahwa mereka mungkin diatur oleh jalur pensinyalan awal yang sama.¹⁶

Esomeprazole merupakan golongan inhibitor pompa proton (PPI) yang banyak diresepkan pada kehamilan untuk mengurangi gejala refluks gaster. PPI biasanya digunakan untuk manajemen dan pengobatan penyakit refluks gastroesofageal dan penyakit ulkus peptikum. *American Food and Drug Association* mengklasifikasikan PPI sebagai “kategori B”, termasuk didalamnya adalah esomeprazole, kecuali Omeprazole yang diklasifikasikan sebagai “kategori C”. PPI memiliki profil efek samping yang rendah. Efek samping terkait penggunaan PPI biasanya diakibatkan konsumsi jangka panjang, meliputi penyakit ginjal akut maupun kronis, hipomagnesemia, pneumonia komunitas, fraktur tulang, dan infeksi *Clostridium*

difficile. Golongan inhibitor pompa proton (PPI) secara umum aman bagi kehamilan. Pada studi laboratorium, Esomeprazole merupakan kandidat terapeutik untuk preeklamsia.¹⁷

Sudah banyak studi yang besar yang menunjukkan bahwa penggunaan PPI aman bagi kehamilan. Studi oleh Pasternak dan Hviid yang menilai paparan PPI pada trimester pertama dengan menilai 5082 kehamilan yang terpapar PPI dan 840968 yang tidak terpapar PPI, disimpulkan bahwa penggunaan PPI tidak meningkatkan risiko teratogenik. Hal ini juga didukung oleh studi oleh Matok dkk yang menilai 112022 kehamilan (1186 diantaranya terpapar PPI) mengkonfirmasi tidak adanya kecacatan kongenital, pertumbuhan janin terhambat, dan persalinan preterm serta skor APGAR yang rendah. Oleh karena itu, PPI aman digunakan pada kehamilan dan tidak menyebabkan efek teratogenik, risiko abortus, atau persalinan preterm.¹⁷

Dosis terapeutik adalah dosis yang diberikan dalam rentang tertentu dan dapat menyembuhkan penyakit berdasarkan rentang efektivitasnya. Dosis pemberian esomeprazole dapat diberikan dengan 40 mg, 2 kali sehari, maksimal 240 mg/hari. Pada studi hewan, dosis esomeprazole oral tunggal pada 510 mg/kg (sekitar 124 kali dosis manusia berdasarkan luas permukaan tubuh), mematikan bagi tikus. Tanda-tanda utama toksisitas akut adalah berkurangnya aktivitas motorik, perubahan frekuensi pernapasan, tremor, ataksia, dan kejang klonik intermiten.⁷

Penelitian yang dilakukan oleh Singh tahun 1986 dengan pada uji intervensi p- Aminodiphenylamine (p-ADPA) pada tikus albino. Studi toksisitas akut dan jangka pendek pada tikus albino tersebut telah dilakukan mengikuti penanda biokimia, hematologi dan histopatologi jaringan. Nilai LD50 akut p-ADPA adalah 0,847 g/kg berat badan yang memenuhi syarat untuk kategori beracun. Dalam studi jangka pendek, hewan diberi makan p-ADPA, dicampur dalam diet laboratorium rutin pada konsentrasi 0,0 (kontrol), 0,1, 0,25, 0,5 dan 0,75 dari dosis lethal, setiap hari selama 90 hari. Pemeriksaan hematologi menunjukkan kondisi anemia sedang dengan penurunan sel darah merah, peningkatan laju sedimentasi eritrosit dan penurunan volume sel yang menunjukkan anemia normokromik normositik

pada tingkat asupan p-ADPA 0,25% dan seterusnya. Ada peningkatan yang signifikan dalam aktivitas asam/basa fosfatase dan GOT/GPT dalam serum dengan deplesi simultan dari hati pada tingkat asupan p-ADPA 0,5 dan 0,75%, menunjukkan lesi biokimia hati. LDH testis dan hyaluronidase diturunkan pada tingkat 0,5 dan 0,75% yang menunjukkan penghentian sebagian spermatogenesis. Temuan ini didukung secara histopatologis. Berdasarkan penelitian ini, penelitian ini juga menetapkan dan membagi dosis intervensi dan efek paparan esomeprazole yang terbagi menjadi tiga dosis yaitu seperempat, setengah, dan tiga perempat dari dosis lethal. Meningkatnya pemahaman terhadap patogenesis preeklamsia belakangan ini menyebabkan peningkatan pencarian agen baru untuk pengobatan dan pencegahan preeklamsia, Salah satunya adalah pemberian esomeprazole.¹⁷

Pada preeklamsia, kelebihan sekresi sFlt-1 diperkirakan menyebabkan hipertensi, disfungsi endotel, dan cedera organ ibu berikutnya. Pemberian PPI (esomeprazole) ke sel-sel trofoblas primer secara dependen mengurangi sekresi sFlt-1 dan mengurangi ekspresi mRNA dari 2 varian sFlt-1 utama yang ada pada plasenta: sFlt-1 e15a dan sFlt-1 i13. PPI juga mengurangi sekresi sFlt-1 dari eksplan plasenta yang diperoleh dari kehamilan normal dan preeklamsia. PPI juga menurunkan sekresi protein sFlt-1 e15a dari eksplan plasenta preeklamsia.¹⁵

Endotel adalah sumber jaringan utama lainnya dari sFlt-1. Ketika diberikan ke HUVECs, dosis PPI secara bergantung mengurangi sekresi sFlt-1 tetapi tidak ekspresi mRNA, dari 2 varian sFlt-1, sFlt-1 e15a dan sFlt-1 i13. Ketika membandingkan 5 PPI, ditemukan esomeprazole dan rabeprazole adalah yang paling poten dalam mengurangi sekresi sFlt-1 dari HUVECs. PPI juga menurunkan sekresi sFlt-1 dari sel mikrovaskular uterus primer yang, tidak seperti HUVEC, merupakan campuran dari endotel vena dan arteri. Hipoksia plasenta meningkatkan sekresi sFlt-1, dan ada bukti bahwa pelepasannya dapat diatur oleh faktor-1 α yang diinduksi hipoksia. PPI secara nyata menurunkan ekspresi protein faktor-1 α yang diinduksi hipoksia, meningkatkan kemungkinan bahwa kemampuannya untuk menurunkan sekresi sFlt-1 dapat dimediasi melalui faktor-1 α yang diinduksi hipoksia.¹⁵

sEng adalah faktor antiangiogenik utama kedua yang dilepaskan secara berlebihan dari plasenta pada

preeklamsia dan mungkin berperan pada penyakit berat. PPI menurunkan sekresi sEng dari trofoblas primer, HUVECs, sel-sel mikrovaskuler rahim, dan eksplan plasenta dari kasus preeklamsia prematur. Menariknya, PPI juga menginduksi proangiogenik VEGF ekspresi mRNA pada trofoblas primer dan HUVECs, tetapi tidak meningkatkan regulasi faktor lainnya.¹⁵

Patofisiologi secara molekuler mungkin dapat menjelaskan bagaimana PPI dapat menghambat sekresi sFlt-1 dan sEng. Sebagai obat untuk reflus lambung, PPI secara khusus dirancang untuk menghambat H⁺/K⁺ ATPase V-ATPase (pompa proton di epitel lambung) untuk menurunkan keasaman lambung. Sebagai catatan, enzim V-ATPase juga ada di plasenta. Untuk memeriksa apakah pengurangan sekresi sFlt-1 dan sEng yang diamati dengan pengobatan PPI dimediasi melalui penghambatan V-ATPase, efek pemblokiran V-ATPase dengan memberikan bafilomycin, inhibitor V-ATPase yang kuat. Memang, dosis bafilomycin secara dependen menurunkan sekresi sFlt-1 oleh trofoblas manusia. Namun, bafilomycin tidak menurunkan tingkat intraseluler protein sFlt-1 atau ekspresi mRNA dari varian sFlt-1 (sFlt-1 i13 dan sFlt-1 e15a). Sebaliknya, dikonfirmasi esomeprazole (ditambahkan sebagai kontrol positif dalam percobaan yang sama) secara signifikan menurunkan ekspresi sFlt-1 dan mRNA dari 2 varian sFlt-1. Selanjutnya, bafilomycin tidak menurunkan sekresi sFlt-1 dari HUVECs, dan bahkan secara signifikan meningkatkan sekresi sEng dari HUVECs.¹⁵

Stres oksidatif yang berlebihan dan inflamasi kemungkinan akan memperburuk disfungsi plasenta dan endotel yang terjadi pada preeklamsia. Pemberian PPI ke sel trofoblas primer menginduksi translokasi nuclear dari faktor transkripsi, faktor nuclear (berasal dari eritroid 2) seperti 2 (Nrf2), ke nukleus. Salah satu target Nrf2 adalah HO-1, yang memiliki antioksidan dan aksi sitoprotektif. PPI secara potensial menginduksi ekspresi HO-1 pada trofoblas primer, eksplan plasenta dari wanita dengan preeklamsia prematur, HUVECs, dan sel mikrovaskuler uterus. Mereka juga meningkatkan regulasi NAD(P)H (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase) dehydrogenase quinone 1 dan thioredoxin dalam HUVECs dan trofoblas, keduanya molekul antioksidan yang merupakan target Nrf2. Menambahkan PPI ke

eksplan plasenta dari kehamilan preeklamsia prematur menurunkan sekresi sitokin, termasuk interleukin-1 β , interleukin-6, interleukin-10, dan CC motif chemokine ligand (CCL), CCL2 dan CCL7. Selanjutnya, PPI menurunkan sekresi sitokin dari sel endotel yang diberikan TNF- α atau serum preeklamsia untuk menginduksi disfungsi endotel. Data ini menunjukkan bahwa PPI dapat menurunkan sekresi sitokin dari plasenta dan endotelium. Dari berbagai cara kerja esomeprazole yang dipaparkan diatas maka secara tidak langsung berdampak pada luaran tikus model preeklamsia yaitu terjadinya kontrol tekanan darah dan berkurangnya angka kejadian proteinuria.¹⁵

Pada sebuah studi preklinis oleh Onda dkk, dilaporkan bahwa pemberian esomeprazole memiliki potensi untuk menurunkan sekresi sFlt-1 dan sEng pada sel dan jaringan primer plasenta serta sel endotel primer. Pada studi in vitro juga didapatkan bahwa esomeprazole dapat memperbaiki banyak aspek disfungsi endotel, yaitu, berkurangnya ekspresi penanda disfungsi endotel seperti *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM), dan *endothelin-1* (ET-1). Secara in vivo, juga didapatkan bahwa esomeprazole bersifat vasoaktif, kemampuan untuk mencegah hipertensi pada model hewan coba preeklamsia. PPI juga meningkatkan molekul antioksidan endogen dan menurunkan sekresi sitokin pada jaringan plasenta dan sel endotel.¹⁵

Pada hewan coba, dijumpai bahwa sFlt-1 diekspresikan secara otonom pada plasenta dan esomeprazole tidak bekerja secara langsung dalam menurunkan kadar sFlt-1 dan sEng. Mekanisme molekular PPI dalam penurunan sFlt-1 dan sEng belum sepenuhnya diketahui.¹⁵ Penggunaan PPI (lansoprazole, rabeprazole, and esomeprazole) pada sel primer trofoblast memengaruhi penurunan kadar sFlt-1 dan menurunnya ekspresi mRNA pada 2 varian sFlt-1 yang paling banyak dijumpai pada plasenta yaitu sFlt-1 e15a and sFlt-1 i13. PPI juga menurunkan sekresi sFlt-1 pada eksplan plasenta baik pada kehamilan normal maupun preeklamsia. Sedangkan pada endotelium, PPI menurunkan kadar sFlt-1 namun tidak dengan ekspresi mRNA. Ketika membandingkan 5 golongan PPI, esomeprazole dan rabeprazole adalah golongan yang paling poten dalam menurunkan kadar sFlt-1. Penurunan kadar sFlt-1 diduga dimediasi oleh *hypoxia inducible factor-1 α* . Hipoksia plasenta dapat meningkatkan

sekresi sFlt-1 dan pengeluarannya dipengaruhi *hypoxia inducible factor-1 α* . Penggunaan PPI dijumpai dapat menurunkan ekspresi protein *hypoxia inducible factor-1 α* .¹⁵

sEng merupakan faktor antiangiogenik kedua terbanyak yang kadarnya berlebih pada plasenta preeklamsia dan mungkin berperan dalam derajat keparahan preeklamsia. PPI dapat menurunkan sekresi sEng pada trofoblas primer, HUVEC, sel mikrovaskular uterin, dan eksplan plasenta yang preeklamsia. Rabeprazol dan esomeprazol adalah golongan PPI paling poten dalam menurunkan kadar sEng. PPI dapat menginduksi ekspresi mRNA proangiogenik *vegfa* pada trofoblas primer dan HUVEC yang kemudian dapat menurunkan sekresi sFlt-1 dan sEng.⁽¹⁵⁾ Selain menyebabkan penurunan sekresi sFlt-1 dan sEng, Esomeprazole juga dapat menimbulkan efek vasoaktif dan menurunkan tekanan darah pada model hewan dengan preeklamsia. Esomeprazol diberikan pada model hewan yang memiliki ekspresi sFlt-1 pada plasenta yang berlebihan, dijumpai bahwa terdapat peningkatan tekanan darah pada hewan coba yang tidak diberikan esomeprazole, sedangkan pada hewan yang diberikan esomeprazole 150 μ g per hari (sekitar 30 mg pada manusia) tidak dijumpai peningkatan tekanan darah. PPI juga mungkin merangsang vasodilatasi dengan modulasi ekspresi eNOS dan Endotelin-1. eNOS merupakan enzim endotel yang memproduksi NO, vasodilator potent pada otot polos endotel. Peningkatan sFlt-1 pada preeklamsia dapat merangsang hipertensi dengan mengganggu fosforilasi eNOS. Pada HUVEC yang diberikan esomeprazol ditemukan peningkatan eNOS terfosforilasi (p-eNOS) yang merupakan bentuk aktif dalam memberi efek vasodilatasi pembuluh darah.¹⁵

Mengingat pentingnya disfungsi endotel pada preeklamsia, PPI berpotensi memblokir peningkatan regulasi VCAM-1 yang diinduksi TNF- α dalam HUVEC dan sel mikrovaskuler uterus primer (Gambar S7B). PPI juga menurunkan ekspresi VCAM-1 dalam HUVECs ketika serum preeklamsia digunakan sebagai pengganti TNF- α untuk menginduksi disfungsi endotel. Mengingat molekul VCAM-1 mempromosikan adhesi leukosit ke endotelium Dosis PPI menurunkan adhesi leukosit yang diinduksi TNF- α ke HUVECs. Ditemukan juga bahwa esomeprazole menyelamatkan gangguan

tabung yang diinduksi TNF- α . Sel endotel juga diuji dengan xCELLigence, yang memungkinkan migrasi endotel terus dipantau secara real time. HUVECs yang diberikan sFlt-1 memiliki migrasi sel yang berkurang, namun dapat kembali normal setelah pemberianesomeprazole atau lansoprazole. Oleh karena itu, disimpulkan bahwa PPI berperan menyelamatkan endotel yang disfungsi dalam beberapa tes in vitro.¹⁴

Pemberian PPI ke sel trofoblas primer yang menginduksi translokasi nuklear dari faktor transkripsi yaitu Nrf2, ke nukleus. Salah satu target Nrf2 adalah HO-1, yang memiliki efek antioksidan dan sitoprotektif. PPI berpotensi menginduksi ekspresi HO-1 di trofoblas primer, plasenta eksplan dari wanita dengan preeklamsia preterm, HUVECs, dan mikrovaskular sel uterus. PPI juga meningkatkan regulasi NAD(P)H quinon 1 and thioredoxin pada HUVECs and trofoblas, keduanya adalah molekul antioksidan dengan target Nrf2.¹⁴

