

# MAJALAH KEDOKTERAN **UKI**

Medical Journal of the Christian University of Indonesia

## DAFTAR ISI

### Editorial

Gilbert W. S. Simanjuntak ..... 42

Pengaruh Ekstrak Serai Wangi (*Cymbopogon nardus L*) terhadap Kematian Larva *Aedes aegypti*  
Agus Aulung, Sri Rahayu, Anggitia N. Haque ..... 43-47

Kerja Sebagai Bagian Terapi Skizofrenia  
Dwi Karlina..... 48-51

Retrobulber Neuritis Post Nephrectomy  
Gilbert W. S. Simanjuntak, Reinne C. Natali, Golda A. M. Simanjuntak ..... 52-55

Kelainan Ginjal pada Arthritis Idiopatik Juvenil: Laporan Kasus  
Selli Muljanto, Sudung O. Pardede, Eka L. Hidayati ..... 56-63

Proteinuria pada Anak  
Sudung O. Pardede, Putri Maharani, Bernadetta Nadeak ..... 64-73

Sindrom Metabolik: Komplikasi Pertumbuhan Janin Intrauterin yang Terhambat  
Adhi Pribadi, Johannes C. Mose ..... 74-77

Peranan Telomer pada Karsinogenesis  
Rahayu Yekti ..... 78-84

Anatomical and Functional Outcome of Scleral Buckling and Primary Vitrectomy  
in Rhegmatogenous Retinal Detachment  
Nashrul Ihsan, Ari Djatikusumo, Andi A. Victor, Elvioza, Gitalisa Andajani,  
Anggun R. Yudantha, Mario M. Hutapea..... 85-95



ISSN No 0216-4752 No.  
Tahun XXX  
April - Juni 2014

**2**



**Susunan Pengurus Majalah Kedokteran  
Universitas Kristen Indonesia  
Medical Journal of the Christian University of Indonesia**

---

**Penasehat :**

Rektor UKI  
Dekan FK UKI  
Direktur RSU FK UKI

**Pimpinan Umum :**

Dr. med. dr. Abraham Simatupang, M.Kes

**Pimpinan Redaksi :**

Prof. Dr. dr. Retno Wahyuningsih, MS., SpParK

**Anggota Dewan Redaksi :**

Dr. dr. Gilbert W. S. Simanjuntak, Sp.M (K)  
dr. Tigor P. Simanjuntak, Sp. OG, M.Kes  
dr. Forman E. Siagian, M.Biomed  
dr. Hildebrand H. V. Watupongoh, Sp.PD  
dr. Donnie L. Gaol, Sp.PD  
Eva Suarhana, MD., MSc, Ph.D  
(Université de Montréal, Kanada)

**Konsultan bahasa Inggris:** Dr. rer. pol. Ied Veda Sitepu, MA

**Sekretariat :**

Kristoni R. Gultom, S.Kom  
Tarmini

**Alamat Redaksi :**

Fakultas Kedokteran UKI  
Jl. Mayjen Sutoyo Cawang No. 2  
Jakarta Timur 13630  
Telepon : (021) 29362033, Ext 2665 Faks. (021) 29362036  
E-mail : majalahfk@uki.ac.id  
majalah\_fkuki@yahoo.com

**Penerbit :**

Fakultas Kedokteran  
Universitas Kristen Indonesia



## DAFTAR ISI

### Editorial

Gilbert W. S. Simanjuntak .....	42
Pengaruh Ekstrak Serai Wangi ( <i>Cymbopogon nardus L</i> ) terhadap Kematian Larva <i>Aedes aegypti</i> Agus Aulung, Sri Rahayu, Anggitia N. Haque .....	43-47
Kerja Sebagai Bagian Terapi Skizofrenia Dwi Karlina.....	48-51
Retrobulber Neuritis Post Nephrectomy Gilbert W. S. Simanjuntak, Reinne C. Natali, Golda A. M. Simanjuntak .....	52-55
Kelainan Ginjal pada Artritis Idiopatik Juvenil: Laporan Kasus Selli Muljanto, Sudung O. Pardede, Eka L. Hidayati .....	56-63
Proteinuria pada Anak Sudung O. Pardede, Putri Maharani, Bernadetta Nadeak .....	64-73
Sindrom Metabolik: Komplikasi Pertumbuhan Janin Intrauterin yang Terhambat Adhi Pribadi, Johannes C. Mose.....	74-77
Peranan Telomer pada Karsinogenesis Rahayu Yekti .....	78-84
Anatomical and Functional Outcome of Scleral Buckling and Primary Vitrectomy in Rhegmatogenous Retinal Detachment Nashrul Ihsan, Ari Djatikusumo, Andi A. Victor, Elvioza, Gitalisa Andajani, Anggun R. Yudantha, Mario M. Hutapea.....	85-95

## Petunjuk Untuk Penulis

### Ketentuan umum mengenai naskah:

- Majalah Kedokteran UKI menerima makalah dalam bahasa Indonesia maupun bahasa Inggris
- Naskah yang dikirim adalah naskah yang belum pernah dimuat di majalah sejenis dengan topik masalah kedokteran kesehatan. Naskah dapat berupa artikel asli (hasil penelitian), laporan kasus, tinjauan pustaka (*article review*), resensi buku dan komentar pakar (berisi pendapat seorang pakar tentang artikel asli karya pengarang dalam dan luar negeri).
- Artikel singkat berupa tulisan hasil penelitian yang sudah selesai (lengkap) dengan jumlah kata tidak lebih dari 1500 termasuk judul dan abstrak di luar kepustakaan dan afiliasi, dan abstrak tidak terstruktur, referensi tidak lebih dari 10, jumlah tabel atau gambar paling banyak masing-masing satu buah.
- Naskah dalam bentuk *hard copy* dikirim rangkap dua, dialamatkan kepada: Pimpinan Redaksi Majalah Kedokteran UKI, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia, Jl. Mayjen Sutoyo, Jakarta 13630. Naskah disertai versi elektronik (*Flash disk atau cd-rom*) atau dikirim via email [majalah\\_fkuki@yahoo.com](mailto:majalah_fkuki@yahoo.com) atau [majalahfk@uki.ac.id](mailto:majalahfk@uki.ac.id) dengan menyertakan lembar tilik naskah sesuai dengan jenis makalah.

### Penulisan Naskah:

- Naskah ditulis dengan program pengolah kata yang umum dikenal y.i. *Microsoft Word* atau *Open Office*, atau disimpan dalam bentuk *file rich text form* (RTF).
- Cara penulisan rujukan menurut sistem Vancouver (*Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals*) edisi keempat.
- Pernyataan kutipan dalam naskah ditandai dengan nomor yang sesuai dengan penomoran pada Daftar Pustaka.
- Ketik atau cetak naskah pada kertas putih berukuran A4 (21 x 29,7 mm) dengan margin minimal 25 mm. Kerapatan ketikan 2 spasi.
- Ketik atau cetak hanya pada satu sisi kertas, tidak timbal balik. Ketik dua spasi seluruhnya dan setiap komponen naskah dimulai pada halaman yang baru dengan urutan: halaman judul, abstrak dan kata kunci, teks (untuk laporan hasil penelitian terdiri atas pendahuluan, metode, hasil dan diskusi), ucapan terima kasih, daftar pustaka, tabel dan legenda (tulisan di bawah foto atau gambar). Halaman diberi nomor berurutan dimulai dari halaman judul.
- Naskah hasil penelitian ditulis mengikuti struktur *Introduction, Method(s), Results, Discussion* (IMRD).
- Bila naskah merupakan hasil penelitian pada manusia maka dilampirkan kopi lulus penilaian kaji etik.

### Pada halaman judul diketik:

- Judul artikel: singkat namun jelas, tidak melebihi 15 kata.
- Nama kecil, nama tengah dan nama keluarga setiap penulis, tanpa gelar akademik dan nama instansi tempat penulis bekerja. Nama penulis yang bertanggung jawab untuk korespondensi mengenai naskah diberi tanda khusus.
- Nama sponsor (dana, peralatan, obat dan sebagainya).

- Catatan kaki singkat tidak lebih dari 40 ketukan (jumlah huruf dan spasi) di bagian bawah halaman judul, berisi keterangan tentang jenis makalah misalnya makalah pernah disajikan dalam pertemuan ilmiah (tuliskan tempat dan waktu pelaksanaan pertemuan ilmiah), atau makalah berkaitan dengan laporan pendahuluan yang pernah dipublikasikan (tuliskan nama artikel dengan rujukan lengkap), atau makalah merupakan artikel asli, laporan kasus dan sebagainya.

### **Abstrak dan kata kunci:**

Abstrak satu paragraf ditulis dalam bahasa Indonesia dan Inggris, diketik tidak lebih dari 250 kata, berisi tujuan penelitian, cara kerja, hasil penelitian dan kesimpulan utama. Di bawah abstrak ditulis 3 sampai 10 kata kunci (*key words*). Diusahakan kata kunci tidak sama dengan judul makalah.

### **Daftar Pustaka:**

Rujukan diberi nomor (dengan angka Arab) berurut sesuai urutan penampilannya di dalam teks. Cara menulis rujukan

- Bila rujukan dikutip dari majalah:
  - Cantumkan nama semua penulis, tetapi bila jumlah penulis lebih dari enam, cantumkan hanya enam nama penulis diikuti kata *et al.* Nama keluarga ditulis lebih dahulu, diikuti inisial nama kecil dan nama tengah penulis.
  - Judul makalah.
  - Nama majalah (dengan singkatan menurut *index medicus*), tahun penerbitan, nomor volume, nomor halaman pertama dan terakhir.
  - Contoh:  
Barger A, Fuhst C, Wiedemann B. Pharmacological indices in antibiotic therapy. J Antimicrob Chemother. 2003; 52: 893-8.
- Bila rujukan dikutip dari buku:

nama dan inisial penulis, judul karangan, nama editor, judul buku, nomor edisi, nama kota tempat buku diterbitkan, nama penerbit, tahun terbit, nomor halaman pertama dan terakhir bab yang dirujuk, atau tanpa halaman seperti contoh 2

  - Contoh:
    - Niaudet P, Boyer O. Idiopathic nephrotic syndrome in children: clinical aspect. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, editors. Pediatric Nephrology, edisi ke-6, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2009.h.667-702.
    - Colson JH, Armour WJ. Sport injuries and their treatment. 2nd rev eds. London: S. Paul, 1986.

**Lain-lain:**

**Surat kabar:** nama pengarang. Judul, Kompas 2007; April 10:2 (kol1), 5 (kol2)

**Majalah umum:** nama pengarang. Judul. Tempo 2006; April 3:30-2.

**Situs web/internet:**

- Artikel/jurnal dalam format elektronik:  
McCook A. Pre-diabetic condition linked to memory loss. Diunduh dari [http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/news\\_11531.html](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/news_11531.html) 3 Februari 2007.

**Disertasi:**

Wila Wirya IGN: Penelitian beberapa aspek klinik dan patologi anatomis sindrom nefrotik idiopatik pada anak di Indonesia. Jakarta: FKUI, 1992. Disertasi

**Sumber dari jurnal tanpa Pengarang:**

Anonim: Coffee drinking and cancer of the pancreas (Editorial). Br Med J. 1981; 283: 628.

**Prosiding pertemuan ilmiah:**

Vidianty J, Pardede SO, Trihono PP, Hidayati EL, Alatas H, Tambunan T. Gambaran antropometri pada anak dengan sindrom nefrotik. Prosiding pertemuan ilmiah tahunan Ilmu Kesehatan Anak (PIT IKA) III Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI), Yogyakarta, 2007: 75-8.

**Tabel:** ketik atau cetak setiap tabel dengan dua spasi pada lembar terpisah. Setiap tabel diberi judul singkat dan nomor berurut sesuai dengan urutan pengutipannya yang pertama kali di dalam teks.

**Ilustrasi:** Ilustrasi dapat berupa gambar yang dilukis secara profesional dan difoto, cetak mengkilap hitam putih berukuran maksimum 203 × 254 mm, atau berupa foto *slide* berwarna.







**Daftar Tilik Naskah Majalah Kedokteran UKI  
(Tinjauan Pustaka)**

Judul Makalah:	ada <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
Judul : terdiri atas 12-15 kata	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
<i>Hard copy</i> rangkap dua	ada <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
Bentuk Elektronik	ada <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
Afiliasi: Apakah sudah lengkap	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
<b>Abstrak:</b>		
1. Satu paragraf ?	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
2. Bahasa Indonesia?	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
3. Bahasa Inggris?	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
4. Terdiri atas paling banyak 250 kata	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
5. Kata kunci?	ada <input type="checkbox"/>	tidak ada <input type="checkbox"/>
Pendahuluan	ada <input type="checkbox"/>	tidak ada <input type="checkbox"/>
Isi sesuai judul?	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
<b>Daftar Pustaka</b>		
1. Disusun menurut cara Vancouver?	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
2. Sebagian besar 10 tahun terakhir?	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>

**Persetujuan penulis**

No	Nama	Penulis	Tanda Tangan	Email
1.		Koresponden	.....	.....
2.		Pertama	.....	.....
3.		Pendamping	.....	.....
4.		Pendamping	.....	.....
5.		Pendamping	.....	.....
6.		Pendamping	.....	.....
7.		Pendamping	.....	.....

beri tanda ✓

**Catatan:** - diserahkan bersama makalah yang dikirimkan  
 - dapat discan/foto dan dikirim melalui email majalah\_fkuki@yahoo.com atau majalahfk@uki.ac.id

## Editorial

### Gilbert W. S. Simanjuntak

Retinal detachment mostly progress and lead to some degree of permanent visual field or acuity loss. To achieve long-lasting retina reattachment, the causative retinal breaks must be identified then closed or sealed down. This principle first recognized by Jules Gonin in 1920s.<sup>1</sup> Therefore, identification of the retinal break is a critical step in surgical plan during retinal detachment surgery. Some conditions e.g. media clarity, multiple break, proliferative vitreoretinopathy, including preference of surgeon are factors considered when choosing proper surgical technique for any case either scleral buckling (SB), vitrectomy (PPV) or pneumatic retinopexy. Most of the ophthalmology education centre expose vitrectomy rather than SB or pneumatic retinopexy to their residents nowadays.