Saleh dkk, melakukan studi kohort pada 430 wanita hamil yang diduga atau terkonfirmasi mengalami preeklamsia dan ditemukan bahwa pada pasien yang mengkonsumsi PPI memiliki profil angiogenik yang lebih baik yaitu penurunan sFlt-1, sEng, dan ET-1) dibandingkan dengan yang tidak.⁴ Hal ini berkebalikan dengan uji klinis yang dilakukan oleh Cluver dkk, uji coba multisenter, *double-blind*, terkontrol plasebo. pada 120 pasien preeklamsia dengan usia gestasi antara 26-32 minggu secara acak diberikan 40 mg esomeprazole (n=59) atau plasebo(n=60). Dilaporkan bahwa terdapat perbedaan yang tidak signifikan terhadap masa gestasi (95% CI, 2.9e8.8; P=0.31), dimana pada kelompok yang diberikan esomeprazole memiliki prolonsasi masa gestasi 11.4 hari dan 8.3 hari pada kelompok yang mendapat plasebo. Pada studi ini juga tidak dijumpai perbedaan kadar sFlt-1 dan sEng antar kelompok. Namun temuan ini diduga karena dosis 40 mg esomeprazole tidak cukup untuk mengobati preeklamsia. Pada tindak lanjut studi ini dengan mempelajari farmakokinetik esomeprazole, dijumpai bahwa kadar esomeprazole di sirkulasi minimal pada 7 jam setelah administrasi. Oleh karena itu, dosis yang lebih tinggi, dosis dua kali sehari, atau pemberian secara intravena mungkin memiliki efikasi yang lebih baik, namun masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Kadar esomeprazole tidak terdeteksi pada tali pusat saat lahir, menunjukkan

bahwa tidak ada jalur transplasenta yang signifikan pada dosis oral ini.¹⁴

Sebuah studi oleh Hastie dkk pada 157.720 kehamilan menunjukkan gambaran yang heterogen. Pada studi ini, wanita yang mengkonsumsi PPI pada titik usia kehamilan berapapun justru meningkatkan risiko preeklamsia secara keseluruhan (OR 1,17; 95% CI, 1.04-1.32) namun risiko berkurang pada konsumsi PPI pada usia gestasi > 28 minggu menurunkan risiko preeklamsia pada usia gestasi <37 minggu (OR, 0.63; 95% CI, 0.41-0.96) atau pada gestasi <34 minggu (OR, 0.41; 95% CI, 0.20-0.82). Temuan ini merekomendasi peran potensial PPI untuk mencegah preeklamsia preterm bila digunakan dalam waktu dekat setelah timbul onset penyakit. Penggunaan PPI untuk wanita dengan risiko tinggi mengalami preeklamsia preterm dapat membantu mencegah komplikasi berat penyakit ini.¹⁸

Saat ini masih berlangsung uji klinis untuk mengevaluasi penggunaan esomeprazole 40 mg. Uji klinis RCT fase 2 di Australia merandomisasi 480 partisipan yang diidentifikasi risiko tinggi dari trimester pertama, tujuan penelitian ini adalah mengidentifikasi *mean arterial pressure* (MAP) pada usia gestasi 36 minggu. Uji klinis fase 3 di Mesir yang menguji penggunaan esomeprazole sebagai pencegahan dengan merandomisasi 1000 partisipan dengan usia kehamilan dibawah 17 minggu dan dipantau terjadinya preeklamsia awitan dini, serta menguji penggunaan esomeprazole sebagai pengobatan dengan merandomisasi 390 wanita dengan preeklamsia preterm dan diteliti kejadian sindroma HELLP dan kadar sFlt-1 dan sEng sebelum dan sesudah penelitian.¹⁹ Penggunaan PPI sebagai agen terapeutik dalam preeklamsia masih cukup baru, sehingga uji klinis terhadap agen ini masih sedikit. Temuan pada preklinis yang menunjang terhadap manfaat PPI dalam pengobatan dan pencegahan preeklamsia belum didukung oleh bukti klinis yang kuat.²⁰

Pada penelitian Ahmed, dkk tahun 2021 menemukan bahwa konsentrasi serum sFlt-1 dan sEng sebanding antara kelompok studi. Penurunan tingkat penanda yang signifikan terutama disebabkan oleh penghentian kehamilan, bukan pada efek penggunaan esomeprazole. Hasil penelitian lain oleh Cluver, dkk. tahun 2018 menyatakan di mana tidak ada perbedaan yang ditemukan pada

pengukuran serial kedua penanda (sFlt-1 dan sEng) selama kehamilan. Seperti yang ditunjukkan dalam penelitian sebelumnya, esomeprazole memiliki profil keamanan yang tinggi yang bertepatan dengan Cluver dkk, karena tidak ada partisipan yang melaporkan efek samping.

Sejauh ini baru satu RCT (*Randomized Clinical Trial*) yang meneliti Esomeprazole sebagai tatalaksana preeklamsia dan belum ada uji klinis penggunaan Esomeprazole sebagai pencegahan. Walaupun bukti klinis masih sedikit, PPI tetap menjadi kandidat yang menjanjikan dalam agen terapeutik, investigasi lebih lanjut terhadap peran penggunaan PPI dalam pencegahan dan /atau pengobatan preeklamsia dan potensi risiko yang mungkin ditimbulkan.²⁰

Adapun kekuatan penelitian ini adalah uji coba terkontrol acak tersamar di mana baik peserta maupun peneliti tidak menyadari alokasi kelompok. Perekrutan sampel dihitung untuk mendeteksi perbedaan yang signifikan secara statistik. Namun, penelitian ini terdapat keterbatasan yaitu tidak dapat mengukur biomarker jaringan plasenta sesuai *gold standard* karena sumber daya yang terbatas, dimana tidak mengukur sFlt-1 dan sEng secara serial selama kehamilan dan segera sebelum melahirkan karena kesulitan teknis dan biaya.²⁰

SIMPULAN

Simpulan dari penelitian ini adalah berdasarkan uji analisis statistik didapatkan perbedaan yang signifikan pada nilai sistolik, diastolik, MAP serta proteinuria. Terdapat perbedaan ekspresi sFlt-1 yang signifikan antara kelompok kontrol negatif, kontrol positif dan seluruh kelompok intervensi. Selain itu terdapat perbedaan ekspresi sFlt-1 yang signifikan antara kelompok kontrol positif dan kelompok intervensi-2. Terdapat perbedaan ekspresi sEng yang signifikan antara kelompok kontrol negatif, kontrol positif dan seluruh kelompok intervensi. Dosis terapeutik yang bermakna menurunkan ekspresi sFlt-1 adalah 4.68 mg/kgBB/hari.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. InfoDATIN. Kementerian Kesehatan RI.

2014.

2. Stalker P. Kita suarakan MDGs demi pencapaiannya di Indonesia. Badan Perencanaan Pembangunan Nasional. 2008.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Rencana strategis Kementerian Kesehatan Tahun 2015 – 2019. Keputusan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2015.
4. Loisel DA, Billstrand C, Murray K, Patterson K, Chaiworapongsa T, Romero R, Ober C., The maternal HLA-G 1579 C null mutation is associated with increased risk of pre-eclampsia and reduced HLA-G expression during pregnancy in African-American women. *Molecular Human Reproduction*. 2013; 19(3):144-52.
5. Girsang, Elizabeth, et al., Analisis tekanan darah dan proteinuria sebagai faktor prognosis kematian maternal dan perinatal pada preeklamsia berat dan eklampsia, repository.usu.ac.id, 2014: h 1-68.
6. World Health Organization (WHO). Dibalik angka – Pengkajian kematian maternal dan komplikasi untuk mendapatkan kehamilan yang lebih aman. Indonesia:WHO;2007.
7. Badan Perencanaan dan Pembangunan Nasional. Report on achievement of millenium development goals Indonesia. Jakarta: Bappenas; 2010:67.
8. Nursal DG, Tamela P, Fitrayeni. Faktor risiko kejadian preeklamsia pada ibu hamil di RSUP DR. M. Djamil Padang Tahun 2014. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Andalas*. 2015;10(1):38-44.
9. Girsang, ES. Analisa Tekanan Darah dan Proteinuria sebagai Faktor Prognosis.
9. Rossa. 2006. In: Resmi AS. Faktor yang berhubungan dengan Preeklamsia pada Kehamilan di RSU Muhammadiyah Sumatera Utara Medan 2011-2012. Medan: Repository Universitas Sumatera Utara. 2014. Available from: <http://repository.usu.ac.id/bitstream/handle/12345>.
10. Dinas Kesehatan Provinsi Sumatera Utara. 2011. In: Resmi AS. Faktor yang berhubungan dengan preeklamsia pada kehamilan di RSU Muhammadiyah Sumatera Utara Medan 2011-2012. Medan: Repository Universitas Sumatera Utara. 2014. Available from: <http://repositor>.

11. Cluver, CA et al. Double Blind, Randomised, Placebo-controlled trial to evaluate the efficacy of esomeprazole to treat early onset preeclampsia (PIE Trial): a Study Protocol. *BMJ Open* 2015; 5; 1-8.
12. UNMDG. <http://www.un.org/millenniumgoals/> accessed at [February 26th 2019].
13. Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: Executive Summary. *Journal of Obstetrics Gynecology Canada*. 2014; 36(5):416-438.
14. Cluver CA, Hannan NJ, van Papendorp E, Hiscock R, Beard S, Mol BW, et al. Esomeprazole to treat women with preterm preeclampsia: a randomized placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Oct;219(4):388.e1-388.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2018.07.019.
15. Onda K, Tong S, Beard S, Binder N, Muto M, Senadheera SN, et al. Proton pump inhibitors decrease soluble fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endoglin secretion, decrease hypertension, and rescue endothelial dysfunction. *Hypertension*. 2017 Mar;69(3):457-468.
16. Maynard SE, Venkatesha S, Thadhani R, Karumanchi SA. Soluble Fms-like tyrosine kinase 1 and endothelial dysfunction in the pathogenesis of preeclampsia. *International Pediatric Research Foundation*. 2005.
17. Ma'ayeh, M., Rood, K.M., Kniss, D., Costantine, M.M. Novel interventions for the prevention of preeclampsia. *Curr Hypertens Rep* 2020; 22.
18. Hastie R, Bergman L, Cluver CA, Wikman A, Hannan NJ, Walker SP, Wikström AK, Tong S, Hesselman S. Proton Pump Inhibitors and Preeclampsia Risk Among 157 720 Women. *Hypertension*. 2019 May;73(5):1097-1103.
19. Lisbôa MBM de C, Oliveira EO, Lamounier JA, Silva CAM, Freitas RN. Prevalence of iron-deficiency anemia in children aged less than 60 months: A population-based study from the state of Minas Gerais, Brazil. *Rev Nutr*. 2015;28(2):121-31.
20. De Silva, M., Brownfoot, F., Hannan, N.J., Walker, S.P., Cluver, C.A., Lindquist, et al. A Systematic review of proton pump inhibitors for the prevention and treatment of preeclampsia and gestational hypertension. *OJOG*. 2019; 09(1): 21-28.

Karakteristik Pasien Nyeri Punggung Bawah di Poliklinik Saraf RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau

Yossi Maryanti^{1*}, Darmawi², Izza Fattalia Zikra³, Najmi Khairussyifa³, Regina Trisya Arenja³, Sabrina Aini³

ABSTRACT

Low back pain (LBP) is defined as discomfort felt between the lower costal margin and the inferior gluteal fold, and it is one of the most common complaints that bring people to seek medical attention. The World Health Organization (WHO) in 2017 reported that LBP ranked second as a global cause of disability in musculoskeletal system issues, and according to WHO data from 2022, 619 million people worldwide suffer from LBP. This study aims to identify the characteristics of patients with low back pain who seek treatment at the Neurology Polyclinic Arifin Achmad General Hospital of Riau Province. The characteristics examined include age, gender, work duration, body mass index (BMI), waist-hip ratio (WHR), pain severity, and disability level in daily activities. This is a descriptive observational study with a cross-sectional design, conducted at the Neurology Polyclinic Arifin Achmad General Hospital of Riau Province, from July to September 2024. Data were collected through guided interviews using structured questionnaires, the numeric rating scale (NRS), and the Oswestry Disability Index (ODI), as well as anthropometric measurements. The frequency distribution of each characteristic was analyzed using SPSS. The sample was collected, consisting of 50 patients. The results showed that the majority of low back pain patients were aged 35-55 years (54%), female (62%), worked ≥ 8 hours per day (58%), had a BMI in the obese category (54%), had a WHR in the central obesity category (52%), experienced severe pain (52%), and had a severe disability (58%).

Keywords: pain severity, activity disability, low back pain, obesity

Low back pain (LBP) atau nyeri punggung bawah (NPB) merupakan salah satu keluhan paling umum yang mendorong seseorang untuk mencari perawatan medis.¹ Nyeri punggung bawah didefinisikan sebagai ketidaknyamanan yang dirasakan di daerah punggung bawah, bisa berupa rasa sakit yang terlokalisasi (nyeri lokal), menjalar (nyeri radikal), ataupun keduanya.² *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2017 melaporkan nyeri punggung bawah berada pada urutan kedua sebagai penyebab kecacatan global dalam masalah sistem muskuloskeletal.³ Perhimpunan Dokter Saraf Indonesia (PERDOSSI) pada tahun 2016 menyebutkan bahwa prevalensi nyeri punggung bawah di Indonesia berada pada angka 35,86%.⁴

Ada banyak faktor risiko yang dapat menyebabkan nyeri punggung bawah, seperti usia, jenis kelamin, durasi kerja, indeks massa tubuh (IMT) dan rasio lingkaran pinggang panggul (RLPP) yang berhubungan dengan obesitas. Peningkatan risiko degenerasi tulang belakang karena faktor inflamasi dan faktor mekanis pada obesitas berhubungan erat dengan nyeri punggung bawah. Parameter-parameter seperti IMT, RLPP, persentase lemak tubuh, dan massa lemak telah ditemukan memiliki korelasi positif dengan kasus nyeri punggung bawah.⁵

Sensasi nyeri pada penderita nyeri punggung bawah bisa mengakibatkan adanya gangguan berupa ketidaknormalan atau kehilangan fungsi dalam aspek anatomi, fisiologi, atau psikologis. Impairment yang terjadi dapat mengakibatkan disabilitas atau keterbatasan fungsional, yang berarti terbatasnya kemampuan seseorang untuk melakukan aktivitas sehari-hari. Penderita nyeri punggung bawah (NPB) dapat mengalami disabilitas yang disebabkan oleh berbagai faktor, seperti tingkat intensitas, durasi, dan luasnya nyeri. Nyeri yang dirasakan juga membuat

* Corresponding author: yossimaryanti@gmail.com

¹ KJFD Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia.

² KJFD Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia.

³ Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia.

aktivitas fisik penderita NPB cenderung berkurang, sehingga mengakibatkan peningkatan disabilitas aktivitas sehari-hari pada penderita.⁶

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik pasien yakni usia dan jenis kelamin, faktor risiko seperti indeks massa tubuh, rasio lingkaran pinggang panggul, dan durasi kerja. Selain itu penelitian ini juga akan mengidentifikasi derajat nyeri, dan dampak disabilitas aktivitas yang terjadi pada pasien nyeri punggung bawah yang berobat ke poliklinik saraf RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau tahun 2024. Belum adanya penelitian mengenai nyeri punggung bawah di poliklinik saraf RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau mendorong peneliti untuk melakukan penelitian ini.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode kuantitatif yang merupakan jenis penelitian observasional yang dirancang secara deskriptif dengan pendekatan desain potong lintang untuk pengumpulan data terhadap variabel penelitian. Sampel penelitian ini adalah pasien yang datang berobat ke Poliklinik Saraf RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau pada bulan Juli sampai dengan September tahun 2024 yang bersedia menjadi responden penelitian. Sampel diambil menggunakan teknik pengambilan sampel *non probability sampling* berupa *purposive sampling*. Pengambilan data dilakukan secara primer melalui kuesioner terstruktur yang ditanyakan langsung kepada responden, meliputi identitas usia, jenis kelamin, durasi kerja, derajat nyeri, dan pengukuran antropometri, serta disabilitas aktivitas.

Durasi kerja didefinisikan sebagai jumlah waktu yang digunakan oleh seseorang dalam melaksanakan suatu pekerjaan. Informasi mengenai durasi kerja didapatkan dengan menanyakan langsung kepada responden terkait berapa jam yang dibutuhkan untuk bekerja dalam sehari, yang diklasifikasikan menjadi durasi kerja kurang dari 8 jam dan lebih dari sama dengan 8 jam.

Indeks massa tubuh adalah hasil perhitungan status gizi dengan membagi nilai berat badan dalam kilogram dengan kuadrat tinggi badan dalam satuan meter yang diinterpretasikan berdasarkan klasifikasi status gizi menurut WHO dalam tiga kategori, yaitu normal (IMT <23), *overweight* (IMT 23-24,9), dan

obesitas (IMT ≥ 25). Untuk pengukuran, digunakan timbangan digital untuk pengukuran berat badan, *microtoise* untuk pengukuran tinggi badan, serta kalkulator untuk perhitungan IMT.

Rasio lingkaran pinggang panggul (RLPP) merupakan salah satu pemeriksaan antropometri untuk menentukan ada tidaknya obesitas sentral. Hasil perhitungan RLPP didapatkan dengan cara membagi hasil pengukuran lingkaran pinggang terhadap lingkaran panggul. Pengukuran lingkaran pinggang dilakukan dengan memposisikan pita meteran (*metline*) antara *crista iliaca* dan *costae XII*, tepat pada keliling dinding perut terkecil. Sementara itu, pengukuran lingkaran panggul dilakukan dengan melilitkan *metline* di bagian atas *symphysis pubis* dan *regio gluteus* yang paling menonjol. WHO merekomendasikan *cut off point* RLPP pada laki-laki yaitu 1,0 dan pada perempuan yaitu 0,85. Dengan demikian, nilai RLPP yang melebihi *cut off point* akan termasuk ke dalam kategori obesitas sentral.

Derajat nyeri yang dirasakan pasien nyeri punggung bawah pada penelitian ini dinilai menggunakan instrumen *numeric rating scale* (NRS). NRS dianggap sebagai asesmen nyeri yang mudah dimengerti karena dapat dijelaskan secara visual maupun verbal. Selain itu, NRS memiliki sensitivitas yang baik dalam membedakan intensitas nyeri, baik oleh pasien dengan gangguan kognitif ringan, begitupun juga pada lansia. Skor 1-10 pada NRS dapat diinterpretasikan dengan mudah, dengan kategori derajat nyeri ringan pada skala 1-3, nyeri sedang 4-6, dan nyeri berat pada skala 7-10.

Disabilitas aktivitas dapat didefinisikan sebagai keterbatasan atau ketidakmampuan seseorang dalam menjalani aktivitas sehari-hari yang dianggap bisa dijalani oleh orang normal. Pengukuran dan penentuan derajat disabilitas dilakukan menggunakan kuesioner *Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire* (ODI). ODI adalah alat ukur yang dirancang untuk menilai tingkat disabilitas akibat nyeri punggung bawah dalam aktivitas sehari-hari, seperti berjalan, duduk, berdiri, dan tidur. Kuesioner ini berisi 10 pertanyaan. Setiap pertanyaan memiliki 5 pilihan jawaban yang mencerminkan tingkat disabilitas pasien. Nilai berkisar dari 0 (tidak ada disabilitas) hingga 5 (disabilitas paling berat), dengan total nilai maksimum sebesar 50. Skor ODI didapatkan dengan menghitung persentase dari skor poin total dibagi

dengan jumlah kondisi yang terisi dikalikan 5. Hasil persentase yang didapat kemudian dikelompokkan menjadi 0-20% untuk disabilitas minimal, 21-40% untuk disabilitas sedang, 41-60% untuk disabilitas berat, 61-80% untuk disabilitas sangat berat, serta 81-100% untuk disabilitas total/ lumpuh. Distribusi frekuensi masing – masing karakteristik diolah menggunakan SPSS. Penelitian ini telah lolos uji etik oleh Unit Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Riau No. 13/074/UN19.5.1.1.8/UEPKK/2024.

HASIL

Telah dilakukan penelitian mengenai karakteristik pasien nyeri punggung bawah yang datang berobat ke Poliklinik Saraf RSUD Arifin Achmad Riau pada bulan Juli sampai dengan September 2024. Karakteristik yang diteliti berupa usia, jenis kelamin, durasi kerja, indeks massa tubuh (IMT). Rasio lingkaran pinggang panggul, derajat nyeri dan derajat disabilitas aktivitas. Berikut ini adalah data yang telah dikumpulkan dengan jumlah pasien sebanyak 50 orang.

Tabel 1. Karakteristik Pasien Nyeri Punggung Bawah di Poliklinik Saraf RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau

Karakteristik	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Usia		
< 35 tahun	3	6
35 - 55 tahun	27	54
> 55 tahun	20	40
Jenis Kelamin		
Laki-laki	18	38
Perempuan	31	62
Durasi Kerja		
≥ 8 jam/hari	29	58
< 8 jam/hari	21	42
Kelompok IMT		
Normal	15	30
Overweight	8	16
Obesitas	27	54
RLPP		
Normal	24	48
Obesitas Sentral	26	52
Derajat Nyeri		
Nyeri ringan	4	8
Nyeri sedang	20	40
Nyeri berat	26	52
Disabilitas Aktivitas		
Disabilitas ringan	5	10
Disabilitas sedang	16	32
Disabilitas berat	29	58

Berdasarkan hasil yang tertera pada tabel 1 didapatkan bahwa mayoritas pasien nyeri punggung bawah berada dalam rentang usia 35 hingga 55 tahun, yaitu sebanyak 27 orang (54%). Berdasarkan jenis kelamin, didapatkan bahwa sebagian besar pasien nyeri punggung bawah berjenis kelamin perempuan dengan jumlah 31 orang (62%), dan 18 orang pasien (38%) lainnya berjenis kelamin laki-laki.

Berdasarkan durasi kerja harian, diketahui bahwa mayoritas pasien yang bekerja lebih dari 8 jam lebih mendominasi dibandingkan pasien yang bekerja kurang dari 8 jam perhari perhari sebanyak 29 orang (58%). Berdasarkan indeks massa tubuh, didapatkan pasien nyeri punggung bawah paling banyak berada dalam kategori obesitas sejumlah 27 orang (54%). Berdasarkan

rasio lingkaran pinggang panggul, didapatkan jumlah pasien nyeri punggung bawah yang memiliki RLPP dengan kategori obesitas sentral lebih banyak dibandingkan dengan RLPP normal sebanyak 26 orang pasien (52%). Berdasarkan derajat nyeri yang dirasakan pasien, diketahui bahwa sebagian pasien mengeluhkan nyeri berat, yaitu sebanyak 26 orang pasien dengan persentase sebesar 52%. Berdasarkan derajat disabilitas aktivitas sehari-hari, didapatkan bahwa jumlah pasien nyeri punggung bawah yang mengalami disabilitas berat lebih mendominasi, yaitu sebanyak 29 (58%).

PEMBAHASAN

Seiring peningkatan usia akan terjadi degenerasi pada tulang yang dimulai ketika seseorang berusia 30 tahun. Degenerasi yang terjadi berupa kerusakan jaringan, pergantian jaringan menjadi jaringan parut, dan pengurangan cairan. Hal tersebut menyebabkan terjadi pengurangan pada stabilitas otot dan tulang, yang berisiko memicu timbulnya nyeri punggung bawah. Selain proses degenerasi, kelompok dengan rentang usia 35 - 55 tahun berada dalam masa produktif sehingga aktivitas yang dikerjakan jauh lebih banyak. Dengan adanya peningkatan aktivitas maka kelompok dengan rentang usia tersebut lebih berisiko mengalami keluhan nyeri, terutama nyeri punggung bawah.⁷

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa nyeri punggung bawah lebih sering diderita oleh perempuan (62%). Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Riyan dkk di Kantor PLN Wilayah Aceh pada tahun 2019, dimana dari 59 responden didapatkan 35 orang menderita nyeri punggung bawah, dengan jumlah responden yang berjenis kelamin wanita sebanyak 21 orang (60%).⁸ Selain itu, terdapat juga penelitian lain yang dilakukan oleh Martina dkk pada tahun 2017 di Politeknik Kesehatan Surakarta, didapatkan 58 orang yang mengeluhkan nyeri punggung bawah dari 180 responden yang diteliti, dengan jumlah responden yang berjenis kelamin perempuan sebanyak 40 orang (68,9%).⁹

Secara fisiologis, kemampuan otot perempuan lebih rendah dibandingkan laki-laki, sehingga perempuan lebih berisiko menderita nyeri punggung bawah. Perempuan juga mengalami siklus menstruasi yang biasanya disertai dengan nyeri

pada punggung bawah. Selain itu, proses menopause pada perempuan dapat mengakibatkan kepadatan tulang semakin menurun karena kekurangan hormon estrogen, sehingga memungkinkan terjadinya nyeri punggung bawah.¹⁰

Dari hasil penelitian ini, didapatkan bahwa mayoritas pasien yang menderita nyeri punggung bawah memiliki durasi kerja harian melebihi 8 jam (58%). Hasil ini serupa dengan hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan pada tahun 2018 di Terminal Baranangsiang Kota Bogor oleh Septyan dkk, dimana dari 50 responden yang diteliti didapatkan sebanyak 27 orang (81,8%) dari 33 orang yang menderita nyeri punggung bawah memiliki durasi kerja harian lebih dari 8 jam.¹¹ Terdapat penelitian lain yang memiliki hasil serupa, yaitu penelitian yang dilakukan pada pekerja pembuat dodol di UMKM Boga Rasa Desa Tenjo pada tahun 2022 oleh Durotul dkk, dimana dari 18 pekerja yang mengeluhkan nyeri punggung bawah terdapat 16 pekerja (88,8%) memiliki durasi kerja lebih dari 8 jam.¹²

Durasi seseorang melakukan pekerjaan normalnya 6 sampai 8 jam dalam sehari, apabila durasi kerja melebihi 8 jam dapat meningkatkan risiko nyeri punggung bawah.¹³ Durasi kerja yang terlalu lama dapat menyebabkan kelelahan otot yang diakibatkan karena kurangnya oksigen. Kegiatan berulang yang dikerjakan dalam durasi lama menyebabkan otot berkontraksi terlalu cepat sehingga oksigen tidak dapat mencapai jaringan. Hal ini yang menyebabkan terjadinya kelelahan otot.¹⁴ Selain kelelahan, durasi kerja yang terlalu lama juga dapat menyebabkan penurunan produktivitas kerja karena berbagai gangguan kesehatan yang salah satunya adalah nyeri pada punggung bawah. Durasi kerja melebihi 8 jam juga dapat meningkatkan risiko kecelakaan saat bekerja.⁸

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa mayoritas pasien nyeri punggung bawah mengalami obesitas (54%). Temuan ini sejalan dengan penelitian sebelumnya oleh Rabanimukram dkk pada pasien nyeri punggung bawah di Poliklinik Saraf RSUD Abdul Manap Kota Jambi, di mana 53,3% pasien nyeri punggung bawah termasuk dalam kategori obesitas.¹⁵ Penelitian ini mendukung studi *cohort* yang dilakukan pada populasi Amerika Serikat, di mana dalam studi ini didapatkan 7,7% - 11,6%

individu yang mengalami obesitas melaporkan keluhan nyeri punggung bawah dalam 3 bulan terakhir. Sedangkan pelaporan keluhan tersebut dari individu dengan IMT normal berjumlah kurang dari 3%.¹⁶ Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan indeks massa tubuh menjadi salah satu faktor risiko nyeri punggung bawah.

Secara biomekanik, tulang belakang, terutama di bagian lumbal adalah struktur yang menanggung beban mekanik paling berat di tubuh. Peningkatan IMT berkaitan erat dengan bertambahnya beban yang harus ditanggung oleh tulang belakang. Semakin tinggi IMT, maka semakin besar beban yang diterima oleh tulang belakang akibat interaksi antara gravitasi dan berat badan.¹⁷ Penelitian Maulana dkk di Poli Neurologi Rumah Sakit Pusat Angkatan Darat (RSPAD) Gatot Soebroto mendapatkan bahwa seseorang dengan IMT ≥ 25 kg/m² (obesitas) berisiko 2,244 kali lebih besar mengalami kejadian nyeri punggung bawah dibandingkan IMT normal.¹⁸ Peningkatan risiko nyeri punggung bawah juga dapat disebabkan oleh proses inflamasi sistemik derajat ringan yang terjadi pada pasien obesitas. Pada kondisi obesitas, massa lemak akan aktif secara metabolik dan menyebabkan perangsangan nosiseptor nyeri melalui sekresi sitokin proinflamasi.¹⁹

Berdasarkan hasil yang didapatkan pada penelitian ini, dari 50 orang pasien nyeri punggung bawah yang datang untuk berobat, 26 orang (52%) diantaranya memiliki RLPP yang tergolong dalam kategori obesitas sentral. Hasil ini sesuai dengan yang didapatkan oleh Auliya dkk pada tahun 2023 di RS UNS, bahwa mayoritas penderita nyeri punggung bawah yang menjadi sampel penelitian mengalami obesitas sentral, yaitu sebanyak 32 orang pasien (62,7%).²⁰ Temuan serupa juga didapatkan pada hasil penelitian yang telah dilakukan oleh Angelia dkk (2018) di Universitas Udayana, bahwa jumlah pasien nyeri punggung bawah yang mengalami obesitas sentral yaitu sejumlah 14 orang pasien (66,7%), lebih banyak dibandingkan pasien yang tidak mengalami obesitas sentral.²¹

Obesitas sentral yang ditandai dengan adanya penumpukan lemak berlebih di daerah abdomen, telah diketahui memiliki risiko terhadap kesehatan. Peningkatan beban pada tulang belakang akibat penambahan massa abdomen, adanya tekanan

berlebihan di abdomen yang menyebabkan proses degenerasi pada diskus intervertebralis, serta adanya inflamasi sistemik akibat akumulasi lemak di daerah abdomen, pada akhirnya akan membawa pasien dengan perhitungan RLPP yang termasuk dalam kategori obesitas sentral mengalami nyeri pada punggung bawahnya. Dengan adanya keterlibatan faktor mekanik dan inflamasi pada kondisi obesitas sentral, perlahan dapat merusak jaringan dan bisa mengiritasi saraf yang terlibat. Jika kondisi tersebut dibiarkan terlalu lama, kedepannya dapat memperburuk rasa nyeri yang dirasakan pasien nyeri punggung bawah.²⁰

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa mayoritas pasien nyeri punggung bawah yang menjadi sampel penelitian memiliki derajat nyeri yang berat, yaitu sebanyak 26 orang pasien (52%). Hal ini serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Kautsar Mumtaza (2023) dengan judul Hubungan Intensitas Nyeri dengan Keterbatasan Fungsional Aktivitas sehari-hari Pada Pasien Nyeri Punggung Bawah di RSPAL dr. Ramelan Surabaya, yang mendapatkan hasil bahwa 30 dari 49 responden mengeluhkan nyeri berat tak tertahankan (61,2%), dan kemudian disusul oleh 14 dari 49 responden yang mengeluhkan nyeri berat dengan persentase 28,6%.²² Sejalan dengan hal tersebut, sebagian besar pasien nyeri punggung bawah yang berobat di Poliklinik Saraf RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau datang dengan kondisi neurologis yang lebih kompleks oleh karena keterlambatan dalam mendapat pengobatan ataupun penanganan yang tidak adekuat di fasilitas kesehatan primer. Pasien seringkali beranggapan bahwa nyeri yang mereka rasakan adalah hal yang wajar, sehingga sering menunda untuk mencari bantuan medis. Faktor ekonomi, transportasi, dan akses layanan kesehatan yang minimal juga menjadi alasan keterlambatan pasien dalam mendapat perawatan.