Improved visual outcome together with anatomical success are targets after surgery. Some surgeon prefer one technique than other due to dexterity and outcome of their surgery. Visual outcome together with anatomical success of PPV versus SB has long been discussed, without any randomized controlled trial ever reported. Some said that SB is better for phakic retinal detachment eyes,<sup>2</sup> and some said that PPV is better for pseudophakic retinal detachment eyes.<sup>3,4</sup> It was reported that SB infection is 3-4% of cases, more than PPV.<sup>5,6</sup>

The report of Ihsan *et al* in this journal highlight the functional and anatomical outcome of both technique. Forty-four articles were retrieved using the intended keywords, seven articles met the inclusion criteria in their article review. Recent national

condition in regard to Jaminan Kesehatan Nasional (*National Health Insurance*), both technique were covered by the insurance depending on the patients perspective. Other study reports that local anesthesia has lower cost and increase effectiveness.<sup>7</sup>

### References

1. Benson WE. Retinal detachment. Diagnosis and management, 2nd ed. JB Lippincott, Philadelphia, 1988.
2. Soni C, Hainsworth DP, Almony A. Surgical management of rhegmatogenous retinal detachment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ophthalmology* 2013;120(7):1440-7.
3. Heimann H, Bartz-Schmidt KU, Bornfeld N, Weiss C, Hilgers RD, Foerster MH, *et al*. Scleral buckling versus primary vitrectomy in rhegmatogenous retinal detachment: a prospective randomized multicenter clinical study. *Ophthalmology* 2007;114(12):2142-54.
4. Brazitikos PD, Androudi S, Christen WG, Stangos NT. Primary pars plana vitrectomy versus scleral buckle surgery for the treatment of pseudophakic retinal detachment: a randomized clinical trial. *Retina* 2005;25(8):957-64.
5. Sharma YR, Karunanithi S, Azad RV, Vohra R, Pal N, Singh DV, *et al*. Functional and anatomic outcome of scleral buckling versus primary vitrectomy in pseudophakic retinal detachment. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83(3):293-7.
6. Azad RV, Chanana B, Sharma YR, Vohra R. Primary vitrectomy versus conventional retinal detachment surgery in phakic rhegmatogenous retinal detachment. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85(5):540-5.
7. Simanjuntak GWS. Perbaikan Tajam Penglihatan Dan Penghematan Biaya Tindakan Vitrektomi Pada Pasien Bius Lokal Dibandingkan Pasien Bius Umum. Disertasi. FKMUI, Depok, 2013.

**Pengaruh Ekstrak Serai Wangi (*Cymbopogon nardus* L)  
terhadap Kematian Larva *Aedes aegypti***

Agus Aulung,<sup>1\*</sup> Sri Rahayu,<sup>2</sup> Anggitia N. Haque<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

<sup>2</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta

**Abstrak**

*Aedes aegypti* merupakan vektor penyakit demam berdarah dengue (DBD). Salah satu cara untuk mencegah penyakit DBD, adalah dengan memutus rantai penularan oleh *Ae. aegypti* dengan insektisida. Serai wangi (*Cymbopogon nardus* L) merupakan tanaman yang dapat digunakan sebagai insektisida. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektifitas daya bunuh ekstrak serai wangi (*Cymbopogon nardus* L) terhadap mortalitas larva *Aedes aegypti*. Metode pengambilan sampel yang digunakan adalah metode acak sederhana. Hewan coba yang digunakan adalah larva *Aedes aegypti* instar III akhir atau instar IV awal dengan enam kelompok uji dan pengulangan sebanyak empat kali dengan pengamatan pada jam ke-2, ke-4 dan ke-24. Konsentrasi ekstrak serai wangi yang diuji adalah 0,2%, 0,4%, 0,6%, 0,8% dan 1% dan kelompok kontrol. Hasil penelitian didapatkan bahwa ekstrak serai wangi pada semua konsentrasi uji memiliki daya bunuh yang efektif terhadap Larva *Ae. aegypti*. Untuk menentukan dosis letal 50% (LC<sub>50</sub>) dan dosis letal 90 % (LC<sub>90</sub>) dilakukan analisis probit. Dosis letal pada jam ke-2 LC<sub>50</sub> adalah 1,09% dan pada jam ke-4 adalah 0,65% sedangkan untuk LC<sub>90</sub> pada jam ke-2 dan jam ke-4 adalah 4,4% dan 2,67%. Dapat disimpulkan bahwa pada konsentrasi 4,4% ekstrak serai wangi efektif membunuh 90% larva *Ae. aegypti*.

**Kata kunci** : ekstrak seraiwangi, *Ae. aegypti*.

**Efficacy of Serai Wangi (*Cymbopogon nardus* L) Extract on the Mortality  
of *Aedes aegypti* Larvae**

**Abstract**

*Aedes aegypti* is known as vector of dengue haemorrhagic fever (DHF). One of many ways to cope with this disease is by eradicating and breaking the chain of transmission by *Ae. aegypti*. using insecticide. Serai wangi (*Cymbopogon nardus* L) is one of plants derived insecticides. Molecules act as insecticide in this plant are citronela, geraniol, eugenol, saponin, tannin, alkaloid and flavonoid. This study aimed to find the efficacy of serai wangi extract on *Ae. aegypti* larvae mortality. Study design was experimental with random sampling, using instar III larvae as animal model in six tested groups, and four times replication. The tested larvae was observed at 2<sup>nd</sup>, 4<sup>th</sup> and 24<sup>th</sup> hour. Tested groups containing concentration of 0,2%, 0,4%, 0,6%, 0,8% and 1% and control group using aquadest. To determine the 50% (LC<sub>50</sub>) lethal dose and 90% lethal dose (LC<sub>90</sub>) probit analysis was used. 50 (LC<sub>50</sub>) lethal dose at 2<sup>nd</sup> hour was 1.09% and at 4th hours was 0.65%, while for LC<sub>90</sub> the mortality was at 2<sup>nd</sup> hour and 4.4% at 4<sup>th</sup> hour is. It can be concluded that the concentration of 4.4% extract of serai wangi was effective to kill 90% of the *Ae. aegypti* larvae.

**Keywords** : extract, serai wangi, *Ae. aegypti*

\*AA: Penulis Koresponden; E-mail: agusaulung@gmail.com

## Pendahuluan

*Aedes aegypti* merupakan vektor penting dalam penyebaran penyakit demam dengue dan demam berdarah dengue (DBD), yang merupakan masalah kesehatan masyarakat di Indonesia. Sampai saat ini obat dan vaksin DBD belum dapat digunakan secara luas, dan cara penanggulangan yang banyak digunakan adalah pemberantasan nyamuk vektor DBD.<sup>1-3</sup> Pengendalian vektor yang selama ini dilakukan adalah dengan penyemprotan insektisida dan abatisasi.<sup>4</sup> Kedua cara tersebut belum memberikan hasil yang memadai sehingga diperlukan cara lain untuk membantu pemberantasan DBD.<sup>5</sup>

Untuk mengurangi dampak negatif penggunaan insektisida yang berlebihan maka perlu dicari bahan lain, misalnya dengan penggunaan insektisida alami yang berasal dari tumbuh-tumbuhan. Insektisida alami bersifat mudah terurai sehingga tidak menimbulkan pencemaran dan resistensi nyamuk.<sup>6</sup> Tanaman yang berpotensi sebagai insektisida alami adalah serai wangi (*Cymbopogon nardus* L) yang banyak dijumpai dalam kehidupan sehari-hari.<sup>7</sup> Menurut Azari<sup>8</sup> tanaman serai wangi mengandung minyak atsiri (esteris). Minyak atsiri serai wangi terdiri atas senyawa sitral, citronella, geraniol, mirsenal, nerol, farnesol methyl heptenol dan dipentena. Minyak atsiri serai wangi memiliki kandungan citronella sebesar 35%, dan bersifat racun dehidrasi yang dapat mengakibatkan kematian karena kehilangan cairan terus-menerus.<sup>8</sup> Menurut Susetyo dan Haryati,<sup>9</sup> serai wangi banyak digunakan dalam berbagai industri seperti industri parfum, obat, kosmetik, sprai desinfektan dan berkhasiat untuk menghangatkan badan, menyegarkan napas, menambah nafsu makan dan obat kejang-kejang. Penelitian tersebut juga menyebutkan kemampuan serai wangi sebagai insektisida namun tidak disebutkan efektifitas daya

bunuhnya terhadap larva *Ae. aegypti*. Diperlukan pengetahuan tentang efektifitas daya bunuh ekstrak serai wangi terhadap larva *Ae. aegypti*, sehingga dalam penelitian ini akan diteliti mengenai efektifitas serai wangi dalam membunuh larva *Ae. aegypti*.

## Bahan dan cara kerja

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan pendekatan *post test only control group design*. Dalam penelitian ini ekstrak serai wangi (*C. nardus* L) diuji terhadap larva *Ae. aegypti* pada satu atau lebih kelompok eksperimen, kemudian hasilnya dibandingkan dengan kontrol. Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta, pada bulan Februari – Juli 2013.

Serai wangi yang dipakai sebagai ekstrak adalah serai wangi yang dibuat di Badan Penelitian Tanaman Rempah dan Obat (BALITRO) Bogor. Larva *Ae. aegypti* yang digunakan adalah larva instar III hasil kolonisasi di laboratorium Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta. Pengambilan sampel dilakukan berdasarkan metode acak sederhana. Besaran sampel ditentukan dengan rumus Frederer (dikutip dari Tahitoe<sup>10</sup> yaitu  $(t-1) \times (n-1) \geq 15$ . Hasil perhitungan didapatkan besaran sampel sebanyak 25 larva perkelompok, yang terdiri atas enam kelompok perlakuan dan satu kelompok kontrol. Untuk tiap konsentrasi dilakukan empat kali pengulangan.

Pengujian daya bunuh ekstrak serai wangi terhadap larva *Ae. aegypti* dilakukan menurut standar WHO adalah sebagai berikut. Larva nyamuk yang digunakan adalah instar III, yang dimasukkan ke dalam wadah berisi air sebanyak 10 ml. Pada setiap wadah dimasukkan masing-masing 25 ekor larva, kemudian ditambahkan ekstrak serai wangi

hingga dicapai konsentrasi yang ditetapkan. Selanjutnya pengamatan dilakukan pada 2 jam, 4 jam dan 24 jam setelah pajanan, dan jumlah larva yang mati dihitung. Pengujian diulang sebanyak empat kali. Sebagai kontrol adalah larva yang tidak diberikan ekstrak serai wangi.

### Analisis data

Uji statistik yang digunakan adalah uji one-way Anova (uji parametrik) bila distribusi data normal dan varians data sama, atau atau uji Kruskal Wallis (uji nonparametrik). Setelah itu dilakukan juga uji regresi probit untuk mengetahui konsentrasi kematian 50% ( $LC_{50}$ ) larva dan konsentrasi kematian 90% ( $LC_{90}$ ) larva.<sup>2</sup>

### Hasil

Hasil uji daya bunuh ekstrak serai wangi terhadap larva *Ae. aegypti* setelah 2 jam, 4 jam dan 24 jam terpajan ekstrak serai wangi dapat dilihat pada Gambar 1. Mortalitas tertinggi ditemukan pada konsentrasi 1% dengan rata-rata 11,25 larva (45%) mati, sedangkan pada kelompok kontrol tidak terjadi kematian larva (tiap konsentrasi mempunyai kelompok kontrol). Jumlah kematian larva meningkat seiring dengan peningkatan konsentrasi ekstrak serai wangi dari yang konsentrasi 0,2%, 0,4%, 0,6 %, 0,8% hingga 1%. Uji anova terhadap kematian larva *Ae. aegypti* pada jam ke-2 memiliki signifikansi  $p < 0,05$  artinya terdapat perbedaan bermakna rata-rata antar kelompok konsentrasi ekstrak uji. Pada jam ke-4 karena varians data tidak sama maka dipilih uji Kruskal-Wallis. Hasil uji kruskal-wallis menunjukkan adanya perbedaan bermakna ( $p < 0,05$ ) antar konsertrasi uji. Pada jam ke-24 tidak didapat perbedaan yang bermakna karena data memiliki nilai yang sama sehingga tidak bisa diolah.

Hasil analisis probit ekstrak serai wangi terhadap kematian larva pada jam ke-2 menunjukkan probit ( $p$ ) =  $4,918 + 2,120 X$ . Hasil regresi linier yang terbentuk didapat  $LC_{50}$  adalah 1,09 yang dapat artikan bahwa dengan konsentrasi sebesar 1,09% maka ekstrak serai wangi pada jam ke-2 dapat membunuh larva *Ae. aegypti* sebanyak 50%,  $LC_{90}$  adalah 4,40 artinya potensi ekstrak serai wangi untuk membunuh larva sebanyak 90% terjadi pada konsentrasi 4,40%.

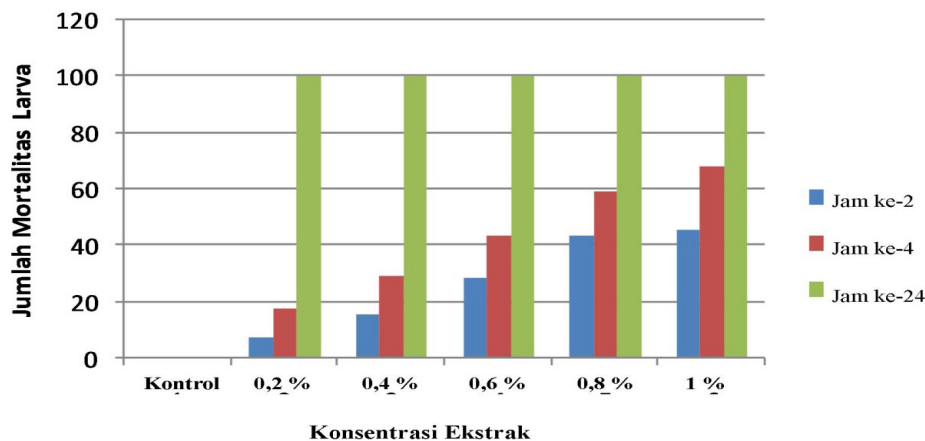
Jumlah kematian larva *Ae. aegypti* yang terbanyak ditemukan pada jam ke-4 dengan konsentrasi 1% dan jumlah kematian larva 17 (68%), lebih tinggi dibandingkan konsentrasi ekstrak serai wangi 0,8%, 0,6%, 0,4% dan 0,2%.

Hasil analisis probit ekstrak serai wangi pada jam ke-4 menunjukkan Probit ( $p$ ) =  $5,38 + 2.09 X$  (model probit: probit ( $p$ ) = titik potong + BX (kovarian X diubah memakai dasar logaritma 10 000). Dari hasil regresi linier yang terbentuk di dapat nilai  $LC_{50}$  adalah 0,65 artinya konsentrasi 0,65% memiliki potensi untuk membunuh 50% larva, pada jam ke-4. Pada konsentrasi 2,67% mampu untuk membunuh sebanyak 90% larva *Ae. aegypti*( $LC_{90}$ ).

Pengamatan pada jam ke 24 tidak didapatkan hasil yang signifikan karena data memiliki nilai yang sama sehingga tidak dapat diolah. Hasil pengamatan pada jam ke-24 menunjukkan kematian larva 100% dalam setiap perlakuan, oleh karena tidak ada probit 100 sehingga data tidak bisa diolah secara statistik.

### Diskusi

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak serai wangi (*C. nardus* L) sebagai tanaman anti nyamuk terbukti dapat mematikan larva *Ae. aegypti*. Jumlah kematian larva bertambah dengan



Gambar 1. Daya bunuh berbagai konsentrasi terhadap larva *Ae. aegypti*

meningkatnya konsentrasi dan lamanya pajanan. Kematian larva terbanyak didapat pada konsentrasi 1% pada jam ke-4 (Gambar 1).

Pada jam ke-2, jam ke-4 dan jam ke-24 juga menunjukkan peningkatan mortalitas larva. Semakin lama pajanan semakin tinggi pula jumlah kematian larva. Hal itu terjadi karena senyawa kimia yang ada di dalam ekstrak sebagian besar sudah masuk ke dalam tubuh larva.

Berdasarkan perhitungan *lethal concentration* 50 ( $LC_{50}$ ) dengan rumus probit diketahui bahwa konsentrasi ekstrak serai wangi yang efektif untuk membunuh 50% larva adalah 1,09% pada jam ke-2, dan 0,65% pada jam ke-4. Sedangkan konsentrasi ekstrak serai wangi yang efektif untuk membunuh 90% larva ( $LC_{90}$ ) adalah 4,4% pada jam ke-2 dan 2,67% pada jam ke-4. Pada pengamatan jam ke-24 tidak dapat ditentukan konsentrasi sebab semua memberikan hasil yang sama yaitu kematian 100% larva pada semua konsentrasi ekstrak. Dapat disimpulkan bahwa semakin lama waktu yang dibutuhkan larva untuk kontak dengan ekstrak, maka semakin kecil nilai LC. Hal itu disebabkan senyawa alami yang ada di dalam ekstrak bersifat mudah terurai. Semakin banyak senyawa alami yang keluar,

makin banyak pula senyawa yang masuk ke dalam tubuh larva. Penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian Susetyo dan Haryati,<sup>9</sup> pada tahun 2004 yang menyatakan bahwa filtrat serai wangi dapat memberikan pengaruh terhadap mortalitas larva *Ae. aegypti*.<sup>9</sup>

Puspita *et al*<sup>11</sup> pada tahun 2008 melakukan penelitian tentang efek insektisida pada beberapa ekstrak tumbuhan, yaitu daun euphorbia, kulit buah jeruk manis, daun jarak, daun jambu biji, bunga kenanga, buah pare, daun sirih dan daun serai wangi terhadap larva *Ae. aegypti*. Ternyata ekstrak serai wangi mempunyai daya bunuh lebih baik dibandingkan dengan ekstrak tanaman lain. Yang menyamai hanya ekstrak kulit jeruk yang mempunyai daya bunuh larva sangat baik pada berbagai konsentrasi yang berbeda.<sup>11</sup> Kino<sup>12</sup> menyatakan bahwa konsentrasi ekstrak serai wangi yang efektif untuk membunuh 50% larva *Ae. aegypti* adalah konsentrasi 0,6% pada pengamatan jam ke-24. Pada penelitiannya di Libanon dengan metode yang sama dengan penelitian ini didapatkan pada setiap tanaman mempunyai kandungan eugenol yang dalam konsentrasi 70-80% mempunyai sifat sebagai stimulan, anestetik lokal, antiseptik dan anti spasmodik sehingga dapat melemahkan dan mengganggu sistem saraf nyamuk dan dapat membunuh larva



*Ae. aegypti* 100% dalam waktu 30-35 menit.<sup>12</sup>

## Kesimpulan

Ekstrak serai wangi (*C. nardus* L) efektif membunuh larva *Ae.aegypti* pada berbagai konsentrasi dan waktu uji. Konsentrasi ekstrak serai wangi yang terkait adalah 0,2%, 0,4%, 0,6%, 0,8% hingga 1% dan pajanan terkait adalah jam ke-2, jam ke-4 dan jam ke-24 pengamatan. Konsentrasi ekstrak serai wangi yang efektif untuk membunuh 50% larva *Ae. aegypti* ( $LC_{50}$ ) adalah 1,09% pada jam ke-2 dan 0,65 % pada jam ke- 4. Konsentrasi ekstrak serai wangi yang efektif untuk membunuh 90 % larva ( $LC_{90}$ ) adalah 4,4% pada jam ke-2 dan 2,67 % pada jam ke-4.

## Daftar Pustaka

1. Depkes RI. Pencegahan dan penanggulangan penyakit demam dengue dan demam berdarah dengue. Terjemahan dari WHO Regional Publication SEARO No.29 Prevention control of dengue and dengue haemorrhagic fever. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. 2003.
2. Andriani, A . Uji potensi larvasida fraksi ekstrak daun *Clinacanthus nutans* L terhadap larva instar III nyamuk *Aedes aegypti*. Departemen Kimia Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Institut Pertanian Bogor. Diunduh dari <http://repository.ipb.ac.id/bitstream/handle/pdf> >11 Juni 2013.
3. Santoso, Budiyanto A. Hubungan pengetahuan, sikap dan perilaku (PSP) masyarakat terhadap vektor DBD di kota Palembang. Propinsi Sumatera selatan. J Ekologi Kesehatan. 2008;7: 723-39.
4. Departemen Kesehatan RI. Perilaku dan siklus hidup nyamuk *Aedes aegypti* sangat penting diketahui dalam melakukan kegiatan pemberantasan sarang nyamuk, termasuk pemantauan jentik berkala. Diunduh dari <http://www.depkes.go.id> 25 mei 2013.
5. Anggraeni DS. Stop demam berdarah dengue. Bogor: Publishing House. 2010.
6. Lestari, Retno SD . Perancangan proses fraksinasi minyak sereh wangi dan isolasi sitronella serta kajian kelayakan finansial untuk penerapannya di industri. Diunduh dari <http://repository.ipb.ac.id/handle/123456789/55295>.16 Mei 2013.
7. Satari HI, Meliasari M. Demam berdarah perawatan di rumah dan rumah sakit + menu. Puspa Swara:Jakarta; 2004.
8. Azari H. Larval habitat characteristics of mosquitoes of the genus *Aedes* in Guilan province. Iroman J Arthropod Borne Dis. 2007;1(1):9-20.
9. Susetyo R, Haryati R. Kiat menghasilkan minyak sereh wangi kualitas atas. Depok: Penebar Swadaya; 2004.
10. Tahitoe D. Ketahanan hepatitis B surface antigen di dalam tubuh nyamuk *Aedes aegypti*. (Tesis). Program Pasca Sarjana Universitas Indonesia Jakarta.1995.
11. Puspita SI, Salni. M dan Pujiastuti Y . Efikasi beberapa jenis ekstrak tumbuhan dalam pengendalian larva *Aedes aegypti* Linaeus (famili Culicidae) J Pengelolaan Lingkungan Sumberdaya Alam Palembang. 2008;8:14-16.
12. Kino KM. Larvasidal activity of essential oil extracted from commonly used Herbs in Lebanon against the seaside mosquito, *Ochlerotatus easpisus*. Bioresource Technol. 2008; 99: 763-68.

## **Kerja Sebagai Bagian Terapi Skizofrenia**

*Dwi Karlina*

**Departemen Psikiatri Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia**

### **Abstrak**

Manusia dapat memenuhi kebutuhan biologik, psikologik, sosial dan aktualisasi diri dengan bekerja. Individu memperoleh materi, kepuasan, citra diri yang baik, bebas dari stigma sebagai penganggur. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektifitas kerja sebagai bagian terapi skizofrenia. Responden terdiri atas pasien skizofrenia, lelaki dan perempuan, berusia 18 – 55 tahun, pendidikan terendah Sekolah Menengah Pertama ( SMP), kontrol teratur setiap bulan. Enam belas responden bekerja dan tujuh orang yang tidak memiliki pekerjaan. Dari yang bekerja, 13 responden bekerja sebagai tenaga administrasi di instansi pemerintah , satu orang bekerja di toko alat-alat musik, satu sebagai kasir di salon kecantikan, dan satu orang lagi sebagai pramuniaga di pasar swalayan. Pemeriksaan dilakukan setiap bulan dengan wawancara terstruktur, yang berisi pertanyaan : apa kegiatan yang dilakukan, apakah bersosialisasi, apakah waktu luang diisi dengan melakukan hobi, adakah perubahan kebiasaan makan, tidur dan mandi; apakah saat ini ada keluhan yang menunjukkan kekambuhan skizofrenia, seperti halusinasi, waham, inkohereni. Hasilnya lima responden yang bekerja kambuh satu kali dan sebelas orang lainnya tidak mengalami relaps. Semua responden yang tidak bekerja mengalami kekambuhan, dengan rincian satu orang kambuh satu kali, lima orang kambuh dua kali dan satu orang lainnya kambuh sampai tiga kali selama pemantauan satu tahun. Ternyata bekerja dapat menekan kekambuhan skizofrenia. Penelitian pendahuluan ini diharapkan membuka peluang untuk penelitian lebih lanjut dengan sampel yang lebih besar.

**Kata kunci** : kebutuhan, skizofrenia, citra diri

## **Work as Part of Schizophrenia Treatment**

### **Abstract**

Each person can fulfil their need of biological, psychological, social and self actualization by working. We get material, satisfaction, good self image, free from stigma as unemployed. The aim of this research was to know the effectiveness of working as a part of schizophrenia therapy. The respondents are schizophrenic patients with or without job, male and female, 18 – 55 years old, at least secondary school leavers. Monthly they got monitored by interview including the questionnaires about their activities, social lives, how their spent their leisure time, the progress of their life style, whether the schizophrenic symptoms still appeared like hallucination, delusion, incoherent. Thirteen respondents worked as employees, as government official, one works in a music store, one as a cashier in a beauty salon, and the rest as employees at supermarkets. Seven respondents are jobless. The result was five from sixteen patients who have job relapse once, all of the respondents who were jobless relapse once to three times in one year. The conclusion is working is effective enough to reduce relapse in schizophrenic patients.

**Key words**: the need, schizophrenia, self image

E-mail: lince\_perpus@yahoo.com

## Pendahuluan

Skizofrenia adalah gangguan jiwa yang menunjukkan pribadi yang terpecah belah dan terjadi ketidakserasian dalam pikiran, perasaan, dan perilaku.<sup>1-3</sup> Alam pikiran mengalami distorsi yang tampak dalam bentuk waham, pikiran dereistik, pikiran yang tak jelas, asosiasi melonggar sampai inkoherensi. Suasana perasaannya dangkal, ekspresi afektifnya tumpul sampai mendarat, tidak serasi, dan sulit dirabarasakan. Pada tahap awal didominasi oleh kebingungan, dan seiring dengan perjalanan waktu tingkah laku menjadi aneh, kacau, dan autistik. Kondisi ini diperparah dengan gangguan persepsi yang khas berupa halusinasi, depersonalisasi, derealisasi yang membuat pasien gelisah.<sup>2</sup> Skizofrenia umumnya didahului fase prodromal. Pada fase ini pasien mudah tersinggung, memperlihatkan sikap bermusuhan, prestasi akademik atau pekerjaan menurun tajam, menarik diri dari pergaulan sosial, kehilangan motivasi, tidak mempedulikan penampilan pribadi dan hygiene diri.<sup>2</sup> Skizofrenia dijumpai di seluruh dunia. Prevalensi skizofrenia di Indonesia berkisar 1 – 2%.<sup>3</sup> Skizofrenia dijumpai sama banyaknya pada lelaki dan perempuan. Awitan skizofrenia pada lelaki biasanya pada usia 15 – 25 tahun, sedangkan pada perempuan terjadi pada usia yang lebih tua yakni 25 – 35 tahun. Penanggulangan skizofrenia dilakukan secara holistik dengan farmakoterapi, psikoterapi termasuk terapi musik, melukis, terapi tingkah laku; sosioterapi dengan melibatkan keluarga dan pekerja sosial.

Awal terlihat ada empat jenis kebutuhan manusia yaitu kebutuhan biologik, psikologik, sosial, dan luhur. Makanan, minuman, pakaian, perumahan, tidur, pergerakan, dan seks merupakan kebutuhan biologik.

Kesempatan untuk memperoleh pendidikan, kasih sayang, perhatian, keamanan adalah kebutuhan psikologik. Termasuk kebutuhan sosial adalah pergaulan, penelitian, bertualang. Yang amat didambakan manusia terpenuhinya kebutuhan luhur yaitu bisa mengaktualisasi diri, menjalin hubungan yang mesra dengan Sang Pencipta dan bisa mengecap keindahan, keadilan dan kebahagiaan. Menurut hirarki kebutuhan Maslow, bila satu kebutuhan terpenuhi, maka akan muncul kebutuhan lain yang menuntut untuk dipenuhi juga. Sarana untuk memenuhi kebutuhan hidup manusia adalah bekerja.<sup>4-6</sup> Ternyata dalam kehidupan manusia, bekerja memberi efek positif dan dampak negatif.

Individu yang bekerja mengorbankan waktu, tenaga dan pikiran dan sebagai imbalannya ia memperoleh uang, materi dan kepuasan.<sup>4-6</sup> Bekerja memperluas cakrawala pengetahuan,<sup>5</sup> membuka pintu pergaulan yang lebih lebar, melatih otak dan pikiran untuk terus melakukan inovasi, variasi dan kreasi agar memperoleh hasil kerja yang maksimal.<sup>4-6</sup> Bekerja membuat seseorang memperoleh citra diri yang baik, bebas dari stigma sebagai tuna karya, mengangkat harkat dan martabat sebagai manusia, meningkatkan kesejahteraan, mengembangkan potensi diri, membentuk pribadi yang bertanggung jawab.<sup>5</sup> Desakan hidup memaksa individu menerima pekerjaan yang tidak sesuai dengan bakat dan kemampuannya. Pilihan karier yang tidak jelas ini bisa berbuah kekecewaan dan ketidakpuasan. Mereka iri melihat kesuksesan orang lain atau justru takut meraih sukses. Kondisi ini dapat berkembang menimbulkan gangguan mental emosional, seperti ansietas, depresi, gangguan stres pasca trauma, psikotik, somatisasi, paranoid, obsesif kompulsif, dan gangguan disosiasi.<sup>7,8</sup> Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui

efektivitas kerja sebagai bagian terapi skizofrenia, apakah kerja dapat menekan kekambuhan.