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan bahwa sebagian besar pasien nyeri punggung bawah mengalami disabilitas berat, yakni sebanyak 29 responden dengan persentase sebesar 58%. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Atmantika (2014) berjudul hubungan antara intensitas nyeri dengan keterbatasan fungsional aktivitas sehari – hari pada penderita LBP di RSUD dr. Moewardi Surakarta yang menyatakan nyeri dapat menyebabkan terjadinya gangguan dan

keterbatasan fungsional. Keterbatasan fungsional akibat dampak nyeri akan menyebabkan seseorang mengalami keterbatasan dalam beraktivitas. Semakin berat nyeri yang dirasakan, maka semakin berat keterbatasan yang dialaminya.⁶ Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Kautsar Mumtaza (2023) dengan judul hubungan intensitas nyeri dengan keterbatasan fungsional aktivitas sehari-hari pada pasien nyeri punggung bawah di RSPAL dr. Ramelan Surabaya mendapatkan hasil bahwa sebagian besar responden yakni sebanyak 28 dari 49 responden penelitian (57,1%) mengalami disabilitas berat.²²

Disabilitas merujuk pada keterbatasan atau ketidakmampuan seseorang dalam menjalani aktivitas sehari-hari yang dianggap bisa dijalani oleh orang normal. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Davis (2013), diantara faktor-faktor yang dapat memengaruhi disabilitas, terutama pada pasien dengan nyeri punggung bawah adalah peningkatan durasi gejala nyeri, tingkat intensitas nyeri yang tinggi, tingkat ketakutan yang tinggi terkait dengan menghindari nyeri, dan penurunan kecepatan pergerakan individu menjadi lebih lambat.²³ Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Titze C (2021) disebutkan bahwa pasien dengan nyeri punggung bawah akan menunjukkan perilaku *avoidance endurance model* terkait mekanisme koping dalam menghadapi rasa nyeri.²⁴ Intensitas nyeri juga berhubungan dengan perilaku ketakutan akan bergerak (*fear avoidance belief*). Perilaku tersebut menyebabkan seseorang menghindari aktivitas karena takut terjadi trauma ulang sehingga pada akhirnya terjadi penurunan fungsi fisik berarti pada penderita nyeri punggung bawah.²⁵

SIMPULAN

Karakteristik pasien nyeri punggung bawah di Poliklinik Saraf RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau mayoritas berusia 35-55 tahun, berjenis kelamin perempuan, bekerja ≥ 8 jam perhari, IMT kategori obesitas, RLPP kategori obesitas sentral, derajat nyeri berat, dan disabilitas berat. Edukasi kepada pasien mengenai aspek kesehatan musculoskeletal, pola hidup sehat, penerapan prinsip ergonomi saat bekerja, serta manajemen nyeri yang tepat, diperlukan untuk menurunkan risiko dan

meminimalkan kemungkinan dampak disabilitas akibat nyeri punggung bawah.

Ucapan Terima Kasih

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Universitas Riau dan Fakultas Kedokteran Universitas Riau sebagai instansi peneliti yang telah mendukung dan memfasilitasi penelitian ini. Sumber dana pada penelitian ini adalah PNBPK FK UNRI tahun 2024. Peneliti juga mengucapkan terima kasih kepada Poliklinik Saraf RSUD Arifin Achmad sebagai tempat dilakukannya penelitian, serta semua responden yang bersedia untuk mengikuti penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Panduwinata W. Peranan magnetic resonance imaging dalam diagnosis nyeri punggung bawah kronik. *Cermin Dunia Kedokteran*. 2014; 4194);260-3.
2. Jovial Noli F, Jufri Sumampouw O, Tamardy Ratag B. Usia, masa kerja dan keluhan nyeri punggung bawah pada buruh pabrik tahu. *Jurnal Public Health Community Med*. 2021;2(1).
3. Sutami NKD, Laksmi IAA, Darmawan A. KN. Hubungan durasi kerja dan posisi kerja dengan kejadian nyeri punggung bawah pada petani. *Jurnal Borneo Holist Health*. 2021;4(2):85–96.
4. Septiyanti, Seniwati. Obesitas dan obesitas sentral pada masyarakat usia dewasa di daerah perkotaan Indonesia. *Jurnal Ilmu Kesehatan*. 2020;2(3):118–27.
5. Ilmi AF, Utari DM. Hubungan lingkaran pinggang dan rasio lingkaran pinggang-panggul (RLPP) terhadap kadar gula puasa pada mahasiswa. *Jurnal Nutrition College*. 2020;9(3):222–7.
6. Atmantika NB. Hubungan antara intensitas nyeri dengan keterbatasan fungsional aktivitas sehari-hari pada penderita. *Univ Muhammadiyah Surakarta [Internet]*. 2014;1(1):1–17. Available from: http://eprints.ums.ac.id/28061/15/NASKAH_PUBLIKASI.pdf
7. Wahab A. Faktor-faktor yang berhubungan dengan keluhan nyeri punggung bawah (low back pain) pada nelayan di Desa Batu Karas

- Kecamatan Cijulang Pangandaran. *Biomedika*. 2019;11(1):35.
8. Mulfianda R, Desreza N, Maulidya R. Faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian nyeri punggung bawah (NPB) pada karyawan di Kantor PLN Wilayah Aceh Factors Associated with Lower Back Pain (NPB) in Employees at the PLN Office Aceh region. *J Healthc Technol Med*. 2021;7(1):253–62.
 9. Wulandari M, Setyawan D, Zubaidi A. Faktor risiko low back pain pada Mahasiswa Jurusan Ortotik Prostetik Politeknik Kesehatan Surakarta. *J Keterampilan Fis*. 2017;2(1):8–14.
 10. Mastuti KA, Husain F. Gambaran kejadian low back pain pada karyawan CV. Pacific Garment. *J Ilmu Kesehat Mandira Cendikia*. 2023;2(8):297–305.
 11. Pratama S, Asnifatima A, Ginanjar R. Faktor-faktor yang berhubungan terhadap postur kerja bus pusaka di Terminal Baranangsiang Kota Bogor Tahun 2018. *J Mhs Kesehat Masy* [Internet]. 2019;2(4):313–23. Available from: <http://ejournal.uika-bogor.ac.id/index.php/PROMOTOR/article/viewFile/2245/1422>
 12. Aenia D, Fathimah A, Ginanjar R. Faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian low back pain (LBP) pada pekerja pembuat dodol di UMKM Boga Rasa Desa Tenjo Kabupaten Bogor Tahun 2022. *Promotor*. 2023;6(3):236–46.
 13. Br Silitonga SS, Utami TN. Hubungan usia dan lama kerja dengan keluhan nyeri punggung bawah pada nelayan di Kelurahan Belawan II. *PREPOTIF J Kesehat Masy*. 2021;5(2):926–30.
 14. Andini F. Risk factors of Low Back Pain in workes. *Work J Major* |. 2015;4(1):12.
 15. Desyauri R, Aritonang FH, Simanjuntak CA. Indeks massa tubuh (IMT) sebagai faktor risiko pada kecurigaan hernia nukleus pulposus (HNP) lumbal. *J Med Stud*. 2021;1(2):1–7.
 16. Smuck M, Kao MCJ, Brar N, Martinez-Ith A, Choi J, Tomkins-Lane CC. Does physical activity influence the relationship between low back pain and obesity? *Spine J*. 2014 Feb;14(2):209–16. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1529943013016495>
 17. Lucha-López MO, Hidalgo-García C, Montiballano S, Márquez-Gonzalvo S, Ferrández-Laliena L, Müller-Thyssen-Uriarte J, et al. Body mass index and its influence on chronic low back pain in the Spanish population: A secondary analysis from the European Health survey (2020). *Biomedicines*. 2023;11(8).
 18. Suryo P, Sasmoyohati, Hadiarso L. Karakteristik nyeri punggung bawah anggota aktif TNI AD di RSPAD Gatot Soebroto Jakarta. *Cermin Dunia Kedokteran*. 2017;44(7):457–62.
 19. Chin SH, Huang WL, Akter S, Binks M. Obesity and pain: a systematic review. *Int J Obes*. 2020;44(5):969–79. <http://dx.doi.org/10.1038/s41366-019-0505-y>
 20. Adhi AY, Tandiyo DK, Wiyono N. hubungan antara rasio lingkaran pinggang dan panggul dengan derajat nyeri pada pasien low back pain di RS UNS. *Plex Med J*. 2023;2(4):131–9.
 21. Caroline A, Widyadharma E, Sudewi RAA. Obesitas sentral meningkatkan risiko nyeri punggung bawah pada mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter Universitas Udayana. *E-Jurnal Med Udayana*. 2018;7(5):226–9.
 22. Mumtaza MK. Hubungan antara intensitas nyeri dengan keterbatasan fungsional aktivitas sehari-hari pada pasien nyeri punggung bawah di RSPAL dr. Ramelan Surabaya pada Bulan Oktober 2023. *Fakultas Kedokteran Univ Hang Tuah*. 2023
 23. Saragih IS, Saragih ID. Disabilitas pasien low back pain di Rumah Sakit Universitas Sumatera Utara. *J Darma Agung Husada*. 2021;8(1):62–8.
 24. Titze C, Fett D, Trompeter K, Platen P, Gajjar H, Hasenbring MI. Psychosocial subgroups in high-performance athletes with low back pain. *Scand J Pain*. 2021;21(1):59–69.
 25. Buchmann J, Baumann N, Meng K, Semrau J, Kuhl J, Pfeifer K, et al. Endurance and avoidance response patterns in pain patients: Application of action control theory in pain research. *PLoS One*. 2021;16(3 March):1–25

Skabies di Antara Penyakit Kulit: Studi Prevalensi di Klinik Pratama Soedirman Tahun 2024

Rizma Haidif Firinda^{1*}, Madya Ardi Wicaksono², Rizki Amelia Sinensis³, Nafiisah⁴, Wahyu Dwi Kusdaryanto⁵, Suci Ihtiarintyas¹.

ABSTRACT

Scabies is a skin disease caused by infestation of the parasitic mite *Sarcoptes scabiei*, which penetrates the skin and reproduces by laying eggs. Although often regarded as a common and non-severe condition, scabies is classified as a neglected skin disease on a global scale. This study aims to determine the prevalence of scabies in relation to the total number of skin diseases diagnosed at the Soedirman Primary Outpatient Clinic. A descriptive research method was employed, utilizing patient medical records from March to September 2024. Data were collected based on ICD-10 diagnostic codes, including both scabies and other dermatological conditions. The results showed that there were 13 recorded cases of scabies (5.05%) out of a total of 257 diagnosed skin diseases. This prevalence closely aligns with the national prevalence of scabies in Indonesia. Variations in prevalence may be influenced by social and environmental factors, with higher transmission rates occurring in densely populated areas and among individuals with frequent close contact. Preventive measures include health education, personal hygiene, and improved environmental sanitation.

Keywords: Prevalence, *Sarcoptes scabiei*, Skabies.

Skabies merupakan penyakit yang disebabkan tungau *Sarcoptes scabiei* yang menginfeksi kulit. Skabies dianggap sebagai *neglected disease* di seluruh dunia. Skabies memiliki tanda dan gejala seperti gatal yang intens terutama pada malam hari, lesi kulit berupa *burrow* atau terowongan yang khas berwarna putih atau keabu-abuan berupa garis atau berkelok-kelok. Tempat predileksi tersering biasanya ada di sela-sela jari tangan dan kaki, lipatan badan seperti ketiak, siku, daerah perut, bahkan area genital.¹ Penyakit skabies lebih banyak terjadi di negara berkembang, terutama di daerah yang beriklim tropis dan subtropis, seperti Afrika, Amerika Selatan dan Indonesia.² Penyakit kulit ini di Indonesia merupakan salah satu penyakit kulit tersering di fasilitas kesehatan primer, termasuk di Puskesmas atau di Klinik Pratama. Data Kementerian Kesehatan

Republik Indonesia menyatakan prevalensi skabies pada tahun 2018 sebesar 5,6 -12,95% dari seluruh puskesmas di Indonesia dan menduduki peringkat ke-3 dari 12 penyakit kulit terbanyak di puskesmas.³ Studi yang dilakukan Alfadly, *et al* tahun 2024 di RSUD Jagakarsa, Jakarta menemukan prevalensi penyakit kulit akibat infeksi parasit sebanyak 112 pasien dengan skabies berada di urutan pertama sebanyak 97,32%.⁴ Penelitian Afifa, *et al* tahun 2022, menyatakan bahwa 70 subjek yang diperiksa, sebanyak 31 subjek (44,3%) yang mengalami skabies.⁵ Penelitian lain di Pondok Pesantren Al Ikhsan Desa Beji Kecamatan Kedungbanteng, Kabupaten Banyamas mendapatkan hasil 56 orang dari 93 orang menderita skabies.⁶

Penyakit kulit masih menjadi masalah kesehatan masyarakat yang utama di Indonesia. Penyakit kulit terbagi menjadi penyakit kulit infeksi dan non-infeksi. Penyakit kulit non-infeksi seperti dermatitis dan penyakit kulit infeksi seperti skabies, impetigo, kusta. Data epidemiologi penyakit kulit non-infeksi dan infeksi masih terbatas di Indonesia, sehingga penelitian yang berkaitan dengan epidemiologi kejadian penyakit kulit khususnya skabies ini akan memberikan wawasan yang lebih baik terhadap penyakit kulit di Indonesia.⁷ Skabies juga dapat

* Corresponding author: rizmahaidiff@gmail.ac.id

¹ Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto, Indonesia.

² Departemen IKM, Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman Purwokerto, Indonesia.

³ Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman Purwokerto, Indonesia.

⁴ Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman Purwokerto, Indonesia.

⁵ Departemen THT-KL, Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman Purwokerto, Indonesia.

menjadi pintu masuk bagi infeksi sekunder yang lebih serius, seperti impetigo, yang dapat menambah beban pelayanan kesehatan di klinik dan rumah sakit.⁸

Penelitian dilaksanakan di Klinik Pratama Rawat Jalan Soedirman yang merupakan klinik pratama di Banyumas, Jawa Tengah. Studi pendahuluan yang dilakukan peneliti diketahui belum pernah ada penelitian tentang prevalensi skabies dan jumlah total penyakit kulit yang ada di Klinik Pratama Soedirman selain itu Klinik Pratama Soedirman terletak di kawasan Kampus Unsoed yang merupakan klinik yang berada ditengah kota sehingga mudah diakses bagi pasien. Data prevalensi skabies dapat menjadi dasar melakukan tindakan pencegahan dan pengobatan di masyarakat. Berdasarkan uraian tersebut peneliti menyadari pentingnya penelitian tentang prevalensi skabies terhadap total penyakit kulit di Klinik Pratama Rawat Jalan Soedirman.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode penelitian deskriptif menggunakan data rekam medis di Klinik Pratama Rawat Jalan Soedirman. Klinik ini berlokasi di kawasan kampus Unsoed Kalibakal dan merupakan fasilitas pelayanan kesehatan di bawah pengelolaan Universitas Jenderal Soedirman. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien yang memiliki diagnosis penyakit kulit berdasarkan klasifikasi ICD-10 yang tercatat di Klinik Pratama Rawat Jalan Soedirman selama periode Maret hingga September 2024.

Diagnosis yang dimasukkan mencakup skabies maupun penyakit kulit lainnya seperti dermatitis, urtikaria, dan tinea, sedangkan kriteria eksklusi adalah pasien yang tidak memiliki diagnosis penyakit kulit atau memiliki rekam medis yang tidak lengkap, termasuk tidak adanya pencatatan kode ICD-10 atau informasi diagnosis yang tidak dapat diverifikasi. Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah *total sampling*, yaitu seluruh data rekam medis yang memenuhi kriteria inklusi dianalisis dalam penelitian ini.

Penelitian dimulai dengan persiapan tahap persiapan, termasuk memperoleh izin penelitian dari klinik Pratama Rawat Jalan Soedirman, serta

menyusun list instrument untuk pencatatan data dari rekam medis. Selama tahap pengumpulan data, peneliti mengakses rekam medis elektronik untuk mencatat data pasien yang memenuhi syarat dan memasukkannya ke dalam *checklist*. Data tersebut kemudian dikodekan menggunakan ICD-10, dan informasi diagnosis skabies dikelompokkan sesuai dengan kode skabies, dan penyakit kulit lainnya dengan kode penyakit kulit lain. Penyakit kulit lainnya didata kemudian dicatat dan dianalisis menggunakan *Microsoft Excel*.

Persetujuan etik dilakukan di Komisi Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) FK Unsoed dengan nomor 038/KEPK/PE/III/2025.

HASIL

Penelitian ini menggunakan metode deskriptif yang meneliti prevalensi pasien skabies pada penyakit dermatologis lainnya menggunakan data sekunder. Data yang terkumpul dari bulan Maret sampai September 2024 sebanyak 6878 data. Penulis mendapatkan data penyakit kulit sebanyak 257 data. Diagnosis penyakit kulit terbanyak diantaranya adalah dermatitis, urtikaria, tinea corporis dan skabies, dengan jumlah diagnosis skabies 13 data atau sebanyak 5,05 % dari diagnosis seluruh penyakit kulit.

Tabel 1. Persentase penyakit skabies terhadap total penyakit kulit di Klinik Pratama Rawat Jalan Soedirman

Nama Penyakit	n	Persentase
Skabies	13	5,05 %
Penyakit kulit lain	244	94,95 %
Total	257	100 %

Data skabies yang didapatkan sebanyak 13 data dengan data demografi jenis kelamin seperti Tabel II dibawah ini, yaitu jumlah data laki-laki sebanyak 5 data dan wanita 8 data sedangkan usia penderita skabies rata-rata berusia 20 tahun. Waktu kunjungan pasien skabies terbanyak ada pada bulan Maret dan Mei yang berjumlah 4 data.