Penelitian ini bersifat deskriptif. Responden adalah pasien skizofrenia yang berobat ke klinik X di Jakarta. Sebagian responden mempunyai pekerjaan sebagian lagi tidak bekerja. Penelitian dilakukan sejak bulan Januari sampai bulan Desember 2010. Pasien-pasien ini sebelumnya telah berobat dan dianggap sembuh artinya pasien mau mengurus diri, kembali bersosialisasi dan bagi yang mempunyai pekerjaan telah bekerja lagi. Pasien diminta datang setiap bulan dan diamati apakah gejala skizofrenia kembali muncul. Pemeriksaan dilakukan dengan wawancara yang berisi pertanyaan: apa aktivitas yang dilakukan, apakah tetap bersosialisasi, apakah waktu luang digunakan untuk melakukan hobi, adakah perubahan pada kebiasaan makan, tidur dan mandi, apakah ada tanda-tanda kekambuhan skizofrenia seperti halusinasi, waham, inkoherensi.

Kriteria inklusi untuk pasien adalah: lelaki dan perempuan, berusia antara 18- 55 tahun, pendidikan terendah SMP, menderita skizofrenia, makan obat teratur, berobat teratur selama satu tahun. Kelompok pertama bekerja dan kelompok kedua tidak bekerja. Kriteria eksklusi adalah berobat tidak teratur, berobat kurang dari satu tahun dan pasien berpartisipasi dalam penelitian. Pasien menandatangani persetujuan penelitian setelah mendapat penjelasan tentang penelitian dan manfaatnya.

Subjek penelitian berjumlah 23 orang, terdiri atas 16 pasien yang bekerja dan tujuh pasien yang tidak memiliki aktivitas. Tiga belas orang bekerja sebagai tenaga administrasi di instansi pemerintah, satu orang berkarya di toko alat-alat musik, satu sebagai kasir di salon kecantikan, dan satu orang lagi sebagai pramuniaga di pasar swalayan.

Ada delapan responden yang berusia

16 – 25 tahun, sembilan yang berusia 26 – 35 tahun, empat berusia 36 – 45 tahun dan dua responden berusia 46 – 55 tahun; empat perempuan dan 19 lelaki; 13 belum menikah, enam menikah, dan empat orang cerai. Ada dua yang berpendidikan SMP, 19 orang mengenyam pendidikan sampai SMA dan dua orang menyelesaikan pendidikan sampai jenjang universitas. Riwayat sakit jiwa dalam keluarga dijumpai pada 20 responden, sementara tiga orang menyangkal ada yang menderita gangguan jiwa di dalam keluarganya. Dari responden yang bekerja, lima orang mengalami kekambuhan sebanyak satu kali. Pada kelompok yang tidak bekerja: satu orang kambuh sekali selama pengamatan satu tahun ini, lima orang relaps dua kali, dan satu orang lagi kambuh sampai tiga kali.

Lima dari 16 pasien skizofrenia yang memiliki pekerjaan mengalami kekambuhan sebanyak satu kali sepanjang pengamatan satu tahun. Semua responden yang tidak bekerja relaps antara satu sampai tiga kali. Memiliki pekerjaan berarti mempunyai penghasilan sendiri, meningkatkan harga diri, memiliki wawasan pengetahuan dan pergaulan lebih luas, membuat individu lebih mantap untuk melangkah dan menatap masa depan dengan penuh harapan.<sup>4,6</sup> Keyakinan diri meningkatkan kapasitas dan berbagai kesempatan dalam kehidupan. Dengan perkataan lain, memiliki pekerjaan berkaitan dengan citra diri yang baik.<sup>5</sup> Kesemua ini membuat individu lebih tenang dalam menghadapi permasalahan hidup. Sebaliknya, tidak memiliki pekerjaan mengancam citra diri, dan mendapat stigma sebagai tuna karya.<sup>5</sup> Bila mekanisme penyesuaian diri tak dapat mengatasinya, maka ansietas akan berkembang. Individu yang ansietas dan kemudian menghadapi permasalahan, rentan mengalami psikopatologi yang lebih berat, sehingga tidak heran bila individu ini

kemudian kembali mengembangkan gejala-gejala skizofrenia yang pernah diidapnya.

Kerja sebagai bagian terapi skizofrenia memberi efek positif. Penelitian ini diharapkan membuka peluang untuk penelitian lebih lanjut.

### Daftar Pustaka

1. Hawari D. Skizofrenia dalam pendekatan holistik pada gangguan jiwa. Jakarta: Penerbit FKUI, 2003.
2. Bengston M. Schizophrenia and Psychosis. Diunduh dari <http://psychcentral.Com/disorders/schizophrenia>. 13 Dec 2012. 9.28 AM
3. Anonymous. Schizophrenia and work: what kind of work can I do ?. Diunduh dari <http://www.livingwithschizophreniauk.org/advice-sheets/schizophrenia-and-work-what-kind-of-work-can-i-do/>, 10 Januari 2014.
4. Siever LJ, Davis KL. The pathophysiology of schizophrenia disorders: perspectives from the spectrum. *Am J Psych*. 2004; 161:398-413
5. Hubacher M, Weiland M, Calabrese P, Stoppe G, Stocklin M, Fischer-Barnicol D, *et al*. Working memory training in patients with chronic schizophrenia: a pilot study. *Psych J*. 2013; Article ID154867
6. Hui-Ling Lee, Happy Kuy-Lok Tan, Hui-Ing Ma, Chia-Yu Tsai, Yung-Kung Liu. Effectiveness of a work-related stress management program in patients with chronic schizophrenia. *Am J Occup Ther*. 2006; 60: 435-41
7. Chan AOM, Chan YH. Influence of work environment on emotional health in a health care setting. *Occupational Medicine*. 2004; 54: 207-12.
8. Setyawan ZY, Amir Z, Sosrosumihardjo D. Stres kerja dan kecenderungan gejala gangguan mental emosional pada karyawan redaksi surat kabar X di Jakarta dalam *Maj Kedok Indon*. 2008; 58, 8: 278 – 83.

### **Retrobulber Neuritis Post Nephrectomy**

Gilbert W. S. Simanjuntak,<sup>1,2</sup>\* Reinne C. Natali,<sup>1</sup> Golda A. M. Simanjuntak<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Departemen Penyakit Mata FK UKI, <sup>2</sup> UPF Mata RS PGI Cikini,  
<sup>3</sup> Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara

#### **Abstract**

A 52 years old lady was referred due to a sudden decrease of vision. She underwent nephrectomy two days before being admitted to the Department of Ophthalmology. The examination showed that the right eye visual acuity was 1/60, left eye 20/70, ascertained with Marcus Gunn pupil reflex. Electroretinography examination revealed a retrobulber optic nerve disorder, diagnosed as neuritis. She received medication of methylprednisolone injection, followed by oral. On the last examination right eye visual acuity was 4/60, left eye 20/30 with S +0,50, and no more inflammation.

**Keywords:** retrobulbar neuritis, nephrectomy, complication

### **Neuritis Retrobulbar Pasca Nefrektomi**

#### **Abstrak**

Seorang perempuan berusia 52 tahun datang dengan keluhan tajam penglihatan turun mendadak. Penderita mengalami nefrektomi dua hari sebelumnya, dan kemudian dirujuk ke Departemen Penyakit Mata. Pada pemeriksaan ditemukan visus mata kanan 1/60 dan visus mata kiri 20/70 yang disertai refleksi pupil Marcus Gunn. Pemeriksaan elektoretinografi memperlihatkan hasil gangguan di nervus optikus retrobulber. Pasien dengan neuritis retrobulber diterapi dengan injeksi metilprednisolon, dilanjutkan pemberian oral. Pada pemeriksaan terakhir didapatkan visus mata kanan 4/60 dan mata kiri 20/30 dengan S +0,50, dan tidak ditemukan lagi tanda peradangan.

**Kata kunci:** neuritis retrobulber, nefrektomi, komplikasi

\*GWS: Penulis Koresponden; E-mail: retinaid@yahoo.com

## Introduction

Patients who came with a sudden decrease in visual acuity in both eyes can be caused by optic nerve diseases or disorders behind the chiasm. Optic neuritis is an inflammatory diseases as a result of processes that affect the optic nerve, characterized by an acute vision decrease, accompanied by a central scotoma. Retrobulbar neuritis may be a first sign of multiple sclerosis. As many as 20-40% of 25,000 patients with retrobulbar neuritis will suffer from multiple sclerosis within 10 years.<sup>1-5</sup>

Optic neuritis can be classified anatomically as seen by funduscopy into (1). Retrobulbar neuritis. In this situation, the optic nerve papill has a normal appearance at least in the early course of the disease because the tip of the optic nerve is not involved. This is the most common type found in adults and is often associated with multiple sclerosis disease; (2). Papillitis. In this condition pathology process affects the end of the optic nerve pathology primarily or secondarily, associated with retinal inflammation spreads. Papillitis is characterized by hyperemia and optic nerve head swelling and can be accompanied by flame-shaped perpapillary bleeding. Cells in the vitreous posterior is visible (vitritis). Papillitis is the type of optic nerve disorder which may commonly found in children, although it can be also occurred in adults. 3). Neuroretinitis. This is characterized by inflammation of the lining of the retinal nerve accompanied by star figure on the macula, but rarely a manifestation of demyelination.<sup>2</sup>

Based on etiology, optic neuritis is also classified as 1) Demyelination, which is the most frequent cause, 2). Parainfectious, which occurs after viral infection or immunization, 3) Infectious, which can be associated with sinus disease or related cat scratch fever, lyme disease,

cryptococcal meningitis in AIDS patients, and herpes zoster, 4). Non-infectious, which can be caused by sarcoidosis and systemic autoimmune diseases such as systemic erythematosus lupus, polyarteritis nodosa, and other vasculitis diseases<sup>2</sup>

In optic neuritis, demyelination is a pathological process, where myelin sheath is absent in the nerve fibers. Myelin is “eaten” by microglia and macrophages. Demyelinating disease will break the nerve conduction to get to the white substance (dura mater) and to the brain, brainstem, and spinal, but peripheral nerves are not involved<sup>2-4</sup>

## Case Report

Mrs. S, 52 years old, was referred to the Department of Ophthalmology with sudden decrease of visual acuity in both eyes (OU), especially the right eye (OD), two days after nephrectomy. Anesthesia was done with premedication (midazolam injection, ondansentron, fentanyl) and standard medications (atracurium injection, propofol). The patient’s condition during the operation was under control, unremarkable. The eye examination after surgery found visual acuity was 1/60 in the right eye and 20/70 in the left. Anterior segment, revealed a thin cataract but was not corresponded to visual impairment, and Marcus Gunn pupil (+) in the right eye. Funduscopic examination showed no abnormalities. Electroretinography examination (Roland Consult<sup>TM</sup>) showed that the results of visual evoked potential patterns (VEP) diminished in the right eye, the electroretinography (ERG) pattern in the right eye and macular function declined. Kampimetri (Carl Zeiss<sup>TM</sup>) showed the total dark right eye, left eye showed an overview of central scotoma area. A CT scan showed no significance clinically. Patients were given 3 x 500 mg methylprednisolone injections for four days and a follow up of 1x 32 mg oral administration for seven days.

Two weeks later the vision grew brighter, visual acuity was 4/60 in the right eye and 20/60 in the left. The anterior segment examination found relative afferent pupillary defect (RAPD) OD (+) but opacification of the lens (cataract) was not increased; intraocular pressure on the right eye was 12 mmHg and 16 mmHg on the left. The examination of the posterior segment found relatively pale optic disc on both eyes, while other findings were within normal limits. It is in accordance with neuritis retrobulber in repair.

In the fourth week of control, visual acuity was 4/60 in the right eye and 20/60 S + 1:00 pinhole 6/9 in the left. The patient was asked to control her condition if there is a complaint. The patient came back eight months later with the right eye visual acuity of 1/60 and left eye of 20/30. Right eye decreased visual acuity was associated with the cataract condition she suffered. In the meantime, preparation for the right eye cataract surgery was made.

## Discussion

Neuritis retrobulber diagnosis is usually made based on several considerations, such as, age. Neuritis optic is commonly found in adults aged between 18 and 45 years, with an average of 30 -35 years old, and more commonly found in women. A different condition in this particular patient is due to the nephrectomy procedure beforehand and followed by the retrobulber neuritis.

Most patients experience visual phenomenon characterized by a flash of white or colored glow, so do discomfort or pain around the orbit and, sometimes, increasing pain when the eyeball is moved. Patients may experience severe vision decrease within a few days. Headache in the frontal part and mushy eyeballs can also be found.<sup>6</sup>

The discovery of one or more of the following signs may lead to retrobulber neuritis: a decrease in visual acuity between 6/18 and 6/60, that associated with optic

nerve dysfunction such as the afferent pupillary defect (RAPD), optical disc looks normal on funduscopy examination but pale in the eye disc which suffered from optic neuritis beforehand. In addition, there is a visual field defect, accompanied by a decrease in the diffuse central visual field as much as 30°. This follows a defect in nerve fiber coil with central scotoma.<sup>4</sup> This patient experienced a decreasing visual acuity, with Marcus Gunn reflexes, and a normal funduscopy picture. Confirmation is done with campimetric and ERG results.

Generally, deterioration of visual acuity will occur within a few days to two weeks, and improve within two to four weeks. This also occurs in patients with steroids medication. Initial improvement is generally fast and then the healing process will stop for a moment, then continue again within 6-12 months. On clinical examination, patients who come with a sudden decrease in visual acuity in both eyes should be asked to close one eye to ascertain whether the cause is only one eye or homonymous anopsia in both eyes.<sup>3</sup>

The main problem in patients is sudden decrease in visual acuity in both eyes after nephrectomy, especially in the right eye. It is hard to explain pathophysiology of neuritis after nephrectomy. To the best of our knowledge, there has been no report on this matter in national or international journals. Surgery may play an important role in sudden decrease in visual acuity, as in the case of hysterectomy following neuritis.<sup>7</sup> On physical examination, it is found that the right eye visual acuity is worse than the left eye. There is a Marcus Gunn pupil in the right eye with a total dark campimetric. When the Marcus Gunn pupil is without other abnormalities, several possible diagnoses can be discarded. In this case, pupillary examination is important to rule out the possibility of malingering. In patients with sudden blindness with malingering, isocoric pupils are found. To rule out the possibility



of a tumor in the chiasm, CT scan of the head and orbit must be administered. The scan results of this patient showed no results of no abnormalities.

Electroretinography examination is conducted to see the function of rod and cone cells to see the impaired light sensitivity. Macular function is found decreasing; the result of ERG pattern also illustrates the pathways of the macula to the optic nerve. Pale optic disc marks retrobulbar optic nerve disorders. The provision of high-dose methylprednisolone injection is the initial treatment. Patients come two weeks later for control and there were improvements in visual acuity. Intraocular pressure measurement is done to evaluate the side effects of methylprednisolone administration. Medication is continued because there is a significant improvement in visual acuity but does not result in increasing intraocular pressure.