Tabel 2. Data demografi pasien skabies di Klinik Pratama Rawat Jalan Soedirman

Karakteristik	Jumlah	Persentase (%)
Jenis kelamin		
Wanita	5	38
Laki-laki	8	62
Usia (tahun)		
18	1	7,7
19	4	30,7
20	4	30,7
21	1	7,7
22	1	7,7
23	2	15,4
Waktu Kunjungan		
Maret	4	30,7
April	0	0
Mei	4	30,7
Juni	2	15,4
Juli	1	7,7
Agustus	1	7,7
September	1	7,7

PEMBAHASAN

Prevalensi skabies pada diagnosis penyakit kulit di Klinik Pratama Rawat Jalan Soedirman adalah 5,05%. Kondisi ini hampir sesuai dengan prevalensi di Indonesia, data prevalensi skabies bervariasi sebesar 5,60–12,95%, hal ini karena tingkat prevalensi berbeda di setiap kondisi dan lingkungan sekitar, prevalensi skabies biasanya tinggi di lingkungan dengan hunian yang padat yang sering terjadi kontak erat yang berulang antara penghuni.⁹ Kondisi demografi dan sosial di sekitar Klinik Pratama Rawat Jalan Soedirman bukan merupakan daerah dengan kepadatan penduduk yang tinggi tetapi prevalensi yang didapatkan hampir sama. Hal ini dapat terjadi karena faktor risiko penularan skabies tidak hanya pada kondisi demografi dan sosial, bisa juga karena kontak fisik antar penderita dan kebersihan diri yang kurang baik sehingga perlu perhatian lebih lanjut.

Hasil penelitian ini mendapatkan bahwa di Klinik Pratama Rawat Jalan Soedirman, jumlah wanita yang menderita skabies lebih banyak dibandingkan dengan laki-laki. Hal ini berbeda dibandingkan penelitian dari Putranti, *et al* tahun 2024 yang mendapatkan hasil bahwa siswa laki-laki lebih banyak yang menderita skabies dibandingkan siswa perempuan di Pesantren X Wonosobo yang mungkin terjadi karena siswa perempuan lebih memperhatikan kebersihan diri dan cenderung malu

jika meminjam perlengkapan mandi orang lain.¹⁰ Kunjungan pasien wanita yang lebih tinggi ke Klinik Pratama Rawat Jalan Soedirman dimungkinkan juga karena tingkat perhatian yang lebih pada kesehatan kulit sehingga lebih aktif untuk mencari pengobatan. Studi di RSUD Jagakarsa juga mendapatkan bahwa prevalensi penyakit kulit lebih sering pada wanita dibandingkan laki-laki.⁴

Penelitian ini juga mendapatkan hasil yang terkena skabies rata-rata diusia 20 tahun yang berarti sudah memasuki usia dewasa.¹¹ Hal ini berbeda dengan penelitian tentang epidemiologi dan prevalensi di Indonesia yang mengatakan bahwa usia yang sering terkena skabies adalah anak-anak dan lansia. Anak-anak rentan terkena skabies karena imunitas yang lebih rendah dibandingkan dewasa, sedangkan pada lansia sering terjadi karena penurunan imunitas dan perubahan fisiologi kulit.¹² Penelitian ini mendapatkan pasien skabies rata-rata usia 20 tahun dikarenakan di Klinik Pratama Rawat Jalan Soedirman yang terletak di Kawasan kampus dan memiliki jumlah kunjungan pasien yang kebanyakan adalah berusia 20 tahun sesuai dengan penelitian Sinensis, *et al* (2025).¹³

Waktu kunjungan ketiga belas pasien skabies pada penelitian ini tersebar dari bulan Maret sampai September 2024. Kunjungan paling banyak terdapat pada bulan Maret dan Mei sebanyak masing-masing 30,7% dan paling sedikit pada bulan April. Data ini belum dapat disimpulkan karena pada bulan Maret sampai September di Indonesia mengalami musim hujan dan musim kemarau.¹⁴ Studi di Perancis melaporkan bahwa terjadi peningkatan kasus skabies pada bulan-bulan yang lebih dingin, terutama musim dingin. Hal ini sejalan dengan penelitian [Niedringhaus, et al](#) yang mengatakan bahwa *Sarcoptes scabiei* dapat bertahan hidup lebih beberapa hari sampai lebih dari seminggu di lingkungan yang dingin. Hasil penelitian mendapatkan tungau dapat bertahan hidup selama 8 hari pada suhu 18°C¹⁵ Hal ini dapat diartikan bahwa pada lingkungan dengan suhu dingin, risiko penularan dapat lebih tinggi dibandingkan lingkungan dengan suhu sedang atau panas.

Skabies merupakan penyakit yang diakibatkan jenis tungau *S. scabiei* yang masuk ke dalam kulit dan bertelur. Kesulitan dalam pengendalian dan pemberantasan skabies di suatu kelompok populasi

terkait dengan rendahnya pengetahuan mengenai skabies dan kebersihan diri, sulitnya diagnosis secara klinis maupun etiologi, karena tatalaksana yang harus dilakukan dengan pendekatan kelompok.⁹ Tungau *Sarcoptes* dapat masuk ke dalam kulit dan membuat terowongan dengan permukaan yang sedikit terangkat dari kulit sehingga terlihat di permukaan kulit sebagai garis tipis yang berkelok-kelok dengan panjang dapat mencapai lebih dari 1 cm. Tungau betina akan menggali terowongan terutama di waktu malam sambil meletakkan 2–3 telur setiap harinya sehingga menyebabkan timbulnya papul di permukaan kulit hospes.¹⁴ Diagnosis skabies dapat ditegakkan dengan adanya 2 dari 4 tanda cardinal, yaitu (a) gatal pada malam hari, (b) gejala sama dalam satu kelompok, (c) adanya terowongan atau kunikulus ditempat predileksi, dan (d) ditemukan satu atau lebih tungau *S. scabiei* stadium hidup. Skabies merupakan penyakit kulit yang mirip dengan penyakit kulit lainnya dengan keluhan gatal, sehingga klinisi perlu mempertimbangkan dengan baik diagnosis ini.¹⁷

Penularan skabies secara langsung terjadi akibat tungau dari orang terinfeksi berpindah ke orang sehat melalui kontak langsung kulit ke kulit yang terjadi dalam waktu lama minimal 15–20 menit. Penularan tidak dapat terjadi melalui kontak kulit jika dalam waktu singkat seperti saat berjabat tangan.¹⁸ Penularan tidak langsung atau penularan melalui lingkungan terjadi apabila tungau melekat di barang-barang, seperti handuk, selimut, atau tempat tidur yang dipakai oleh penderita skabies kemudian dipakai bersama oleh orang sehat. Faktor lingkungan juga berperan dalam proses penularan faktor eksternal yang terdiri dari faktor fisik (bentang alam, iklim), biologi (agen penyebaran penyakit), dan sosioekonomi yaitu sanitasi, membuat sebaran penyakit skabies meluas. Sanitasi lingkungan yang baik dan sehat diharapkan dapat menurunkan kejadian skabies, serta mencegah penularan penyakit.⁷ Penularan dari hewan ke manusia juga dapat terjadi pada skabies. Faktor risiko penularan zoonosis atau dari hewan ke manusia dapat melalui kontak dengan hewan peliharaan ataupun dengan hewan ternak. Penularan ini biasanya terjadi pada orang yang memiliki kontak erat dengan hewan, seperti pemilik hewan peliharaan, pekerja di kebun binatang atau peternakan dan juga petugas kesehatan.¹⁹

Skabies menyebabkan gatal hebat pada malam hari yang akan menyebabkan gangguan tidur yang akan berdampak pada performa sekolah atau pekerjaan sehingga pengobatan skabies ini perlu dilakukan pada semua kasus terkonfirmasi skabies dan pada seluruh penghuni rumah dan yang berkontak.²⁰ Pemberian obat untuk skabies dapat menggunakan krim permethrin 5% yang sudah tersedia di puskesmas atau di klinik pratama. Penggunaan krim ini harus dioleskan ke seluruh tubuh selama 8–14 jam atau semalaman, kemudian dibilas dan diulang satu minggu kemudian. Edukasi penggunaan obat ini harus dilakukan agar pengobatan lebih efektif.²¹

Skabies tidak dianggap sebagai penyakit mematikan, namun mempengaruhi kualitas hidup penderitanya, oleh karena itu pengurangan dan pencegahan sangat penting. Pencegahan yang bisa dilakukan adalah dengan meningkatkan kesadaran dan pengetahuan masyarakat mengenai penyakit dan tindakan pencegahan. Bahan yang terkena tungau seperti handuk, spre, dan pakaian harus dicuci dengan air panas, jika tidak ada air panas dapat melakukan sterilisasi dengan menyimpan bahan yang terinfeksi dengan memasukkan dalam kantong plastik selama 7 hari, karena tungau *S. scabiei* bertahan hidup 3 hari di luar tubuh inang.²²

SIMPULAN

Prevalensi skabies terhadap total penyakit kulit di Klinik Pratama Rawat Jalan Soedirman sebanyak 5,05%. Skabies merupakan penyakit yang diakibatkan infeksi tungau *Sarcoptes scabiei*. Prevelensi yang berbeda berkaitan dengan kondisi sosial dan lingkungan. Penularan sering terjadi pada populasi yang padat dan sering terjadi kontak secara langsung, sedangkan pencegahan dapat dilakukan dengan edukasi, kebersihan diri, dan sanitasi lingkungan yang baik. Skabies merupakan penyakit yang dapat sembuh dengan pengobatan yang adekuat sehingga dengan adanya hasil penelitian ini diharapkan pencegahan dan pengobatan dapat dilakukan dengan baik.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Klinik Pratama Rawat Jalan Soedirman dan seluruh pihak yang membantu dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Arlian LG, Morgan MS. A review of *Sarcoptes scabiei*: past, present and future. *Parasit Vectors*. 2017 Dec 20;10(1):297.
2. World Health Organization. Scabies. [update 31 May 2025; cited 2025 Jan]. Page Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/scabies>.
3. Devira Oktaviana L, Azizah R,. Meta-analysis study: Risk factors for scabies skin disease incidence in islamic boarding school students in Indonesia 2011-2021. *Kesmas Indonesia*. 2022 Jul; 14:237–54.
4. Alfadli R, Khairunisa S. Prevalensi penyakit kulit infeksi dan non-infeksi di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUD Jagakarsa Periode Februari 2023 - Januari 2024. *Jurnal Kedokteran Meditek*. 2024; 30(3): 151–6. Available from: <https://ejournal.ukrida.ac.id/index.php/Meditek/article/view/3254>
5. AfifaAN, Hilal N, Cahyono T. Hubungan personal hygiene dan kepadatan hunian dengan kejadian skabies pada Warga Binaan Pemasyarakatan (WBP) Di Lembaga Pemasyarakatan Kelas IIA Purwokerto. *Buletin Keslingmas*. 2022 Jul 4;41(2):70–6.
6. Rofifah TN, Lagiono, Utomo B. Hubungan sanitasi asrama dan personal hygiene santri dengan kejadian skabies di Pondok Pesantren Al Ikhsan Desa Beji Kecamatan Kedungbanteng, Kabupaten Banyumas Tahun 2018. *Buletin Keslingmas*. 2019;38(1):102–10. Available from: <https://ejournal.poltekkes-smg.ac.id/ojs/index.php/keslingmas/article/view/4081>
7. Sulistiarini F, Porusia M, Asyfiradayati R, Halimah S. Hubungan faktor lingkungan fisik dan personal hygiene dengan kejadian skabies di Pondok Pesantren. *Jurnal Kesehatan*. 2022 Dec 10;15(2):137–50.
8. Akpan E, Thean LJ, Baskota R, Mani J, Mow M, Kama M, et al. Costs of primary healthcare presentations and hospital admissions for scabies and related skin infections in Fiji, 2018–2019. *PLOS Global Public Health*. 2024 Oct 10;4.
9. Kemenkes RI. Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2016. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2016.
10. Putranti IO, Suryani LK, Safitri LA. Prevalence, severity of scabies, and relationship between gender and education level with scabies disease in Pesantren X Wonosobo. *Jurnal EduHealth*. 2024.
11. Kementerian Kesehatan RI. Kategori usia. Ayo Sehat Kemenkes RI. DKI Jakarta: Kemenkes. Page available from: <https://ayosehat.kemkes.go.id/kategori-usia>
12. Trasia RF. Scabies in Indonesia: Epidemiology and prevention. *Insights in Public Health Journal*. 2021 Jan 11;1(2):30.
13. Sinensis RA, Wicaksono MA, Firinda RH, Nafisah, Kamal I. Prevalence of hypertension among young adult Patients at Klinik Soedirman Purwokerto. *Medical and Health Journal* [Internet]. 2025 Feb 17;4(2):159–66. Available from: <https://jos.unsoed.ac.id/index.php/mhj>
14. Wicaksono A. BMKG. 2025 [cited 2025 May 9]. Anomali suhu udara tahunan. Available from: <https://www.bmkg.go.id/iklim/anomali-suhu-udara-rata-rata-tahun-2024>
15. Niedringhaus KD, Brown JD, Ternent MA, Peltier SK, Yabsley MJ. Effects of temperature on the survival of *Sarcoptes scabiei* of Black Bear (*Ursus americanus*) origin. *Parasitol Res*. 2019 Oct 6;118(10):2767–72.
16. Thomas C, Coates SJ, Engelman D, Chosidow O, Chang AY. Ectoparasites. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Mar;82(3):533–48.
17. Kurniawan M, Sie M, Ling S. Diagnosis dan terapi skabies. Jakarta: Cermin Dunia Kedokteran. 2020; 47(2).
18. Gunardi KY, Sungkar S, Irawan Y, Widaty S. Level of evidence diagnosis skabies berdasarkan Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. *eJournal Kedokteran Indonesia*; 2022;10(3).

19. Wahdini S, Sungkar S. Parasitological aspects of *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*. Jurnal Entomologi Indonesia. 2024 Jan 4;20(3):275. Available from: <https://dx.doi.org/10.5994/jei.20.3.275>
20. Triyanti MN. Albendazole oral sebagai alternatif pengobatan skabies. Cermin Dunia Kedokteran, 50(8), 438–442. <https://doi.org/10.55175/cdk.v50i8.641>
21. Meidina R, Iskandar W, Astuti RDI. Systematic review: Perbandingan efektivitas pemberian terapi ivermektin dengan permetrin pada pengobatan skabies. Jurnal Integrasi Kesehatan & Sains. 2021 Jul 31;3(2). 142-147. <https://doi.org/10.29313/jiks.v3i2.7307>
22. Widaty S, Miranda E, Cornain EF, Rizky LA. Scabies: Update on treatment and efforts for prevention and control in highly endemic settings. Journal of Infection in Developing Countries; 2022;16. p. 244–251.

Laporan Kasus

Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor di Regio Bahu yang menyerupai Undifferentiated Carcinoma: Tantangan Diagnostik

Fitri Nur Handriyani^{1*}, Tofrizal^{1,2}, Pamela Mayorita^{1,2}

ABSTRACT

Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) is a rare and aggressive group of neoplasms arising from the peripheral nervous system sheath cells (Schwann cells or perineurial cells). Malignant peripheral nerve sheath tumors are typically seen in patients aged 20–50 years, and the most common sites are the trunk and extremities. This case highlights the diagnostic complexity and distinguishes MPNST from undifferentiated carcinoma. We present a case report of a 59-year-old male patient who presented with a rapidly growing mass in the right shoulder for six months. Clinical examination on his shoulder showed a solid mass, lobulated and ulcerated, and an irregular margin measuring 16x12x5 cm. A thoracic MRI revealed a large mass, fusiform and lobulated, with dimensions of 15.02 x 15.81 x 12.65 cm. The patient underwent surgical incision biopsy of the mass. Histopathological and immunohistochemical examinations with S100 and cytokeratin (CK) markers were performed on this patient with MPNST results. The immunoprofile of MPNST showed focal positive staining for S100 marker and negative staining for CK marker. The diagnosis of malignant peripheral nerve sheath tumor can be more challenging if the histopathological examination resembles a feature of undifferentiated carcinoma, like lobulated pattern and clustering of cells with round-oval nuclei. The role of immunohistochemical examination is very important to rule out differential diagnoses.