Treatment in neuritis and neuromyelitis develops besides steroids. It is based on the understanding that patients with steroid treatment have the same recurrence rate with those without steroids. Lenalidomide<sup>8</sup> as immunomodulatory drugs, or immunosupresor rituximab<sup>9</sup> give different results. However, in general, steroids are still the most commonly used drug. Results of treatment with steroids in some countries provide similar results.<sup>10,11</sup>

The patient who came two months afterwards showed improvements in visual acuity. Decreasing visual acuity that occurs right after two months is more likely as the rest of the optic nerve disorders accompanied by cataracts. Eight months later evaluation found no recurrence of the neuritis and the patient was ready for cataract surgery.

## Conclusion

Retrobulbar neuritis can be occurred immediately after nephrectomy and standard treatment in neuritis gives good results.

## Reference

1. James B, Chew C, Bron A. Lecture notes of ophthalmology, edisi ke-9. New York: Blackwell Science; 2003. h.147-157.
2. Burton B. Optic nerve disease. Dalam: Kansky J, penyunting. Clinical ophthalmology: A systematic approach, edisi ke-6. London: Elsevier; 2007. h.786-91.
3. Hedges T, Friedman D, Horton C, Newman A, Striph G, Kay M. Optic neuritis. In : Weingest T, editor, Neuro-Ophthalmology. The Foundation of the American Academy of Ophthalmology; 2000.h.81-3.
4. Newman NM. Neuro-ophthalmology: A practical text. San Fransisco: Appleton & Lange; 1992. h.119-23.
5. Graham K, Rizzo J. A review of optic neuritis. Digital J Ophthalmol.1997; volume 3. Downloaded at May 20, 2010.
6. Rodriguez M, Siva A, Cross SA, O'Brien PC, Kurland LT. Optic neuritis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. Neurology. 1995; 45: 244–50.
7. Gilbert ME, Vaphiades M. A woman with unilateral visual loss and bilateral disc edema. Surv Ophthalmol. 2008; 53: 85-9.
8. Montefusco V, Galli M, Spina F, Stefanoni P, Mussetti A, Perrone G, *et al.* Autoimmune disease during treatment with immunomodulatory drugs in multiple myeloma : selective occurrence after lenalidomide. Leuk Lymphoma. 2014 Apr 15. [Epub ahead of print]
9. Xu J, Cheng XX, Xu JR. Responsiveness to reduced dosage of rituximab in Chinese patients with neuromyelitis optica. Neurology. 2014; 82: 547.
10. Saxena R, Phuljhele S, Menon V, Gadaginamath S, Sinha A, Sharma P. Clinical profile and short-term outcomes of optic neuritis patients in India. Indian J Ophthalmol. 2014; 62: 265-7.
11. Lau PP, Yau GS, Lee JW, Wong WW, Tam VT, Chan EY, *et al.* Optic neuritis in Hong Kong: a 1-year follow-up study. Int Ophthalmol. 2014 Apr 12. [Epub ahead of print]

## Kelainan Ginjal pada Arthritis Idiopatik Juvenil: Laporan Kasus

Selli Muljanto,<sup>1</sup> Sudung O. Pardede,<sup>2\*</sup> Eka L. Hidayati<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK Unlam/RSUD Ulin, Banjarmasin

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI/RSCM, Jakarta

### Abstrak

Arthritis idiopatik juvenil merupakan salah satu penyakit rematik tersering pada anak, dan merupakan penyakit kompleks yang dapat mengenai berbagai organ. Keterlibatan ginjal pada orang dewasa telah dilaporkan, sedangkan pada anak jarang ditemukan. Didapatkan kasus seorang anak perempuan berusia 10 tahun dengan keluhan nyeri sendi disertai tanda peradangan sendi dan gangguan gerak sendi berulang sejak lima bulan yang lalu. Pada pemeriksaan laboratorium selalu ditemukan hematuria dan proteinuria. Pasien didiagnosis sebagai glomerulonefritis kronik dengan arthritis idiopatik juvenil, dan diterapi dengan metilprednisolon, metotreksat, losartan dan lisinopril. Setelah pengobatan dengan metilprednisolon dosis tinggi selama satu bulan, yang dilanjutkan dengan penurunan dosis metilprednisolon bertahap, tidak terdapat lagi hematuria maupun proteinuria. Direncanakan biopsi ginjal pada pasien untuk menentukan lesi ginjal namun orangtua tidak bersedia.

**Kata kunci :** arthritis idiopatik juvenil, hematuria, proteinuria, glomerulonefritis

## Renal Dysfunction in Juvenile Arthritis: a Case Report

### Abstract

Juvenile idiopathic arthritis is a frequent rheumatic disease among rheumatic diseases in children and is a complex disease which influence many body organs. Kidney influence in adult has been reported but it is very rare in children. We reported a 10 years old girl case with a joint pain, a joint inflammation, and joint movement disorder since 5 months ago. Laboratorium results always showed hematuria and proteinuria. The patient was diagnosed as chronic glomerulonephritis on juvenile idiopathic arthritis, and was treated with methylprednisolone, methotrexate, losartan, and lisinopril. After a high dose methylprednisolone administration for one month which was continued with reducing dose slowly, the patient showed no hematuria and proteinuria any more. Kidney biopsy was not performed because the parent did not agree with this procedure.

**Key words:** juvenile idiopathic arthritis, hematuria, proteinuria, glomerulonephritis

\*SOP: Penulis Koresponden; E-mail: suopard@yahoo.com

## Pendahuluan

Artritis idiopatik juvenil (AIJ) merupakan salah satu penyakit rematik tersering pada anak,<sup>1,2</sup> yang ditandai dengan artritis persisten yang berlangsung paling sedikit enam minggu, dan tidak diketahui penyebabnya serta dimulai pada usia kurang dari 16 tahun.

Artritis didefinisikan sebagai adanya efusi sendi dengan penurunan jangkauan gerak (*range of motion*), nyeri pada pergerakan, dan/atau sendi yang teraba hangat.

Manifestasi klinis AIJ bervariasi. Pada penyakit poliartikular atau onset sistemik sering didapatkan kelemahan, anoreksia, penurunan berat badan, dan gagal tumbuh. Nyeri sendi sering hanya pada pergerakan dengan derajat ringan sampai sedang. Gejala umum lainnya meliputi kekakuan pada pagi hari dan pembengkakan sendi setelah trauma sendi. Sendi yang terkena biasanya teraba hangat dan bengkak dengan penurunan jangkauan gerak sendi, tetapi tidak eritematous. Sendi besar lebih sering terkena, dan sendi kecil lebih sering terkena artritis poliartikular.<sup>3</sup>

Prevalensi AIJ bervariasi di seluruh dunia dan diperkirakan 4-14 kasus per 100 000 anak per tahun, dengan tingkat prevalensi dilaporkan 1,6-86,0 kasus per 100 000 anak. Di Amerika Serikat diperkirakan AIJ terjadi pada kira-kira 294 000 anak usia 0-17 tahun. Penyebab AIJ tidak diketahui dengan jelas tetapi dipengaruhi oleh faktor genetik dan lingkungan. Faktor lain yang mungkin berperan adalah disregulasi imunologi, stres psikologis, abnormalitas hormonal, dan dicetuskan oleh infeksi.<sup>4</sup>

Diagnosis AIJ ditegakkan secara klinis dan tidak ada pemeriksaan laboratorium tertentu yang spesifik untuk diagnosis AIJ.<sup>3</sup> Pemeriksaan penunjang umumnya bermanfaat untuk menemukan atau menyingkirkan penyakit lain.<sup>5</sup> Keterlibatan ginjal pada JIA jarang ditemukan, meskipun

demikian keterlibatan ginjal pada dewasa telah dilaporkan, sedangkan pada anak jarang dilaporkan.<sup>6</sup> Berikut ini akan dilaporkan satu kasus keterlibatan ginjal pada seorang anak dengan AIJ.

## Kasus

Seorang anak perempuan berusia 10 tahun dua bulan, berasal dari Bangka Belitung, berobat ke poliklinik anak RSUPN Cipto Mangunkusumo Jakarta pada September 2013 dengan keluhan demam disertai bengkak pada sendi sejak kira-kira lima bulan sebelumnya.

Sejak April 2013 terdapat bengkak pada sendi lutut, pergelangan tangan dan kaki disertai nyeri, terutama pada pagi hari. Pasien juga mengalami demam yang naik turun. Akibat bengkak dan nyeri tersebut, pasien tidak dapat jongkok, tidak dapat berjalan cepat dan sulit menggerakkan pergelangan tangan, tetapi masih dapat menulis. Pada awal timbulnya gejala, terdapat air kemih berwarna kemerahan. Penglihatan kadang-kadang silau dan kabur. Selain itu terdapat nyeri perut 1-2 kali per bulan. Karena keluhan tersebut, pasien dibawa berobat kira-kira lima kali ke dokter umum di Bangka dan mendapatkan amoksinil, parasetamol, dan aspirin, tetapi terdapat reaksi alergi sehingga obat tersebut dihentikan dan diberikan obat cetirizin. Pasien pernah mendapat obat sefaklor dan ibuprofen namun tidak ada perbaikan. Karena tidak ada perubahan, pasien dibawa berobat ke dokter spesialis anak di rumah sakit swasta di Jakarta, dilakukan pemeriksaan laboratorium dengan hasil Hb 10,8 g/dL, dengan penurunan MCV, MCH dan MCHC, laju endap darah (LED) 14 mm/jam, leukosit 12 040/ $\mu$ L, dengan hitung jenis dalam batas normal, trombosit 401 000/ $\mu$ L, dan titer anti streptolisin O (ASO) 400 IU/mL. Saat itu pasien didiagnosis sebagai demam rematik berdasarkan manifestasi

klinis dan laboratorium termasuk titer ASO yang meningkat, dan mendapat obat azitromisin, ranitidin, dan meloxicam. Tiga bulan kemudian timbul kemerahan pada kulit hampir di seluruh tubuh, yang tidak gatal dan tidak nyeri, kemerahan tidak teraba menonjol di permukaan, tidak disertai edema. Buang air kemih normal dan tampak berwarna kuning, dan buang air besar normal. Kemudian pasien kembali berobat di rumah sakit swasta tersebut. Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan Hb 9,7 g/dL, leukosit 10.130/ $\mu$ L dengan hitung jenis terdapat peningkatan eosinofil, titer ASO 200 IU/ml, dan mendapat cetirizin.

Dua bulan kemudian, karena keluhan nyeri sendi yang masih hilang timbul dan kadang-kadang disertai kemerahan pada kulit dan demam, pasien berobat ke RSUPN Cipto Mangunkusumo Jakarta. Kemerahan kulit terutama pada bokong, lengan dan tungkai bawah, dan tampak agak pucat. Terdapat nyeri pada sendi lutut, pergelangan tangan dan kaki. Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan Hb 7,5 g/dL, leukosit 7 340 / $\mu$ L dengan hitung jenis terdapat peningkatan eosinofil, trombosit 690 000 / $\mu$ L, LED 70 mm/jam, *C-reactive protein* (CRP) kuantitatif 21,1 mg/L,  $C_3$  112 mg/dL,  $C_4$  25 mg/dL, titer ASO 245 IU/mL, faktor rematoid 13 IU/mL, *anti nuclear antibody* (ANA) 1/100, *anti-double-stranded deoxyribonucleic acid* (*anti ds-DNA*) 8,5 IU/mL. Hasil laboratorium ini menunjukkan anemia, trombositosis, titer ASO dan LED meningkat, sedangkan komplemen  $C_3$ ,  $C_4$  dan *anti ds-DNA* dalam batas normal. Urinalisis menunjukkan warna kuning keruh, protein +1, darah +3, leukosit esterase +1, nitrit negatif, leukosit 10-12/LPB, eritrosit 20-25/LPB. Pasien didiagnosis sebagai AIJ, dermatitis atopi dan urtikaria, mendapat terapi meloxicam dan cetirizin. Dilanjutkan dengan pemeriksaan IgE atopi dengan hasil dermatophagoides +3.

Pada kultur urin didapatkan *Staphylococcus haematolyticus* 50.000 koloni kuman/mL urin, dan hasil ini tidak bermakna.

Tiga bulan kemudian, pasien masih mengeluh nyeri sendi disertai pembengkakan, sehingga pasien dibawa berobat ke Kuching. Hasil laboratorium menunjukkan Hb 7,4 g/dL, leukosit 11 700/ $\mu$ L, trombosit 995.000/ $\mu$ L, hitung jenis 0/5/46/42/7, RF (*rheumatoid factor*): < 12 IU/mL, CRP 12, SGOT: 18 mg/dL, SGPT: 6 mg/dL, alkalin fosfatase: 94 mg/dL, gamma-GT: 134 mg/dL, albumin 4 g/dL, laktat dehidrogenase (LDH) 562 mg/dL, ureum 2,7 mmol/L, kreatinin 37 mmol/L. Pasien mendapat terapi ibuprofen namun penyakit yang diderita belum sembuh.

Karena tidak sembuh, pasien dibawa ke RSCM, dengan keluhan masih terdapat bengkak sendi disertai nyeri terutama pada pagi hari. Mobilitas terganggu terutama yang melibatkan sendi besar. Keluhan nyeri perut masih timbul kadang-kadang 1-2 kali per bulan. Kemerahan pada kulit tampak menghitam. Buang air kemih dan buang air besar normal. Pada pemeriksaan fisik didapatkan pasien tampak sakit ringan, sadar, tidak sesak, tidak sianosis, berat badan 28,3 kg, tinggi badan: 135,2 cm, tekanan darah 116/63 mmHg, nadi 120 x/menit, respirasi 20 x/menit, suhu: 36°C. Pada mata didapatkan konjungtiva anemis, sklera tidak ikterik, palpebra tidak edema. Pada hidung didapatkan hipertrofi konka kiri. Didapatkan stomatitis aptosa di mulut. Ada pembesaran kelenjar getah bening servikal. Pada pemeriksaan jantung dan paru tidak didapatkan kelainan. Perut tampak datar dan teraba lemas, tidak ada nyeri tekan. Hepar dan lien tidak teraba. Bising usus normal. Anggota gerak teraba hangat, perfusi baik. Pergelangan kaki kanan tampak bengkak dan eritem disertai nyeri dan gangguan gerak sendi. Pada sendi lain tidak ada kelainan. Tampak hiperpigmentasi pada kulit di

daerah badan, lengan, tungkai, dan bokong. Didapatkan purpura *palpable* di kedua tungkai bawah. Pasien didiagnosis sebagai artritis idiopatik juvenil dengan diagnosis banding purpura Henoch Schonlein dan vaskulitis, disertai stomatitis aptosa, dan diterapi dengan obat kumur antiseptik dan ibuprofen 3x300 mg. Dilakukan evaluasi dengan pemeriksaan darah perifer lengkap, LED, faktor reumatoid, titer ASO, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, anti ds-DNA, urinalisis, ureum, kreatinin, evaluasi mata dengan mengkonsulkan ke Departemen Ilmu Penyakit Mata.