Keywords: cytokeratin, histopathology, immunohistochemical, Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST), undifferentiated carcinoma

Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) merupakan tumor ganas yang berasal dari selubung saraf tepi (*peripheral nerve sheath*) atau menunjukkan diferensiasi elemen-elemen selubung saraf.¹ *Malignant peripheral nerve sheath tumor* termasuk salah satu sarkoma jaringan lunak yang jarang terjadi.^{2,3} Insiden MPNST yaitu 3-5% dari sarkoma jaringan lunak dan berkisar 1-2 kasus per 100.000 populasi/tahun. Kejadian pada perempuan dan laki-laki sama saja, dengan rentang usia 20-50 tahun.¹ Data epidemiologi kasus MPNST di Indonesia masih terbatas. Daniel dkk, melaporkan satu kasus MPNST di mediastinum posterior pada seorang pasien laki-laki berusia 41 tahun.⁴ MPNST bersifat agresif lokal, rekurensi, metastasis dan tingkat mortalitas yang tinggi.^{1,5}

Kejadian MPNST pada usia yang lebih muda biasanya dikaitkan dengan riwayat neurofibromatosis tipe 1 (NF1). Beberapa kasus MPNST dapat terjadi sporadik *de novo*.^{1,6,7} MPNST sering memberikan gambaran yang menyerupai tumor-tumor jaringan lunak non neural dan *undifferentiated carcinoma*, sehingga sulit dikenali bila hanya berdasarkan gambaran morfologi.^{2,6} Lokasi yang paling umum kasus MPNST ini terjadi pada ekstremitas, dada, punggung, kepala dan leher. Hampir 70% muncul pada saraf perifer dan dapat terjadi pada saraf *sciatic*, pleksus brachialis, pleksus sakralis dan saraf paraspinal.^{1,6} Manifestasi klinis yang ditimbulkan bervariasi tergantung pada massa dan kerusakan saraf yang terjadi.⁷ Sensasi nyeri menjalar, parestesia dan kelemahan pada ekstremitas yang terkena dapat dialami oleh penderita MPNST ini.^{1,2,7}

Berikut dilaporkan satu kasus pasien laki-laki berusia 59 tahun dengan diagnosis klinis yaitu tumor et regio *shoulder* dekstra suspect malignant. Pemeriksaan histopatologi menyerupai

* Corresponding author: fitri.n.handriyani@gmail.com

¹ Department of Anatomical Pathology, Faculty of Medicine Universitas Andalas, Padang, Sumatera Barat, Indonesia

² Anatomical Pathology Laboratory Dr. M. Djamil Hospital, Padang, Sumatera Barat, Indonesia.

undifferentiated carcinoma sehingga dilanjutkan pemeriksaan imunohistokimia sebagai konfirmasi.

LAPORAN KASUS

Seorang pasien laki-laki berusia 59 tahun datang ke Poliklinik Bedah Onkologi RSUP Dr. M. Djamil Padang dengan keluhan benjolan yang cepat membesar dan terasa nyeri di bahu kanan dalam kurun waktu enam bulan. Awalnya benjolan muncul 5 tahun yang lalu seukuran telur puyuh dan cepat membesar sejak enam bulan terakhir. Pasien mengalami penurunan berat badan dalam enam bulan terakhir. Tidak ada riwayat keluhan seperti ini sebelumnya dan tidak ada riwayat keluarga yang menderita penyakit yang sama. Pemeriksaan fisik regio bahu kanan ditemukan massa berukuran 16x12x10,5 cm, berwarna putih kekuningan dan bagian kehitaman pada permukaan (gambar 1A), konsistensi padat, permukaan berlobus, pinggir irregular, batas tidak tegas, terfiksir dan nyeri tekan.



Gambar 1. (A) Pemeriksaan fisik regio bahu kanan: Massa berwarna putih kekuningan dan bagian kehitaman pada permukaan, berlobus dan ulserasi. (B) Pemeriksaan MRI Toraks Potongan *coronal*: massa batas tidak jelas

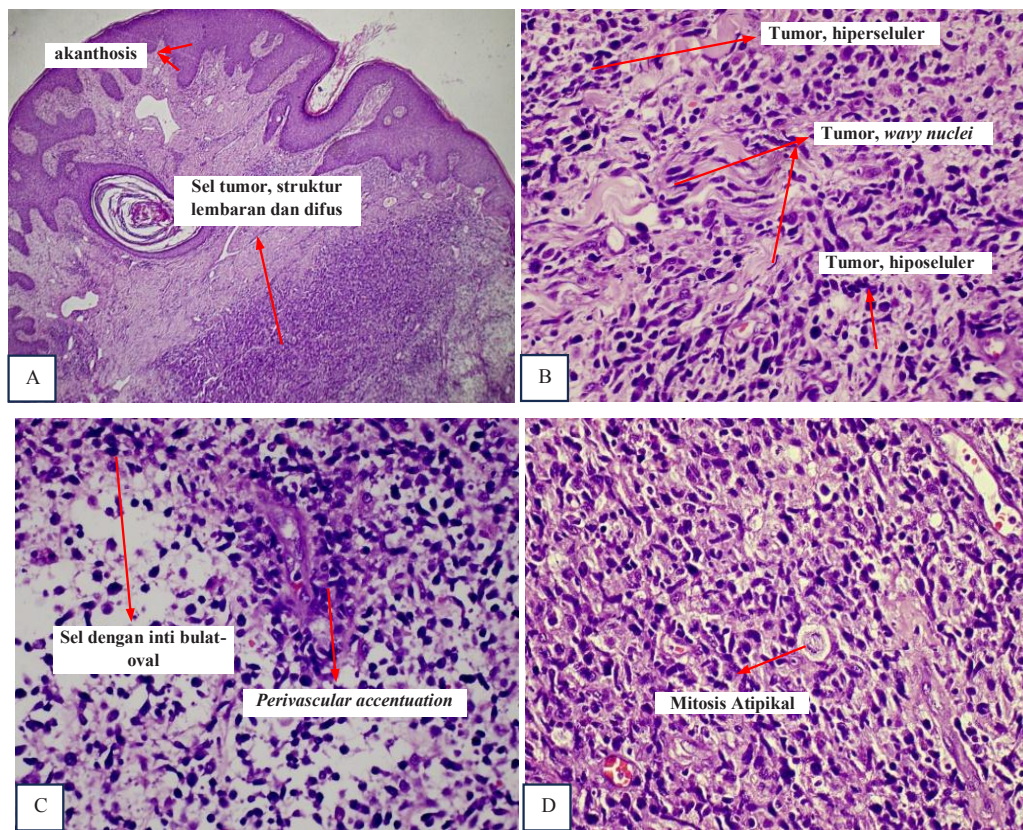
Pemeriksaan *magnetic resonance imaging* (MRI) torak didapatkan massa besar bentuk fusiform dengan ujung sebagian meruncing dan bentuk *lobulated* ukuran 15,02x15,81x12,65 cm di jaringan lunak daerah bahu kanan. Tampak gambaran *split fat sign*, tanda fasikuler dan margin sinyal tampak mendestruksi tulang-tulang sekitar bahu kanan (gambar 1B). Pasien lalu dilakukan tindakan bedah insisi biopsi, selanjutnya sampel dikirim ke laboratorium patologi anatomi RSUP Dr.

M. Djamil Padang untuk pemeriksaan histopatologi. Pemeriksaan makroskopis (gambar 2) didapatkan dua potong jaringan berkulit, putih kecoklatan, kenyal padat berukuran 2,5x1,3x0,4 cm. Penampang tampak bagian putih kecoklatan.



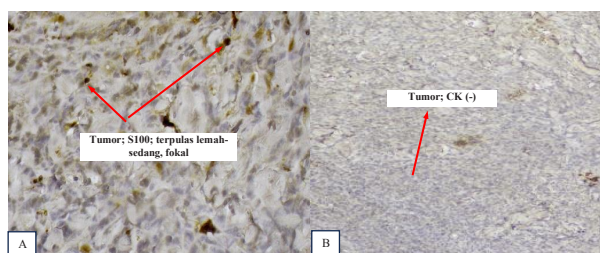
Gambar 2. Pemeriksaan makroskopis: dua potong jaringan berkulit, putih kecoklatan dan kenyal padat.

Pemeriksaan mikroskopis tampak potongan jaringan dengan sebagian epidermis mengalami ulserasi. Lapisan dermis terdiri atas jaringan ikat yang sebagian longgar. Pada dermis bawah tampak proliferasi sel-sel tumor yang tumbuh membentuk pola lembaran dan difus dengan bagian-bagian sel hiperseluler, serta bagian hiposeluler. Sel-sel dengan inti bulat-oval dan *wavy*, sebagian hiperkromatik, sebagian vesikuler, kromatin kasar, anak inti sebagian nyata dan mitosis atipik mudah ditemukan (gambar 3). Tampak infiltrasi sel limfosit, sel plasma, leukosit PMN diantaranya dan tampak "*perivascular accentuation*". Kesimpulan pemeriksaan histopatologi didapatkan kesan *Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor* dengan diagnosis banding *undifferentiated carcinoma*. Pemeriksaan imunohistokimia diperlukan untuk konfirmasi diagnosis, sehingga dapat menyingkirkan diagnosis banding.



Gambar 3. Pemeriksaan Mikroskopik MPNST. (A) Sel-sel tumor dengan pola lembaran dan difus (Obj 4x), (B) Sel tumor hiposeluler dan hiperseluler, Sel tumor dengan inti wavy (Obj 40x), (C) Sel tumor yang mengelilingi pembuluh darah (*Perivascular accentuation*). Sel dengan inti bulat-oval (Obj, 40x), (D) Mitosis atipikal (Obj 40x).

Pemeriksaan imunohistokimia yang digunakan yaitu marka S100 dan marka CK. Marka S100 untuk mengetahui keberadaan diferensiasi sel saraf dan marka CK digunakan untuk mengetahui diferensiasi epitelial. Hasil pemeriksaan imunohistokimia didapatkan bahwa marka S100 terpusat positif fokal dengan intensitas lemah-sedang, sedangkan marka CK didapatkan tidak terpusat (negatif) pada sel tumor (Gambar 4).



Gambar 4. Pemeriksaan imunohistokimia MPNST. (A) Marka S100: terpusat positif lemah-sedang dan fokal (Obj 40x). (B) Marka Sitokeratin (CK): Negatif pada sel tumor (Obj 10x).

PEMBAHASAN

Malignant peripheral nerve sheath tumor adalah tumor ganas sel spindle dengan inti wavy (sel saraf perifer) dan atau diferensiasi selubung saraf perifer yang dapat berasal dari tumor jinak diferensiasi sel saraf tepi sebelumnya seperti riwayat neurofibromatosis tipe 1 (NF1).¹ Insidensi MPNST ini cukup jarang, berkisar 5%-10% kejadian sarkoma pada jaringan lunak tetapi memiliki tingkat mortalitas yang tinggi.⁸ MPNST ini diperkirakan dapat disebabkan oleh paparan radiasi sebelumnya dan mutasi pada gen NF1. Neurofibromatosis tipe 1 (NF1) adalah kelainan autosomal dominan kompleks yang ditandai dengan mutasi germline dan manifestasi klinis pada banyak organ. NF1 terletak di kromosom 17q11 dan mengkode protein neurofibromin yaitu analog dari regulator negatif proto-onkogen RAS. Mutasi NF1 dapat menyebabkan aktivasi jalur pensinyalan hilir *Mitogen-activated protein kinase/ERK kinase*

(MEK) dan *Phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B* (PI3K-AKT), sehingga menghasilkan mekanisme proliferasi sel yang abnormal.³

Kasus ini melaporkan MPNST yang terjadi pada pasien laki-laki berusia 59 tahun. Data epidemiologi menyebutkan bahwa kejadian MPNST antara laki-laki dan perempuan sama, pada rentang usia 20-50 tahun dan jarang pada anak-anak. MPNST yang berkaitan dengan NF1 terjadi pada usia yang lebih muda dibandingkan MPNST sporadik.¹ MPNST sporadik biasanya berupa lesi soliter dan dapat muncul di berbagai bagian tubuh, termasuk ekstremitas (tangan dan kaki), sedangkan lesi MPNST yang berkaitan dengan NF1 multipel dan cenderung muncul di area yang sebelumnya terdapat neurofibroma.⁹

Manifestasi klinis pasien ini berupa benjolan yang cepat membesar dan terasa nyeri di bahu kanan dalam kurun waktu enam bulan. World Health Organization Classification of Soft Tissue Tumor and Bone menyebutkan bahwa keluhan yang sering didapatkan pada pasien MPNST adalah benjolan dan terasa nyeri.¹ Hal yang serupa didapatkan pada laporan kasus oleh Arin C *et al*, tentang MPNST pada pasien laki-laki berusia 54 tahun dengan keluhan massa di regio femoralis kanan dan nyeri.¹⁰ Kasus yang sama juga dilaporkan oleh Chong MY *et al*, kasus MPNST pada pasien laki-laki dengan usia lebih tua yaitu 78 tahun yang mengeluhkan benjolan di regio lutut kiri.¹¹ Ma *et al*, melaporkan bahwa massa yang cepat membesar dan nyeri juga dikeluhkan pada MPNST yang berkaitan dengan NF1.¹²

Pemeriksaan histopatologi disimpulkan sebagai MPNST dengan diagnosis banding *undifferentiated carcinoma*. Gambaran mikroskopis ditemukan proliferasi sel dengan inti bulat-oval dan inti wavy (diferensiasi saraf perifer). Berdasarkan literatur dalam World Health Organization Classification of Soft Tissue and Bone Edisi 5 tahun 2020, gambaran mikroskopik MPNST adalah sel berbentuk spindel atau *serpentine*, inti wavy dengan pola fasikulus, area hiposeluler dan hiperseluler (*tapestry appearance*), inti hiperkromatik dan sitoplasma pucat. Beberapa menunjukkan pola *haemangiopericytoma-like vascular*, mitosis atipikal yang jelas, nekrosis geografik dan *perivascular accentuation*.¹ Pemeriksaan histopatologi pada kasus MPNST

yang dilaporkan oleh Molham *et al*, menunjukkan sel spindel *high grade sarcoma*, area hiperseluler dengan aktivitas mitosis tinggi, pleomorfisme inti dan transformasi sel tumor dari diferensiasi saraf.¹²

Literatur lain menyebutkan gambaran histopatologi MPNST terdiri atas campuran area hiperseluler dan hiposeluler (*marble pattern*) dengan area hiposeluler menunjukkan latar belakang mikroid. Sel-sel tumor berbentuk spindel, tetapi seringkali lebih pleomorfik dan *high grade sarcoma*. Sel tumor MPNST secara klasik digambarkan sebagai sel spindel dengan inti wavy. Berbeda dengan inti tumor selubung saraf jinak, MPNST biasanya memiliki kromatin yang gelap dan *smudge*.¹³ Hasil pemeriksaan mikroskopis MPNST pada seorang perempuan berusia 47 tahun yang dilaporkan oleh Senthilkumar *et al*, menunjukkan sel-sel spindel yang tersusun membentuk pola fasikulus dengan inti wavy dan sitoplasma eosinofilik. Tampak area yang menunjukkan diferensiasi rhabdoid.⁵

Hasil pemeriksaan histopatologi pada pasien laki-laki berusia 45 tahun dengan diagnosis MPNST di regio parotis kanan yang dilaporkan oleh Garima D *et al*, serupa dengan kasus ini yaitu ditemukan sel tumor ganas dengan pola fasikulus yang berada di area hiposeluler, hiperseluler, hialinisasi dan degenerasi mikroid. Sitomorfologi sel tumor berupa sel spindel, inti wavy dan *stellate* hingga pleomorfik, sitoplasma sedang eosinofilik, kromatin *dispersed* dan mitosis atipikal 10-12/Hpf (*High power field*). Diantaranya tampak nekrosis, tidak ditemukan emboli sel tumor dalam pembuluh limfovaskular dan margin reseksi bebas tumor.¹²