Hasil konsultasi dengan Bagian Mata menyebutkan terdapat sikatriks kornea pada kedua mata dan diterapi dengan *Cenfresh* tetes mata. Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan Hb 7,5 g/dL, Ht 23,8 vol %, leukosit 9110/ $\mu$ L, trombosit 709 000/ $\mu$ L, hitung jenis 0,1/3/50,7/40,6/5,6. LED 25 mm/jam. Ureum 16 mg/dL, kreatinin 0,4 mg/dL. C<sub>3</sub> 91 mg/dL, C<sub>4</sub> 24 mg/dL. Titer ASO 1141 IU/ml, *anti ds-DNA* 7 IU/ml. Pada urinalisis didapatkan warna kuning, keruh, leukosit 3-5/LPB, eritrosit 18-20/LPB, BJ 1,020, pH 6,5, proteinuria +2, darah +3, tidak didapatkan leukosit esterase maupun nitrit. Protein urin kuantitatif 409,4 mg/24jam. Pasien didiagnosis sebagai glomerulonefritis kronis dan artritis idiopatik juvenil, dan ditata laksana dengan metotreksat 10 mg/m<sup>2</sup> (4 tablet/minggu), metilprednisolon 2x12 mg/hari, asam folat 1x1 mg/hari, ibuprofen bila nyeri, serta tablet kalsium yang dikombinasi dengan kolekalsiferol 1x1 tablet/hari untuk mencegah efek samping. Dianjurkan biopsi ginjal untuk konfirmasi apakah nefritis disebabkan obat antiinflamasi non steroid (OAINS, NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) atau komplikasi artritis, dan diberikan penjelasan kepada orang tua mengenai kondisi ginjal yang merupakan komplikasi dari artritis. Orangtua tidak setuju untuk dilakukan biopsi ginjal.

Dua bulan kemudian, pasien masih mengeluh nyeri dan bengkak pada persendian. Tekanan darah 106/76 mmHg, nadi 106x/menit, respirasi 20x/menit, suhu 36°C. pemeriksaan fisik dalam batas normal. Pada pemeriksaan urin kuantitatif didapatkan protein 1450,80 mg/24 jam, urinalisis menunjukkan warna kuning keruh, protein +2, darah +2, leukosit 3-4/LPB, eritrosit 30-35/LPB. Pemeriksaan darah: Hb 12,2 g/dL, leukosit 6 710/ $\mu$ L, trombosit 676 000/ $\mu$ L, morfologi darah tepi menunjukkan anemia mikrositik hipokrom kemungkinan karena hemoglobinopati, disertai neutrofilia dan trombositosis, ureum 38 mg/dL, kreatinin 0,3 mg/dL, Fe ion 37  $\mu$ g/dL. Pasien didiagnosis sebagai glomerulonefritis kronik dan artritis idiopatik juvenil, dan direncanakan untuk biopsi ginjal dan pemberian metilprednisolon dosis tinggi karena tidak ada perbaikan proteinuria dan hematuria dengan metilprednisolon dosis biasa, namun orangtua tetap tidak bersedia dilakukan biopsi ginjal walaupun telah dijelaskan tentang biopsi ginjal termasuk tujuan dan risikonya. Orangtua memutuskan agar pasien diterapi tanpa biopsi ginjal. Pasien diterapi dengan metilprednisolon dosis tinggi (52 mg/hari), sedangkan losartan 1x25 mg/hari, lisinopril 1x2,5 mg/hari, dan metotreksat dilanjutkan sesuai dosis sebelumnya.

Sejak minggu pertama mendapat metilprednisolon dosis tinggi, tidak ada keluhan pada sendi, tidak pucat, timbul garis-garis kecil pada kulit paha. Didapatkan wajah *moonface*, tekanan darah dan pemeriksaan fisik lain dalam batas normal. Pada urinalisis tidak ada proteinuria, hematuria mikroskopik semakin menurun pada 2 minggu pertama dan pada minggu ke 3 tidak ada lagi hematuria. Terapi yang dilanjutkan adalah metilprednisolon yang diturunkan bertahap menjadi 1x 32 mg/hari, losartan 1x 25 mg/hari, dan metotreksat.

## Diskusi

Artritis didefinisikan sebagai efusi sendi dengan penurunan jangkauan gerak (*range of motion*), nyeri pada pergerakan dan/atau sendi yang teraba hangat. AIJ ditandai oleh adanya artritis yang menetap karena sebab yang tidak diketahui, yang terjadi pada anak usia di bawah 16 tahun dan berlangsung selama paling sedikit 6 minggu setelah penyebab lain disingkirkan.<sup>3,5</sup> Klasifikasi AIJ menurut *International League of Associates for Rheumatology* dibagi menjadi artritis sistemik, oligoartritis, poliartritis dengan faktor rematoid negatif, poliartritis dengan faktor rematoid positif, artritis psoriatik, *enthesitis related arthritis*, dan artritis yang tidak terdiferensiasi.<sup>4</sup>

Manifestasi klinis AIJ bervariasi. Pada semua sub tipe AIJ terdapat gejala umum seperti kekakuan pada pagi hari atau “*gelling phenomenon*” (kekakuan setelah sendi didiamkan pada satu posisi untuk waktu yang lama) yang membaik sepanjang hari, lemah, bengkak sendi, keterbatasan gerak karena nyeri dan periode yang ditandai dengan remisi penyakit diselingi dengan *flare* penyakit.<sup>4</sup> Sendi yang terkena biasanya hangat dan bengkak dengan penurunan jangkauan gerak sendi, tetapi tidak eritematous. Sendi-sendi besar lebih sering terkena, sedangkan sendi kecil terkena pada penyakit poliartrikular.<sup>3</sup> Pada penyakit poliartrikular atau onset sistemik sering didapatkan kelemahan, anoreksia, penurunan berat badan dan gagal tumbuh, nyeri sendi sering hanya pada pergerakan dengan derajat ringan sampai sedang.<sup>3</sup> Diagnosis AIJ pada kasus ini ditegakkan berdasarkan manifestasi klinis saja.<sup>3</sup> Tidak ada pemeriksaan laboratorium spesifik untuk diagnosis AIJ. Pemeriksaan penunjang umumnya bermanfaat untuk menemukan atau menyingkirkan penyakit lain, termasuk pemeriksaan *anti nuclear antibody* (ANA) dan faktor reumatoid maupun pencitraan.

Dengan demikian, anamnesis yang teliti terhadap kelainan bengkak sendi, nyeri terutama pada pergerakan, serta gerakan sendi terbatas atau kaku sendi menjadi sangat penting.<sup>5</sup>

Pada kasus ini, diagnosis AIJ ditegakkan berdasarkan anamnesis berupa nyeri sendi persisten lebih dari 6 minggu pada anak perempuan berusia < 16 tahun (usia 10 tahun, dengan penyebab yang tidak jelas). Pada pemeriksaan fisik didapatkan tanda radang pada sendi disertai gangguan gerak. Pemeriksaan laboratorium tidak ada yang spesifik untuk AIJ. Nyeri sendi yang tidak hilang dalam jangka lama meski sudah mendapat terapi memperkuat dugaan ke arah AIJ. Pada anamnesis dan pemeriksaan fisik, beberapa penyebab nyeri sendi lainnya seperti trauma, infeksi, leukemia dan demam rematik dapat disingkirkan. Berdasarkan perjalanan penyakit tergambar betapa sulitnya mendiagnosis AIJ dan diagnosis ditegakkan hanya berdasarkan manifestasi klinis yang telah berlangsung beberapa bulan.

Komplikasi AIJ antara lain iridosiklitis, gangguan pertumbuhan, osteopenia dan osteoporosis, kerusakan sendi permanen, artritis persisten yang menyebabkan ketidakmampuan dan keterbatasan fungsi pada artritis yang tidak terkontrol. Faktor psikososial seperti kecemasan dan absen di sekolah juga terjadi pada anak-anak dengan penyakit kronik seperti AIJ.<sup>4</sup> Gangguan ginjal pada AIJ biasanya merupakan komplikasi penyakitnya sendiri maupun karena efek samping obat seperti OAINS dan obat anti rematik (penisilamin, siklosporin A, garam emas, metotreksat).<sup>6-8</sup> Nefritis interstitialis dengan penggunaan OAINS jangka panjang dan glomerulonefritis membranosa karena penisilamin adalah lesi histopatologi yang sering ditemukan.<sup>9</sup> Pada pasien dengan AIJ, urinalisis dan fungsi ginjal perlu dimonitor secara rutin.<sup>7</sup> Pada beberapa anak dengan AIJ kadang-kadang ditemukan hematuria intermiten atau

proteinuria ringan, yang merupakan akibat penyakitnya atau obat termasuk OAINS.<sup>2</sup> Kelainan ginjal terkait AIJ jarang diteliti pada anak, meskipun demikian berbagai jenis nefropati telah dilaporkan sebagai glomerulonefritis (mesangial, membranosa, proliferasi fokal, dan lesi minimal), amiloidosis, atau nefritis interstisial akut atau kronik. Keterlibatan ginjal bervariasi dengan gambaran histopatologi berupa nefropati membranosa, glomerulonefritis mesangial, glomerulosklerosis fokal segmental, amiloidosis renal, dan glomerulonefritis kresentik. Keterlibatan ginjal pada AIJ biasanya terjadi beberapa tahun setelah didiagnosis AIJ.<sup>6</sup>

Secara klinis sering sulit untuk menentukan penyebab gangguan ginjal pada AIJ, apakah kelainan ginjal terjadi sebelum atau sesudah terjadi AIJ maka penting dilakukan biopsi ginjal untuk menentukan secara tepat jenis lesi ginjal.<sup>6</sup> Hematuria tidak berhubungan dengan penggunaan OAINS, tetapi berhubungan dengan aktivitas penyakit artritis reumatoid yang menyebabkan glomerulonefritis mesangioproliferasi. Presentasi klinis yang jelas dari keterlibatan ginjal pada artritis reumatoid, jarang terjadi kecuali didapatkan vaskulitis atau amyloidosis.<sup>9</sup> Indikasi biopsi ginjal pada AIJ ialah bila didapatkan abnormalitas urin (hematuria, proteinuria atau keduanya) atau didapatkan insufisiensi atau gagal ginjal (peningkatan kreatinin atau penurunan klirens kreatinin). Penelitian telah menggunakan penanda selektif keterlibatan glomerulus dan tubulus sebagai cara untuk mengidentifikasi keterlibatan ginjal dini.<sup>9</sup>

Pada pasien ini, keterlibatan ginjal dipikirkan berdasarkan penemuan pada urinalisis yang menunjukkan proteinuria dan hematuria persisten sejak lima bulan setelah muncul keluhan nyeri sendi. Tidak jelas sejak kapan terdapat kelainan ginjal karena tidak ada data tentang manifestasi klinis atau laboratorium sebelumnya,

sehingga tidak diketahui apakah keterlibatan ginjal ini terjadi sebelum, bersamaan, atau sesudah timbul manifestasi klinis artritis. Sebelum berobat ke RSCM, pasien pernah mendapat OAINS seperti ibuprofen, aspirin, dan meloksikam. Tidak diketahui dosis dan berapa lama masing-masing jenis obat tersebut diberikan, dan tidak didapatkan peningkatan kreatinin darah. Keadaan tersebut menggambarkan bahwa hematuria dan proteinuria yang merupakan manifestasi klinis glomerulonefritis dapat terjadi sebagai akibat AIJ atau efek samping OAINS, meskipun sulit dibedakan. Hematuria pada pasien ini menunjukkan aktivitas penyakit AIJ dengan kemungkinan merupakan tanda glomerulonefritis mesangioproliferasi. Riwayat penggunaan OAINS dalam waktu lama mungkin dapat menyebabkan nefritis interstitialis. Hematuria dan proteinuria persisten merupakan indikasi biopsi ginjal untuk memastikan lesi ginjal pada pasien ini. Hanya pasien maupun orang tua tidak setuju untuk dilakukan biopsi ginjal walaupun telah diberikan penjelasan tentang tujuan, kegunaan, dan risikonya. Meskipun biopsi ginjal tidak dilakukan, namun hal itu tidak menyingkirkan kemungkinan glomerulonefritis sebagai akibat AIJ.

Terapi AIJ tergantung pendekatan multidisiplin yang meliputi terapi fisik dan okupasi, terapi farmakologi, dan intervensi psikososial. Terapi dini bertujuan mencegah morbiditas seperti nyeri dan kerusakan sendi, mempertahankan fungsi sendi dan kekuatan otot, dan mempertahankan pertumbuhan normal. Pemantauan toksisitas obat adalah bagian penting tata laksana jangka panjang pasien AIJ.<sup>3</sup> Pada dasarnya tata laksana penyakit reumatik anak bertujuan untuk memperoleh status tumbuh-kembang fisik dan psikologis normal agar dapat menjalani kehidupan seoptimal mungkin, yang dilakukan secara multi disiplin dengan melibatkan ahli dari berbagai bidang selain dokter anak ahli reumatologi. Pada terapi

medikamentosa, obat antiinflamasi yang telah disetujui untuk diberikan pada anak selama ini hanya asam asetil salisilat, kemudian tolmetin dan naproksen, tetapi beberapa rumah sakit menggunakan juga indometasin atau ibuprofen, serta diklofenak dan sulindak terutama untuk anak besar.<sup>5</sup> Obat antiinflamasi non steroid adalah terapi lini pertama untuk pasien AIJ, dan yang sering digunakan pada anak adalah ibuprofen, naproksen, dan indometasin. Prednisolon dosis rendah digunakan untuk menghilangkan nyeri dan kekakuan. Metilprednisolon dosis tinggi atau pemberian *pulse* (30 mg/kg dengan maksimum 1 g) dapat diberikan pada AIJ onset-sistemik yang refrakter dengan kortikosteroid oral atau untuk mendapatkan efek yang cepat dengan sedikit efek samping.<sup>4</sup> *Disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARD) seperti sulfasalasin, azatioprin, hidroksikloroquin, leflunomid, siklosporin, dan metotreksat, digunakan untuk memperlambat progresi yang dinilai secara radiologi. Metotreksat, suatu antagonis folat, adalah obat *disease-modifying antirheumatic drugs* yang sering diberikan pada anak dengan artritis yang lebih agresif, diberikan seminggu sekali baik oral maupun subkutan.<sup>3,4</sup> Terapi adekuat untuk mengurangi aktivitas penyakit mungkin efektif mencegah komplikasi awitan lambat. Terapi spesifik intravena harus disesuaikan dengan kelainan dasar histologi ginjal.<sup>10</sup>

Pasien pada awalnya diterapi dengan obat lini pertama dengan OAINS yaitu meloksikam dan ibuprofen, tetapi keluhan nyeri sendi masih tetap ada sehingga diberikan metilprednisolon dosis rendah dan metotreksat oral. Dengan terapi ini, pasien juga belum mengalami perbaikan dan masih mengalami keluhan nyeri sendi. Lisinopril dan losartan diberikan sebagai antiproteinuria, namun dengan penambahan lisinopril dan losartan, pasien tetap mengalami proteinuria. Karena tidak

terdapat perbaikan klinis terhadap nyeri sendi serta manifestasi glomerulonefritis kronis berupa hematuria dan proteinuria yang tidak mengalami remisi, dipertimbangkan untuk memberikan kortikosteroid dosis tinggi dan anjuran biopsi ginjal. Selain untuk mengetahui keterlibatan ginjal, biopsi ginjal diperlukan untuk evaluasi perjalanan kelainan ginjal. Pemberian kortikosteroid dosis tinggi sebaiknya didahului oleh biopsi ginjal untuk mengetahui jenis kelainan dan evaluasi pengobatan, karena kortikosteroid dapat memperbaiki gambaran patologi ginjal. Biopsi ginjal tidak dapat dilakukan karena tidak mendapat persetujuan dari orangtua. Pasien diterapi dengan kortikosteroid dosis tinggi (setara dengan prednison 2 mg/kgBB/hari) tanpa hasil biopsi ginjal sesuai keputusan orangtua. Metilprednisolon tersebut diberikan setiap hari dibagi tiga dosis selama empat minggu, kemudian dilakukan evaluasi klinis, proteinuria, dan hematuria. Didapatkan perbaikan klinis berupa hilangnya nyeri pada sendi dan proteinuria maupun hematuria hilang setelah pengobatan selama 4 minggu. Setelah itu dosis metilprednisolon diturunkan bertahap dengan pemantauan proteinuria dan hematuria secara rutin setiap minggu.