Gambaran pola lembaran dan proliferasi sel dengan inti bulat-oval yang ditemukan pada pemeriksaan mikroskopis pasien ini menyebabkan penegakkan *undifferentiated carcinoma* sebagai diagnosis banding. Sel-sel tumor pada MPNST sering kali memiliki bentuk dan ukuran yang bervariasi. Inti sel dapat menunjukkan pleomorfisme, hiperkromatik (pewarnaan yang lebih gelap dari biasanya) dan diferensiasi sel saraf yang tidak begitu jelas. Gambaran sitomorfologi MPNST lain yang jarang ditemukan seperti epitelioid MPNST, komponen *heterologous*, diferensiasi kelenjar dan pigmen melanin. Gambaran histologis MPNST yang bervariasi dapat menyerupai tumor jaringan lunak jinak seperti neurofibroma hingga fibrosarkoma

bahkan *undifferentiated carcinoma*.¹⁴

Pemeriksaan imunohistokimia marka S100 dan CK dilakukan dengan tujuan menegakkan diagnosis definitive MPNST dan menyingkirkan diagnosis banding. Hasil pemeriksaan imunohistokimia didapatkan marka S100 yang terpulas positif lemah-sedang, fokal dan marka CK yang negatif (gambar 4). Marka S100 adalah antibodi yang digunakan dalam pemeriksaan imunohistokimia untuk mendeteksi tumor yang berasal dari diferensiasi sel saraf Schwann. Namun, diferensiasi sel Schwann di MPNST sering bervariasi, dan tingkat positivitas S100 di MPNST hanya 50–60%. Negativitas marka S100 dapat mengindikasikan dediferensiasi sel Schwann. Satu studi menunjukkan bahwa kurangnya imunoreaktivitas tumor terhadap marka S100, berkaitan dengan peningkatan risiko metastasis jauh lima kali lipat dan peningkatan risiko kematian sebesar 3,45 kali lipat.³

Marka imunohistokimia yang digunakan memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang berbeda-beda, sehingga marka diagnostik tunggal untuk MPNST tidak tersedia saat ini. Marka S100 adalah antibodi yang paling umum digunakan dalam diagnostik MPNST, sekitar 50-90% kasus MPNST. Pewarnaan imunohistokimia S100 pada MPNST biasanya bersifat fokal, kecuali pada epitelioid MPNST. Ekspresi S100 yang difus menunjukkan entitas *Celullar Schwannoma*, melanoma atau *clear cell sarcoma*.¹⁴

Manajemen tatalaksana pasien MPNST adalah pembedahan, radiasi dan kemoterapi. Ukuran tumor yang besar (terutama >5 cm), margin eksisi tumor positif, diferensiasi *high grade*, asosiasi dengan NF-1, rekurensi lokal dan metastasis adalah parameter prognostik prediktif dari penyakit ini.¹⁰

SIMPULAN

MPNST adalah penyakit yang sangat langka dan berkembang sangat cepat. Penegakkan diagnosis dini sangat penting untuk manajemen tatalaksana secara tepat. Gambaran sitomorfologi MPNST sering kali memiliki bentuk dan ukuran yang bervariasi. Pleomorfisme inti, hiperkromatik dengan struktur lembaran menyerupai gambaran mikroskopik suatu *undifferentiated carcinoma*. Pemeriksaan imunohistokimia marka S100 dan CK

dapat membantu penegakkan diagnosis MPNST dan menyingkirkan diagnosis banding *undifferentiated carcinoma*. Marka S100 adalah antibodi yang umum digunakan untuk mengetahui diferensiasi sel saraf.

REKOMENDASI

Pemeriksaan panel imunohistokimia dalam penegakkan diagnosis MPNST sangat diperlukan, karena keterbatasan marka S100 jika digunakan sebagai antibodi tunggal.

REFERENSI

1. Dilani Lokuhetty VAW. Malignant peripheral nerve sheath tumor. In: World Health Organization classification soft tissue and bone tumors. 5th edition. France: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2019. p. 254–9.
2. Knight SWE, Knight TE, Santiago T, Murphy AJ, Abdelhafeez AH. Malignant peripheral nerve sheath tumors—a comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, and multidisciplinary management. *Children*. 2022;9(1).
3. Yao C, Zhou H, Dong Y, Alhaskawi A, Hasan Abdullah Ezzi S et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors: latest concepts in disease pathogenesis and clinical management. *Cancers MDPI*. 2023;15(4):1–19.
4. Maranatha D, Yuniati SK. Seorang laki-laki dengan tumor mediastinum posterior (malignant peripheral nerve sheath tumor). *J Respirasi*. 2016;2(3):82.
5. A.C. S, Sridharan S, Mahendra B, Chander V. Malignant peripheral nerve sheath tumour—A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2019;64:161–4.
6. Weiss-SW and Goldblum JR. Malignant peripheral nerve sheath Tumor. *Enzinger and Weiss soft tissue tumors 7th edition*. 2020. 855–879 p.
7. Prudner BC, Ball T, Rathore R, Hirbe AC. Diagnosis and management of malignant peripheral nerve sheath tumors: Current practice and future perspectives. *Neuro-Oncology Adv*. 2020;2(November 2019):140–9.

8. Marickar YMF, Abraham B. Malignant peripheral nerve sheath tumour – A long story: Case report. *Int J Surg Case Rep.* 2020;77:618–23.
9. Martin E, Coert JH, Flucke UE, Slooff WBM, van de Sande MAJ et al. Neurofibromatosis-associated malignant peripheral nerve sheath tumors in children have a worse prognosis: A nationwide cohort study. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(4):1–9.
10. Celayir A, Özer M, Kavak Ş, Ozsahin MK, Botanlioglu H. Case Report of a patient with malignant peripheral nerve sheath tumor treated with wide resection. *Cureus.* 2023;15(11):1–7.
11. Yang CM, Li JM, Wang R, Lu LG. Malignant peripheral nerve sheath tumor in an elderly patient with superficial spreading melanoma: A case report. *World J Clin Cases.* 2021;9(22):6457–63.
12. Molham Alahmad LK and AA. A Rare Case Report of malignant peripheral nerve sheath tumor in the infratemporal fossa. *ear, Nose Throat Journal Sagepub journal.* 2024;0–3.
13. Leslie G. Dodd and Marilyn M. Bui. Atlas of soft tissue and bone pathology with histologic, cytologic and radiologic correlations. *The Practice of Surgical Pathology.* New York: Demos Medical Publishing; 2015. 140–155 p.
14. James AW, Shurell E, Singh A, Dry SM, Eilber FC. Malignant peripheral nerve sheath tumor. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016; 25(4): 789–802. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2016.05.009>

Case Report

Myasthenia Gravis with Thymoma Complication: Dilemmas and Prospective Anesthesiology Approach

Pelinggo Jaya^{1*}, Pratama Ananda², Novita Anggraeni²

ABSTRACT

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease affecting the postsynaptic neuromuscular junction. Myasthenia Gravis occurs in 1:7500 individuals, mostly female and or Asian. Myasthenia gravis can later be complicated with thymoma, and by several indications might need an operative approach. The need for thymectomy while there is a preexisting neuromuscular anomaly in Myasthenia gravis becomes a dilemma when choosing the right anesthetic regimens. This case report aims to discuss findings and offer a possible anesthetic approach that can be considered for cases of Myasthenia gravis with thymoma complications. We received a referred female patient with main complaints of dyspnoea, which was suspected as lung cancer. After further investigation, we found that the patient has previously been diagnosed with Myasthenia gravis, but did not follow through with her treatment plan. We performed a CT scan and confirmed a suspected thymoma as a complication of her Myasthenia gravis. Tymectomy was performed afterwards under general anesthesia. Post-operative extubation was successful, and maintenance of Myasthenia gravis treatment was followed by a neurologist. MG with thymoma is a rare finding in our hospital. Myasthenia gravis causes neurologic anomalies in which patients require special consideration on choosing a proper anesthesia regimen, as general anesthesia and muscle relaxants can worsen respiratory depression. Developing A proper scoring and suitable management plan will enhance the outcome and quality of life. Currently, there are several known anesthetic and supportive medicine approaches to thymectomy in Myasthenia gravis patients, including alternative regimens with similar efficacy.

Keywords: Anesthesia, Intubation, Myasthenia Gravis, Thymoma

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune neuromuscular disease, marked by presynaptic nicotinic acetylcholine receptors in the neuromuscular junction. Myasthenia gravis occurs in 1:7500 individuals, especially females. Individuals of Asian descent have an even higher risk, with 50% of them occurring before the age of fifteen. The manifestation of myasthenia gravis can be influenced by stress, surgery history, medication (antibiotics, rheumatoid medication, and cardiovascular medication), advanced age, and immunization. A myasthenia gravis patient can present in either the exacerbation or remission phase.¹⁻⁵ Myasthenia gravis patients, especially those of n-AChR type, are more at risk for complicated manifestation of thymoma.

Thymus follicular hyperplasia can be found in at 10-50% of myasthenia gravis patients. Current hypothesis speculates that thymus hyperplasia and T cell infiltration might be influenced by antibody formation in the muscle protein. By several indication, some patients might need thymectomy on latter days.^{1,2}

Thymectomy is a common procedure that reduces symptoms and improves quality of life. However, the need for thymectomy while there is a preexisting neuromuscular anomaly in MG becomes a dilemma when choosing the right anesthetic regimens. It is also worth noting that myasthenia gravis will influence the pharmacodynamics of various medications. For example, myasthenia gravis will increase the sensitivity of non-depolarized neuromuscular blockers, resulting in breathing depression. Prolonged intubation will in return reduce patient's outcome, and induce myasthenic crisis.¹

* Corresponding author: dr.pelinggo@gmail.com

¹ Anesthesiology and Intensive Therapy Residency Program, Faculty of Medicine University of Riau - Arifin Achmad General Hospital, Pekanbaru, Riau, Indonesia

² Department of Anesthesiology and Intensive Therapy, Faculty of Medicine University of Riau - Arifin Achmad General Hospital, Pekanbaru, Riau, Indonesia

We receive a referred patient with main complaint of apnea and suspected lung cancer. Patient also have uncontrolled myasthenia gravis, with current presentation of ocular weakness. The purpose of this case report is to discuss finding and offer possible anesthetic approach that can be considered for cases of MG with thymoma complication.

CASE PRESENTATION

A 29-year-old female was referred to Arifin Achmad General Hospital with prior suspicion of lung cancer. The patient described occasional shortness of breath, numbness in the face and hands, and difficulty talking for 2 months. After further consultation, we found that this patient was previously diagnosed with myasthenia gravis, but did not comply with her medication. The plain x-ray imaging from the referring hospital shows a 2,7 x 1,1 x 2,5 cm amorphic mass in the lung, without lymph node enlargement. Other aspects of the mediastinal landmarks are within normal limits. Different organs and history are unremarkable.



Figure 1. Chest Roentgen

CT-Scan examination was performed to confirm the working diagnosis, and the mass was visualized as a fat-density mass, with suspicion towards thymo-lymphoma or thymus hyperplasia. There is no cardiovascular anomaly found, and the patient was scheduled for thymectomy.

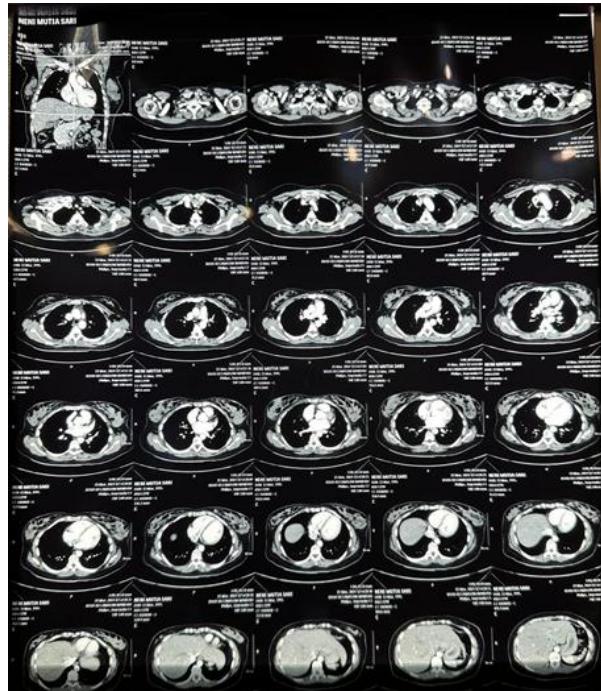


Figure 2. CT Scan Examination

Myasthenia gravis medication was prescribed to improve the clinical state. Myasthenia gravis management includes Pyridostigmine, Methylcobalamine, Methylprednisolone, and Lansoprazole. Before the surgery, the patient exhibits signs of anxiousness, therefore, we prescribe intravenous fentanyl. During surgery, the patient was sedated under general anesthesia, utilizing intravenous fentanyl, without secondary anesthesia. The patient was stable afterwards, and extubation was successfully performed two days after the surgery. The patient was discharged with myasthenia gravis medication and consulted for follow-up. The patient was managed for a total of five days.

DISCUSSION

We receive a patient with a grade II myasthenia gravis. This patient manifests signs of ocular weakness (ptosis), muscle weakness, and mild breathing depression. Fortunately, this patient does not indicate decreased pulmonary function, with a generally good prognosis.⁶⁻⁸

This patient was found with thymoma, as a complication of her untreated myasthenia gravis. Around 10-50% of myasthenia gravis develops

thymus hyperplasia, which is more prominently found in Nicotinic Acetylcholine Receptors (n-AChR) type myasthenia gravis. Immunoglobulin, such as IgG1 and IgG3, could produce n-AChR antibodies. These antibodies will attach to n-AChR and activate the Membrane Attack Complex (MAC). The autoimmune process will prevent muscle phosphorylation and manifest as numbness and muscle depression.^{2,4,9,10} We suspected this patient as n-AChR type myasthenia gravis, supported by her presenting symptoms and presence of thymoma. A confirmation test with an anti-AChR serology test should have been performed. However, it was not performed due to facility limitations.

The management plan for this patient includes stabilization and thymectomy. Thymectomy was performed as an effort to prevent autoantibody development. A random case study shows that thymectomy could also reduce admission time and the need for steroids in patients with thymectomy.^{2,10-12}

Pyridostigmine is a synthetic acetylcholine inhibitor that reduces enzymatic degradation in myasthenia gravis patients. Methylcobalamine is a neuroprotectant that can reduce symptoms of numbness and enhance nerve regeneration. Lansoprazole is a proton-pump inhibitor, which can reduce the risks of aspiration during surgery. The pre-operative management of this patient is suitable with current theory.^{2,10,11,13}

However, we admit that anesthetic management during the operation is not suitable for the existing consensus. By theory, myasthenia gravis patients should not be sedated with general anesthesia. General anesthesia will weaken respiratory function, and if coupled with the respiratory weakness in MG patients, it can increase the risk of intubation dependency. The effect of general anesthesia utilization was noticed during the extubation process in this patient. Ideally, post-operative patients should be extubated 6 hours after the surgery ends. However, this patient was extubated after 2 days. Intubation dependency increases the risk of hospital-acquired pneumonia or infection, septic shock, and a greater health financing burden. In the worst-case scenario, the patient might never recover independent respiratory function, which leads to a poor prognosis.^{1,14}

As an alternative, the patient should be sedated with epidural or inhalant anesthesia. Such anesthesia did not influence systemic functions and thus will not alter respiratory function. Currently, there are no limitations on what regimens to use, as long as the anesthesia does not affect systemic physiology. This approach should be considered for all surgeries for patients with myasthenia gravis, due to myasthenia-related and non-myasthenia-related indications.^{1,14}

Although we do not prescribe muscle relaxants because they could further aggravate the patient's respiratory function. In case of prolonged breathing depression, plasmapheresis should be considered as a means to improve the immune system and accelerate the spontaneous breathing pattern.^{1,14,15}

CONCLUSION

Myasthenia gravis is a relatively rare case finding. Prudence and vigilance are very important to ensure a good outcome. Myasthenia gravis patients are at risk for surgery, both due to unrelated intervention and myasthenia-related thymoma. It is worth noting that myasthenia gravis patients who are scheduled for surgery should be sedated with inhalant or epidural anesthesia, and not general anesthesia. Alternative therapy (eg, plasmapheresis) should always be prepared in case of poor operative outcome.

Acknowledgment

The writers would like to thank the Department of Anesthesiology, Arifin Achmad Hospital, and Universitas Riau for facilitating this case report

REFERENCES

1. Neuman A, Granlund B, Lansing MG. Anesthesia for patients with myasthenia gravis. NCBI StatPearls. 2024;1–6.
2. Suresh AB, Asuncion RMD. Myasthenia Gravis. NCBI StatPearls. 2023;1–10.
3. Lee HS, Lee HS, Shin HY, Choi Y, Kim SM. The epidemiology of myasthenia gravis in Korea. Yonsei Med J. 2016;57(2):419–25.