Sekitar 50% anak dengan AIJ akan terus mengalami penyakit aktif sampai dewasa, yang menyebabkan disabilitas nyata, seperti deformitas sendi, abnormalitas pertumbuhan, gangguan penglihatan yang disebabkan uveitis, keterbatasan fungsi karena nyeri. Faktor yang memengaruhi luaran AIJ meliputi lama sakit, adanya penyakit poliartritis, dan penggunaan terapi kortikosteroid sistemik.<sup>5</sup> Pada pasien ini tidak terdapat lagi rasa nyeri atau inflamasi sendi dan urinalisis menunjukkan hasil yang normal menunjukkan keberhasilan pengobatan. Diperlukan pemantauan lebih lanjut hingga pasien dewasa karena penyakitnya



masih mungkin mengalami reaktivasi.

## Kesimpulan

Pada anak dengan AIJ, perlu dipertimbangkan keterlibatan ginjal, yang dapat diketahui dengan pemeriksaan urinalisis. Hematuria dan proteinuria menunjukkan keterlibatan ginjal dan perlu dilakukan pemeriksaan lebih lanjut.

## Daftar Pustaka

1. Bandin F, Merhenberger M, Modesto A, Brochard K, Decramer S. Steroid-responsive nephrotic syndrome in a child with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23: 651-4.
2. Goksel AK, Sever L, Kasapcopna O, Caliskan S, Balci H, Arisoy N. Albuminuria and tubular markers in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20: 154-8.
3. Boros C, Whitehead B. Juvenile idiopathic arthritis. *Australian Fam Physci.* 2010; 39: 630-6.
4. Espinosa M, Gottlieb BS. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rev.* 2012; 33: 303-13.
5. Akib AAP. Artritis idiopatik juvenile kesepakatan baru klasifikasi dan kriteria diagnosis penyakit artritis pada anak. *Sari Pediatri.* 2003; 5: 40-8.
6. Voyer LE, Alvarado C, Cuttier RJ, Balestracci A, Zardini M, Lago N. Nephrotic syndrome due to immunoglobulin M mesangial glomerulonephritis preceding juvenile idiopathic arthritis. *Iranian J Kid Dis.* 2013; 7: 231-4.
7. Gedalia A, Mendez EA, Craver R, Vehaskari M, Espinoza LR. Renal involvement in juvenile rheumatoid arthritis: report of two cases. *Clin Rheumatol.* 2001; 20: 153-6.
8. Immonen K, Savolainen A, Kautiainen H, Hakala M. Longterm outcome of amyloidosis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2008; 35: 907-12.
9. Pathan E, Joshi VR. Rheumatoid arthritis and the kidney. *J Assoc Phys India.* 2004; 52: 488-94.
10. Kronbichler A, Mayer G. Renal involvement in autoimmune connective tissue diseases. *BMC Med.* 2013; 11: 95-108.

## Proteinuria pada Anak

Sudung O. Pardede,<sup>1</sup> Putri Maharani,<sup>1</sup> Bernadetta Nadeak<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM

<sup>2</sup>Departemen Anatomi-Histologi FK UKI Jakarta

### Abstrak

Proteinuria merupakan salah satu keadaan yang sering ditemukan pada anak, umumnya sebagai petanda kelainan ginjal dan saluran kemih, meskipun dapat juga terjadi oleh sebab lain. Pada anak sekolah, ditemukan 5 - 15% proteinuria transien dan pada 0,4 - 1% anak sekolah dapat ditemukan proteinuria persisten. Proteinuria dapat dibedakan menjadi proteinuria glomerular, proteinuria tubular, dan proteinuria karena produksi berlebih. Proteinuria glomerular disebabkan peningkatan permeabilitas pada sawar filtrasi glomerulus terhadap protein plasma. Proteinuria tubular terjadi karena kerusakan tubulus primer dengan dominasi protein berat molekul ringan. Proteinuria juga dapat disebabkan produksi protein melebihi kapasitas reabsorpsi tubular. Pemeriksaan proteinuria dilakukan dengan cara uji semikuantitatif atau kuantitatif dengan mengumpulkan urin 24 jam atau urin sewaktu. Proteinuria transien tidak perlu diterapi sedangkan terapi proteinuria persisten tergantung pada penyebabnya. Prognosis proteinuria persisten kurang baik, dan perlu evaluasi berkala meliputi pemeriksaan fisik termasuk tekanan darah, pemeriksaan urinalisis, dan fungsi ginjal.

**Kata kunci:** proteinuria, glomerular, tubular, anak

## Proteinuria in Children

### Abstract

Proteinuria is a condition commonly found in children, usually as a marker of kidney and urinary tract disorder, although it can occur without abnormality of kidney and urinary tract. Transient proteinuria is found in 5 - 15% of school-age children, and persistent proteinuria is found in 0,4 - 1% of school age children. Proteinuria can be categorized as glomerular proteinuria, tubular proteinuria, and proteinuria due to overproduction. Glomerular proteinuria is caused by increased glomerular filtration membrane permeability of plasma protein. Tubular proteinuria is caused by primary tubular damage dominated by low molecular weight protein. Proteinuria can also be caused by overproduction of protein exceeding the tubular reabsorption capacity. Proteinuria test is performed by semi-quantitative or quantitative test by 24-hour urine collection or random urinary excretion. Management of proteinuria is targeted to the underlying causes. Transient proteinuria doesn't require treatment while persistent proteinuria is treated based on the underlying causes. The prognosis of persistent proteinuria is not so good, so it is important to evaluate physical examination, including, blood pressure, urinalysis, and renal function periodically.

**Keywords:** proteinuria, glomerular, tubular, children

\*SOP: Penulis Koresponden; E-mail: suopard@yahoo.com

## Pendahuluan

Proteinuria merupakan salah satu keadaan yang sering ditemukan pada anak, umumnya sebagai petanda kelainan ginjal dan saluran kemih, meskipun dapat ditemukan pada keadaan yang tidak merupakan kelainan ginjal dan saluran kemih. Proteinuria pada anak, merupakan hal yang perlu ditindak lanjuti.<sup>1-3</sup> Dalam keadaan normal individu sehat dapat mengeluarkan protein 40-80 mg per hari melalui urin ( $< 4 \text{ mg/m}^2/\text{jam}$  atau  $< 100 \text{ mg/m}^2/\text{hari}$ ), dengan komposisi terdiri

atas 10-15 mg albumin dan sisanya terdiri atas protein Tamm-Horsfall dan sejumlah kecil protein molekul ringan,<sup>2,3</sup> sedangkan molekul besar seperti imunoglobulin IgG dan IgM tidak terdeteksi dalam urin.<sup>4</sup> Pada 5-15% anak sekolah ditemukan proteinuria transien dan pada 0,4-1% ditemukan proteinuria persisten. Proteinuria persisten merupakan tanda penyakit ginjal dan sebagai indikator pertama kerusakan ginjal yang belum terdeteksi.<sup>1</sup> Penulisan makalah ini bertujuan untuk membahas penyebab, cara pemeriksaan, mekanisme, tata laksana, dan prognosis proteinuria.

**Tabel 1. Penyebab Proteinuria pada Anak**

- 
- a. Proteinuria transien (fungsional)
    - Idiopatik
    - Berkaitan dengan kondisi medis: demam, kejang
    - Tidak berkaitan dengan kondisi medis: exercise, stres, dehidrasi, terpajan suasana dingin
  - b. Proteinuria ortostatik
  - c. Proteinuria persisten:
    - Glomerular:
      - o hiperfiltrasi karena kehilangan nefron atau nephron loss (nefropati refluks karena refluks vesikoureter)
      - o sindrom Alport
      - o penyakit kolagen vaskular atau vaskulitis (purpura Henoch Schonlein, lupus eritematosus sistemik)
      - o diabetes melitus
      - o glomerulonefropati: glomerulonefritis kelainan minimal, glomerulosklerosis fokal segmental, glomerulonefritis mesangial proliferasif, sindrom nefrotik kongenital, nefropati IgA, glomerulonefritis membranoproliferasif
      - o infeksi: Streptococcus  $\beta$  hemolitikus grup A, virus (hepatitis B, hepatitis C, virus human immunodeficiency, mononukleosis infeksiosa), infeksi lain (malaria, sifilis)
      - o keganasan: limfoma, tumor solid
      - o toksik: merkuri
    - Tubulointerstisial:
      - o nekrosis tubular akut: aminoglikosida, cisplatin, amfoterisin B, antiinflamasi non steroid (NSAIDs), media radiokontras
      - o nefritis tubulointerstisial akut: NSAIDs, penisilin, sefalosporin, kuinolon, sulfonamid, simetidin, alopurinol,
      - o penyakit ginjal polikistik
      - o asidosis tubulus renalis proksimal: sindrom Fanconi (disfungsi tubulus proksimal global), sistinosis, sindrom Lowe, galaktosemia, penyakit Wilson.
      - o pielonefritis
      - o toksin: timah hitam, tembaga, merkuri
- 

Diadaptasi dari Leung & Wong<sup>5</sup>

## Etiologi

Etiologi proteinuria pada anak sangat beragam. Klasifikasi berdasarkan gambaran klinis dan lama proteinuria dapat membantu menegakkan diagnosis. Penyebab proteinuria pada anak dapat dibedakan menjadi proteinuria transien atau fungsional, proteinuria ortostatik, dan proteinuria persisten sebagaimana terlihat pada Tabel 1. Proteinuria ortostatik dan transien umumnya bermanifestasi ringan atau tidak membahayakan. Proteinuria persisten merupakan tanda penyakit ginjal sehingga membutuhkan eksplorasi lebih lanjut.<sup>5</sup>

## Cara pemeriksaan protein urin dan interpretasi

Pemeriksaan protein urin dapat dilakukan secara semikuantitatif dan kuantitatif. Pemeriksaan semikuantitatif dapat dilakukan dengan beberapa cara dan dapat dikonversi menjadi kuantitatif.

### 1. Uji semikuantitatif

Uji semi kuantitatif dapat berupa presipitasi protein dan uji dipstik atau carik celup.

- a. Uji presipitat dengan pemanasan urin hingga mendidih (*boiling test*). Pemeriksaan ini dilakukan dengan memasukkan 10-15 mL urin ke dalam tabung dan bagian atas tabung dipanaskan hingga mendidih. Kemudian dilihat perubahan dalam sampel urin dalam tabung. Hasil pemeriksaan dilaporkan mulai dari negatif hingga positif 4. Negatif berarti tidak terlihat perkabutan. Positif 1 berarti terlihat kekeruhan atau perkabutan ringan (*slight turbidity*), positif 2 berarti terdapat perkabutan yang jelas, positif 3 berarti kekeruhan putih (*white cloudiness*), sedangkan positif 4

- 
- b. Uji presipitasi protein berdasarkan reaksi antara asam sulfosalisilat 5% atau asam nitrat dengan spesimen urin yang kemudian ditambah dengan asam asetat glasial.<sup>4</sup> Metode asam sulfosalisilat atau turbidometri mendeteksi seluruh bentuk protein dan digunakan sebagai uji tambahan bila dicurigai ada protein dengan berat molekul ringan atau protein lain yang tidak terdeteksi dengan uji dipstik.<sup>5</sup> Pemeriksaan tersebut dilakukan dengan meneteskan lima tetes asam sulfosalisilat 5-10% ke dalam urin dalam tabung reaksi. Hasil pemeriksaan dilaporkan mulai dari negatif hingga positif 4. Negatif berarti tidak terlihat perkabutan. Positif 1 berarti terlihat kekeruhan atau perkabutan ringan (*slight turbidity*), positif 2 berarti terdapat perkabutan yang jelas, positif 3 berarti kekeruhan putih (*white cloudiness*), sedangkan jika positif 4 berarti terdapat gumpalan putih.<sup>6</sup>
- c. Uji dipstik atau uristik adalah metode penapisan tersering yang digunakan untuk proteinuria.<sup>1</sup> Uji tersebut menggunakan kertas indikator pH yaitu tetrabromfenol biru dengan sitrat. Protein terikat dengan zat warna (*dye*) yang menyebabkan perubahan warna dari kuning ke hijau. Protein rantai ringan, globulin, dan protein tubular berat molekul rendah tidak terdeteksi dengan metode ini. Pada pemeriksaan ini dapat terjadi negatif palsu jika urin terlalu encer atau positif palsu jika urin bersifat alkali, atau terkontaminasi dengan klorheksidin atau benzalkonium. Jika stik dibiarkan terendam dalam urin atau terlambat dibaca, dapat menyebabkan hasil positif palsu.<sup>6</sup>

Keuntungan uji ini, sifatnya praktis dan tidak dipengaruhi turbiditas urin, zat radiokontras atau obat-obatan. Namun kelemahannya, sensitifitas rendah dan kadar protein kurang dari 30 mg/dL tidak dapat dideteksi.<sup>1,4,7</sup> Uji tersebut juga tidak sensitif terhadap protein rantai pendek.<sup>4</sup> Perkiraan konsentrasi protein urin pada uji dipstik dapat dilihat pada Tabel 2 dan penyebab positif palsu dan negatif palsu dapat dilihat di Tabel 3.