4. Dresser L, Wlodarski R, Rezanian K, Soliven B. Myasthenia gravis : epidemiology, pathophysiology and clinical manifestations. *J Clin Med*. 2021;10(2235):1–17.
5. Park SY, Lee JY, Lim NG, Hong YH. Incidence and Prevalence of myasthenia gravis in Korea : A Population-Based Study Using the National Health. *Korean Neurol Assoc*. 2016;12(3):340–4.
6. Octaviana F, Safri AY, Wiratman W, Indrawati LA, Fadli N, Hakim M. Pulmonary function assessment in myasthenia gravis patients in a National Referral Hospital in Indonesia. *Int J Gen Med*. 2023 Oct;16:4477–83.
7. Barreiro T, Perillo I. An Approach to interpreting spirometry. *Am Fam Physician*. 2004 Apr 1;69:1107–14.
8. Sari DP, Kurniawan SN. Myasthenia gravis. *Journal of Pain, Headache and Vertigo [Internet]*. 2023 Apr 4;4(1):16–9.
9. Mishra AK, Varma A. Myasthenia gravis : A Systematic review. *Cureus*. 2023;15(12):1–10.
10. Farmakidis C, Pasnoor M, Dimachkie MM, Richard J. Treatment of myasthenia gravis. *Neuro Clin*. 2019;36(2):311–37.
11. Alhaidar MK, Abumurad S, Soliven B, Rezanian K. Current treatment of myasthenia gravis. *J Clin Med*. 2022;11(1597):1–23.
12. Zhang J, Chen Y, Chen J, Huang X, Wang H, Li Y, et al. AChRAb and MuSKAb double-seropositive myasthenia gravis : a distinct subtype ? *Neurol Sci*. 2021;42(58):863–9.
13. Sheikh S, Alvi U, Soliven B, Rezanian K. Drugs that induce or cause deterioration of myasthenia gravis : An Update. *J Clin Med*. 2021;10(1537):1–20.
14. Baldini, G. Dore, S. Finneran, J. Ilfeld, B. Anesthesia for patients with neuromuscular diseases. In: Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology. Editors: Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. 7th edition. New York: McGraw Hill; 2023. p. 1024-35
15. Charchafieh, J G. Skin and collagen disorders in: stoelting's anesthesia and co-existing disease. Editors: Hines RL, Jones SB. 8th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 509-12

Case Report

Subdural Hematoma in Chronic Myelocytic Leukaemia

Rizaldy Taslim Pinzon,¹ Gusti Ayu Jacinda Amanda Fedora^{2*}

ABSTRACT

Chronic subdural hematoma is an old collection of blood between the arachnoid and dura mater that covers the brain surface. This condition is a common neurological emergency and commonly caused by craniocerebral trauma. Chronic subdural hematoma caused by leukaemia was rarely reported, and its pathogenesis and strategies for clinical treatment remain controversial. We report a rare case of chronic subdural hematoma caused by chronic myelocytic leukaemia (CML) in blast crisis. The patient was diagnosed as CML 8 months ago after ischemic stroke. The bone marrow cytology, flow cytology, and haematology consultation suggested chronic myelocytic leukaemia. The patient admitted again with headache and right side weakness. The routine blood examination showed blast crisis. The emergency neurosurgical consultation was performed, but the patient's condition deteriorated quickly after admission. The platelet levels continued to decrease after admission. In this case, early diagnosis and multidisciplinary treatment are important to minimalized the outcome and poor prognosis.

Keywords: subdural hematoma, leukaemia, CML

Chronic subdural hematoma is an old collection of blood between the arachnoid and dura mater that covers the brain surface. It is a common neurosurgical emergency and mostly found in elderly men.¹ The incidence of tumour-associated subdural hematoma was 0.5–4% and is higher in patients with leukaemia.^{2,3} Previous studies showed that chronic subdural hematoma caused by leukaemia either chronic myeloblastic leukaemia and acute myelocytic leukaemia (AML) are rare.^{3,4} We report a rare case of spontaneous subdural haematoma related to blast crisis in CML patient.

CASE REPORT

A 70-year-old male patient was admitted to our hospital with headache and right side weakness 3 hours before admission. The patient has a chief complaint of headache and dizziness for 1 month without apparent cause. Physical examination revealed that the patient had Glasgow coma scale 15. His pupils were 3.0 mm in diameter bilaterally,

with sensitive direct and indirect light reflexes on both sides. The muscle strength in right side was grade 4, with a normal muscle tone and a negative bilateral Babinski sign. He had the previous history of hypertension, diabetes, and cardiac problem. The patient has previous history of ischemic stroke 8 months ago. (Figure 1) The routine blood test previously showed very high leucocyte count ($> 50 \times 10^9/L$). The bone marrow cytology, flow cytology, and haematology consultation suggested chronic myelocytic leukaemia (CML). The patient treated with chemotherapy and Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI). The patient was treated with imatinib 100 mg per day. No anti platelet was consumed in 2 months because low platelet count. No significant psychosocial and family history related with current presentation.

Brain computed tomography (CT) suggested chronic subdural hematoma on the left temporal-parietal lobe. (Figure 2) On admission, routine blood tests suggested blast crisis. The haemoglobin level was 9 g/dL, leucocyte count $1,01 \times 10^9/L$ (normal $4,5-11 \times 10^9/L$), neutrophil only 6,9% (normal: 50-70%), a platelet count of 2000 (normal: 150,000 to 450,000 platelets per microliter of blood). Other laboratory tests showed no abnormalities. The

* Corresponding author : drpinzon17@gmail.com

¹ Neurology Department, Universitas Kristen Duta Wacana, Bethesda Hospital Yogyakarta, Indonesia

² Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta, Indonesia

patient treated with steroid (methylprednisolone 125 mg every 12 hours), mannitol (0.5 mg/ kg BB divided every 6 hours), and anti-seizure medication (phenytoin 100 mg in 100 cc NaCl every 12 hours). Urgent haematological consultation performed.

The patient's condition worsened, and his consciousness deteriorated (Eye : 2 Verbal 2: Movement 4). The neurosurgical consultation

was performed. No trepanation and drainage were performed because of very low platelet count. Platelet transfusion (thrombocyte infusion 4 bags) and steroid (methylprednisolone 125 mg every 12 hours for 1 day) do not give significant improvement of platelet count. The platelet count still 2000 per microliter blood after the platelet transfusion. The patient worsened quickly and deceased in the 6 days after admission due to acute respiratory distress.

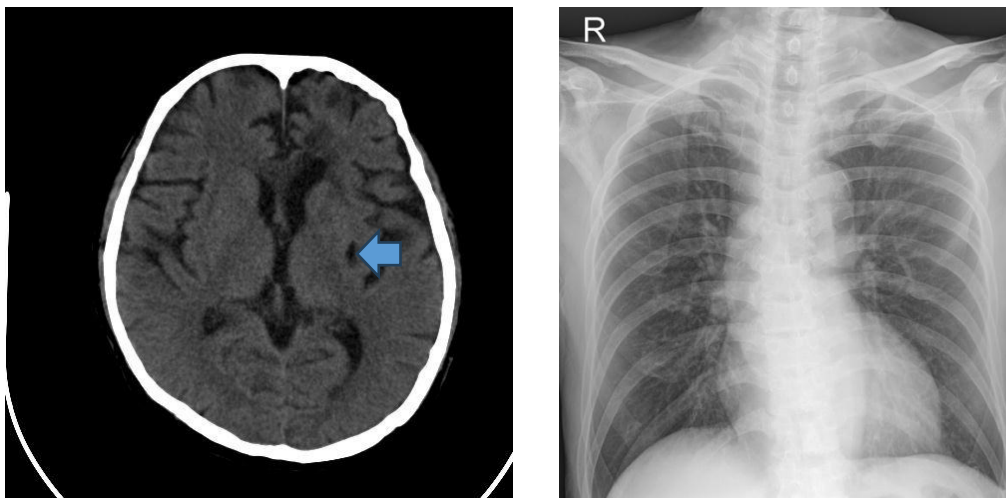


Figure 1. Acute left parietal lobe infarction and normal chest x ray 8 months ago. The diagnosis of CML was obtained.

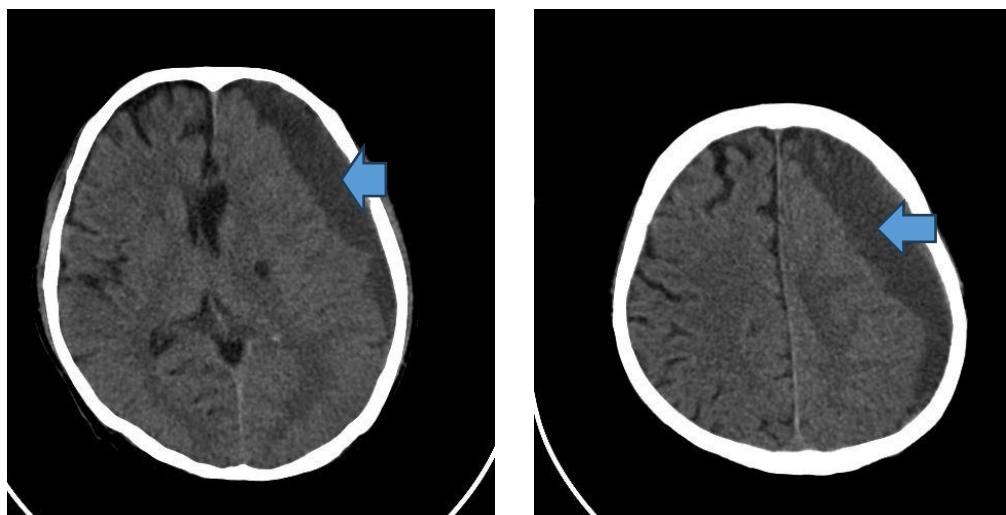


Figure 2. The chronic subdural hematoma with midline shift on recent admission

DISCUSSION

We report a rare case of spontaneous subdural hematoma related with very low platelet count in CML. Subdural hematoma (SDH) is a collection of blood between the arachnoid and dura mater that covers the brain surface.² In most cases of SDH,

brain trauma causes tearing of bridging veins and consequent bleeding, resulting in the aggregation of blood in the subdural space.⁴ The vessel walls of the bridging veins are thin and susceptible to bleeding. Blood continuously leaks from these immature vessels into the subarachnoid space, resulting

in chronic subdural hematomas.⁵ SDH patients usually present with headache, confusion, reduced state of consciousness, and rare manifestations including seizures.^{5,6} The above mechanism fails to comprehensively explain the cause of SDH in our case since our patient had no obvious history of head trauma. This case is rare and only very few cases reported in literature.^{7,8} The incidence of chronic subdural hematoma ranges from 1–20/100.000 cases per year and mostly seen in elderly, males and patients with anticoagulants and antiplatelets medication.^{1,7}

The possible risk factors of ICH caused by leukaemia include thrombocytopenia, platelet dysfunction, disseminated intravascular coagulation (DIC), coagulation factor deficiency, hyperleukocytosis, vessel wall abnormalities, hypertension and sepsis.⁹ Our patient had severe thrombocytopenia all the time, which is very common in chronic myelocytic leukaemia. CML is a myeloproliferative neoplasm that is sometimes asymptomatic, especially in early stages and often diagnosed during a routine physical examination or blood tests. Common signs and symptoms of CML including fatigue, weight loss, malaise, easy satiety and left upper quadrant fullness or pain are result from anemia and splenomegaly. Unexplained leukocytosis (or sometimes thrombocytosis) and Philadelphia chromosome abnormality can determined the diagnosis of CML.¹⁰

Chronic subdural hematoma can be treated with surgical and pharmacological treatment. Surgical treatment like craniotomy can be done to remove the hematoma, but now it is rarely used because of higher risk of trauma and postoperative complications.⁷ With long-term clinical practice, the safety and efficacy of trepanation and drainage in chronic subdural hematoma is now widely recognized, and this method is currently the most widely used procedure in clinical practice.¹¹ This procedure cannot be performed in our patient because of very low thrombocyte count.

Previous study had shown high mortality (50 %) among SDH patients with haematological malignancies.¹² Patients with hematologic disorders show higher rates of SDH recurrence, surgical morbidity and mortality compared with SDH patients caused by trauma, tumor-related or anticoagulation-

related SDH.¹³ Each SDH, caused by haematological malignancy, may be also associated with a higher possibility of neurosurgery and potential adverse outcomes.

CONCLUSION

To summarize, we report a challenging and rare case of SDH in patient with CML in blast crisis situation. Thrombocytopenia in CML patients is one of the possible risk factors causing SDH. Trepanation and drainage in chronic subdural hematoma are widely used in clinical practice but cannot be performed in the CML patients with low thrombocyte count. Mortality and recurrence rates of SDH are higher in SDH patients with hematological malignancy. Early diagnosis and multidisciplinary treatment are important to minimized the outcome and poor prognosis.

ETHICAL STATEMENT

Due to the nature of this case report, this study did not require ethical committee approval. However, this study has obtained permission from the Bethesda Hospital Research and Development Department. Verbal informed consent was carried out and the patient's identity is kept private in compliance with the Declaration of Helsinki.

ACKNOWLEDGEMENT

This study was supported by all staff in the Neurological Department in Bethesda Hospital Yogyakarta and Faculty of Medicine Universitas Kristen Duta Wacana.

DAFTAR PUSTAKA

1. Moshref RH, Alsinani TA, Al-Sinani A. Case report: Surgical management in acute subdural hematoma induced by chronic myelogenous leukemia. *Am J Case Rep.* 2021;22(1):1–6.
2. Edlmann E, Giorgi-Coll S, Whitfield PC, Carpenter KLH, Hutchinson PJ. Pathophysiology of chronic subdural haematoma: Inflammation, angiogenesis and implications for pharmacotherapy. *J Neuroinflammation.*

2017;14(1):1–13.

3. Kim MS, Lee DH, Lee YR, Kim DK, Bae SH, Hwang JY, et al. A case of subdural hematoma in patient with chronic myeloid leukemia treated with high-dose imatinib mesylate. *Korean J Hematol*. 2010;45(1):73.
4. Basmaci M, Hasturk AE. Chronic subdural hematoma in a child with acute myeloid leukemia after leukocytosis. *Indian J Crit Care Med*. 2012;16(4):222–4.
5. Chen CY, Tai CH, Cheng A, Wu HC, Tsay W, Liu JH, et al. Intracranial hemorrhage in adult patients with hematological malignancies. *BMC Med*. 2012;10.
6. Nouri A, Gondar R, Schaller K, Meling T. Chronic Subdural Hematoma (cSDH): A review of the current state of the art. *Brain and Spine*. 2021;1:100300.
7. Xia G, Zhang W, Xiao J, Shi L, Zhang Y, Xue H. Chronic Subdural Hematoma Caused by Acute Myeloblastic Leukemia: A Case Report. *Front Neurol*. 2022;13(July):1–5.
8. Yin R, Qiu CX, Dong XH, Chen YL. Subdural hemorrhages in acute lymphoblastic leukemia: Case report and literature review. *Chinese Neurosurg J [Internet]*. 2016;2(1):2–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s41016-016-0045-4>
9. Chen CY, Tai CH, Tsay W, Chen PY, Tien HF. Prediction of fatal intracranial hemorrhage in patients with acute myeloid leukemia. *Ann Oncol [Internet]*. 2009;20(6):1100–4. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn755>
10. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *American Journal of Hematology*. 2020 Apr 10;95(6):691–709.
11. Siegal T, Benouaich-Amiel A, Bairey O. Neurologic complications of acute myeloid leukemia. Diagnostic approach and therapeutic modalities. *Blood Rev [Internet]*. 2022;53:100910. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268960X21001168>
12. Dayyani F, Mougalian SS, Naqvi K, Shan J, Ravandi F, Cortes J, et al. Prediction model for mortality after intracranial hemorrhage in patients with leukemia. *Am J Hematol*. 2011;86(7):546–9.
13. Wright CH, Wright J, Alonso A, Raghavan A, Momotaz H, Burant C, et al. Subdural hematoma in patients with hematologic malignancies: an outcome analysis and examination of risk factors of operative and nonoperative management. *World Neurosurgery*. 2019 Oct;130:e1061–9.