Pada pemeriksaan proteinuria, perlu perhatian terhadap hasil pemeriksaan positif palsu atau negatif palsu karena hasil seperti itu akan berpengaruh dalam menegakkan diagnosis dan menentukan terapi. Pada Tabel 3, dapat dilihat keadaan yang dapat menyebabkan positif palsu dan negatif palsu.

## 2. Uji kuantitatif

### a. Pengumpulan urin 24 jam

Pengumpulan urin 24 jam adalah uji yang paling akurat untuk pengukuran proteinuria dalam urin secara kuantitatif dan juga dapat digunakan untuk urinalisis kualitatif.<sup>1</sup> Pengukuran ekskresi urin kuantitatif didasarkan reaksi presipitasi protein, menggunakan asam trikloroasetat atau asam sulfosalisilat. Metode dengan asam sulfosalisilat lebih sensitif terhadap albumin daripada globulin. Cara lain yang dapat digunakan adalah dengan tabung uji yang telah dikalibrasi. Nilai yang diperoleh pada pengukuran konsentrasi protein dari semua uji di atas dikalikan dengan volume total sampel urin dan dilaporkan dalam satuan miligram per 24 jam.<sup>4</sup> Nilai > 4 mg/m<sup>2</sup>/jam berarti

**Tabel 2: Perkiraan Konsentrasi Protein Urin Berdasarkan Uji Dipstik<sup>6</sup>**

Hasil dipstiks	Konsentrasi protein urin
Trace	5-20 mg/dL
1 +	sampai 30 mg/dL
2 +	sampai 100 mg/dL
3 +	sampai 300 mg/dL
4 +	sampai > 1.000 mg

**Tabel 3. Penyebab Protenuria Positif Palsu atau Negatif Palsu dengan Uji Dipstik<sup>1</sup>**

Positif palsu:

- Urin dengan konsentrasi tinggi
- Urin bersifat alkali
- Hematuria *gross*
- Kontaminasi oleh sekret vagina
- Kontaminasi oleh antiseptik (diklorheksidin, benzalkonium) dan antibiotik (penisilin)

Negatif palsu:

- Urin yang encer
- Urin bersifat asam
- Mikroalbuminuria
- Proteinuria dengan berat molekul rendah

abnormal sedangkan bila  $> 40 \text{ mg/m}^2/\text{jam}$  mengindikasikan proteinuria berat atau nefrotik.<sup>6</sup>

**b. Ekskresi urin sewaktu**

Kalangan dokter spesialis anak biasanya melakukan pengukuran kadar protein menggunakan sampel urin sewaktu karena pengumpulan urin 24 jam pada anak agak sulit. Kadar protein dan kreatinin urin dapat memperkirakan ekskresi protein urin 24 jam dan direkomendasikan untuk mengambil urin pertama pagi hari untuk menghindari pengaruh aktivitas dan ortostatik.<sup>1,4</sup> Estimasi beratnya proteinuria dapat diketahui dengan mengukur rasio protein-kreatinin (keduanya dengan satuan mg/dL) pada urin sewaktu. Jika nilainya  $> 2$  mengindikasikan proteinuria berat atau masif, sedangkan jika nilainya  $< 0,2$  berarti tidak ada proteinuria.<sup>6</sup> Tabel 4 menampilkan interpretasi rasio protein/kreatinin urin dan albumin/kreatinin.

**Mekanisme Proteinuria**

Salah satu fungsi ginjal yang sangat penting adalah filtrasi darah oleh glomerulus, yaitu mengekskresi cairan dan *waste product*, serta mempertahankan sebagian besar protein darah dan sel darah tetap berada dalam sistem vaskular. Proses filtrasi

dimungkinkan dengan adanya sawar filtrasi glomerulus yang terdiri atas tiga lapisan yaitu sel endotel yang mempunyai lubang (fenestra), membran basalis glomerulus (MBG), dan sel epitel glomerulus (podosit) yang mempunyai *foot process* yang menempel ke MBG. *Foot process* podosit berhubungan satu sama lain melalui jaringan sel penghubung spesial yang dikenal dengan slit diafragma yang terdapat pada *slit pore*.<sup>8</sup> Fenestra endotel akan mencegah keluarnya sel dari glomerulus ke ruang urin, sedangkan MBG dan epitel mencegah protein dengan berat molekul besar dan sedang keluar dari glomerulus ke ruang urin. Dalam keadaan normal, komponen plasma akan melewati fenestra endotel secara bebas tanpa rintangan dan memasuki MBG. Molekul kecil keluar melewati MBG dan kemudian melewati *slit pore* podosit, namun albumin dan molekul besar lainnya tidak dapat melewati MBG. Sel endotel, MBG, dan sel epitel kapiler glomerulus memiliki kandungan ion negatif atau anion kuat yang disebabkan oleh adanya heparan sulfat proteoglikan dan glikoprotein yang mengandung asam sialat. Protein dalam darah mempunyai titik isoelektrik yang rendah dan muatan negatif, sehingga protein ini ditolak oleh dinding kapiler glomerulus yang bermuatan negatif dan membatasi filtrasi. Hal itu menunjukkan bahwa kapiler glomerulus merupakan sawar filtrasi melalui mekanisme sawar selektivitas ukuran dan muatan. Pada keadaan normal,

**Tabel 4. Interpretasi rasio protein kreatinin dan albumin/kreatinin urin.<sup>1</sup>**

Hasil	Interpretasi
Up/c $< 0,2 \text{ mg/mg}$ pada anak	Tidak ada proteinuria
Up/c $< 0,5 \text{ mg/mg}$ pada bayi	Tidak ada proteinuria
Up/c $> 2 \text{ mg/mg}$ pada anak	Proteinuria rentang nefrotik
Ualb/c $< 30 \text{ mg/g}$ pada anak	Tidak ada albuminuria

**Keterangan:** Up/c : rasio protein/kreatinin urin; Ualb/c : rasio albumin/kreatinin urin

molekul yang lebih besar dari 42A atau berat molekul lebih besar dari 200 kDalton, tidak dapat melewati sawar filtrasi. Pembatasan atau restriksi ini bergantung pada integritas struktur *foot process* podosit dan slit diafragma yang bermuatan sama dengan MBG. Adanya gangguan pada sawar elektrostatis dan integritas dinding glomerulus akan menyebabkan proteinuria.<sup>8</sup>

Berdasarkan mekanismenya, proteinuria dapat dikategorikan menjadi proteinuria glomerular, proteinuria tubular, dan proteinuria karena produksi berlebih.<sup>5</sup>

#### 1. Proteinuria glomerular

Proteinuria glomerular disebabkan peningkatan permeabilitas terhadap protein plasma pada sawar filtrasi glomerulus. Proteinuria utama adalah albumin yang mencapai 60-90% dari protein urin.<sup>4</sup> Proteinuria dapat juga terjadi karena berkurangnya jumlah nefron yang berfungsi. Kondisi tersebut menyebabkan meningkatnya difusi protein yang melintasi glomerulus yang tersisa.<sup>5</sup> Ekskresi protein dengan berat molekul rendah pada umumnya tetap ada dalam jumlah minimal. Albuminuria dapat merupakan fenomena sementara pada individu sehat, tetapi proteinuria persisten mengindikasikan adanya penyakit ginjal. Albuminuria terjadi pada sebagian besar penyakit ginjal baik kelainan di glomerulus ataupun tubulointerstisial.<sup>4,9</sup>

#### 2. Proteinuria tubular

Pasien dengan kerusakan tubulus primer menyebabkan manifestasi klinis proteinuria dengan dominasi protein berat molekul ringan. Kondisi tersebut dapat ditemukan pada penyakit tubulointerstisial (seperti Fanconi), sindrom Wilson, defisiensi kalium kronik, gagal ginjal akut, nefropati Balkan, dan keracunan kadmium. Berbagai keadaan tersebut dapat

menyebabkan berkurangnya kapasitas reabsorpsi tubulus proksimal yang dapat menyebabkan proteinuria sampai 2 g per hari karena gangguan absorpsi tubular pada filter albumin, seperti hilangnya protein tubular (mikroglobulin  $\beta_2$ ).<sup>4,10</sup> Klirens protein berat molekul ringan yang meningkat pada kelainan tubulus primer berhubungan dengan laju filtrasi protein tersebut.<sup>4</sup>

Lisozim yang terdapat dalam urin (lisozimuria) merupakan sarana diagnostik untuk mengidentifikasi kelainan tubulus atau interstisial. Ekskresi lisozim meningkat pada kerusakan tubulus sekunder akibat infeksi, rejeksi transplantasi, keracunan zat nefrotoksik, dan sindrom Fanconi. Peningkatan ekskresi lisozim yang paling berat terjadi pada pasien leukemia akibat peningkatan produksi protein.<sup>4</sup>

#### 3. Proteinuria karena produksi berlebih

Protein dengan berat molekul kecil yang sebagian besar difiltrasi di glomerulus akan direabsorpsi di tubulus proksimal. Pada keadaan peningkatan produksi protein dengan berat molekul kecil, jumlah filtrasi protein meningkat melebihi kapasitas reabsorpsi tubular sehingga menyebabkan proteinuria.<sup>4,5</sup> Dalam keadaan normal, fragmen imunoglobulin juga diekskresikan dalam urin namun jumlahnya minimal, hanya sekitar 3 mg.<sup>4</sup> Pada mieloma multipel, makroglobulinemia, dan kelainan imunoglobulinemia lain, terjadi peningkatan jumlah produksi imunoglobulin rantai pendek yang dapat dideteksi dalam urin. Hal itu disebabkan keterbatasan reabsorpsi tubulus proksimal.<sup>4,10</sup>

Apabila ditemukan proteinuria pada seorang anak, penting untuk menentukan apakah termasuk tipe transien, ortostatik, atau persisten.<sup>1</sup> Proteinuria transien bersifat

sementara dan hilang bila faktor pencetus dihilangkan. Proteinuria transien dapat terjadi karena demam, aktivitas, stres, atau pajanan dingin.<sup>5</sup> Proteinuria ortostatik didefinisikan sebagai peningkatan ekskresi protein saat subjek berdiri namun kembali normal saat beristirahat. Keadaan tersebut merupakan penyebab tersering proteinuria pada anak yang sedang tumbuh. Insidens proteinuria ortostatik tinggi selama pubertas (2-5% pada remaja), tetapi proteinuria jarang melebihi 1 g/m<sup>2</sup>/hari. Diagnosis proteinuria ortostatik dilakukan dengan pengukuran urin pada malam dan pagi hari dan dengan tidak terdeteksi proteinuria saat istirahat. Jika urinalisis normal dan rasio Up/c pada sampel urin pagi hari <0,2 mg/mg, diagnosis proteinuria ortostatik dapat ditegakkan dan pemeriksaan penunjang lainnya tidak diperlukan. Proteinuria persisten adalah proteinuria > 1+ pada berbagai waktu. Kondisi ini abnormal dan membutuhkan evaluasi lebih lanjut. Pada bayi dan balita pengambilan sampel urin menggunakan kantung plastik harus dipastikan bersih dan terhindar dari kontaminasi karena dapat menyebabkan positif palsu.<sup>1</sup>

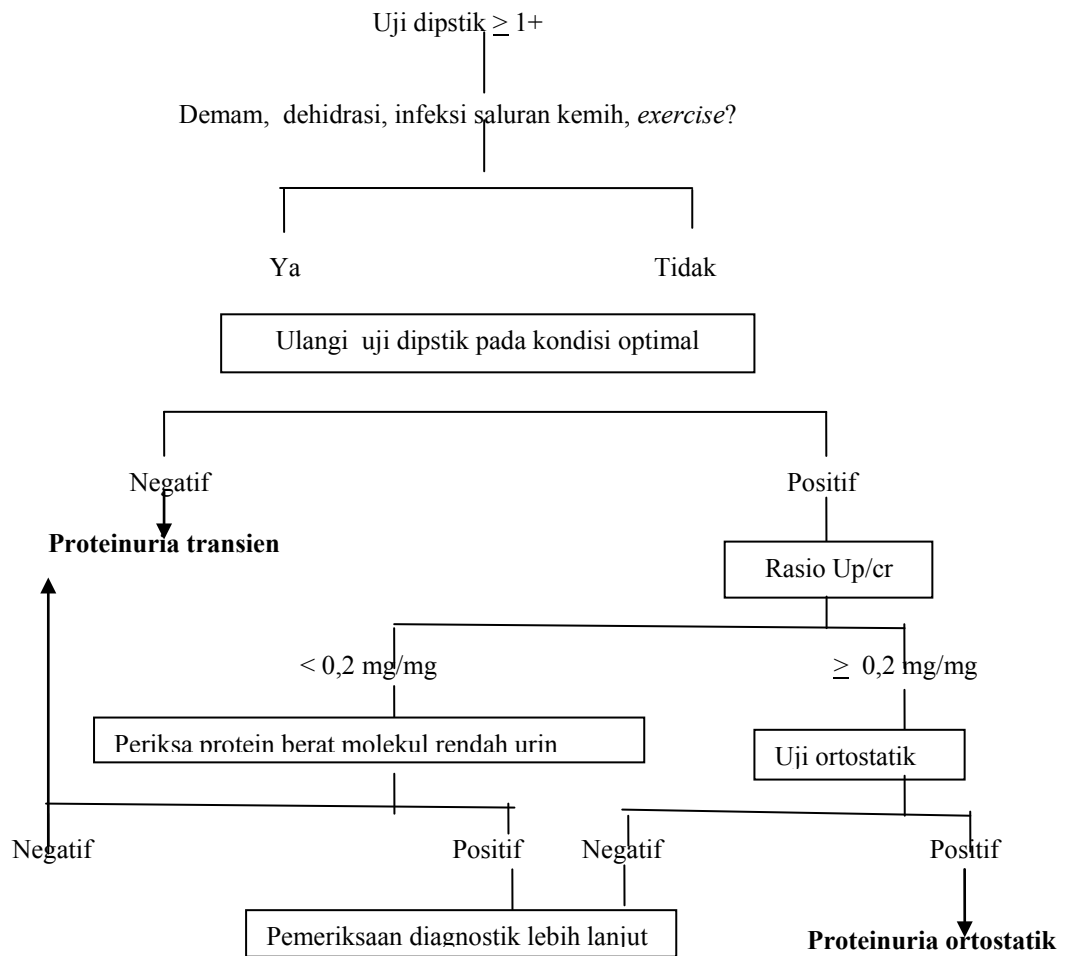
Urin normal tidak mengandung albumin, tetapi ada sedikit protein tubular seperti protein Tamm Horsfall yaitu glikoprotein dari *ascending loop of Henle* yang diekskresi dalam urin.<sup>6</sup> Pada sindrom nefrotik, terdapat proteinuria masif atau proteinuria nefrotik yang didefinisikan sebagai proteinuria > 40 mg/m<sup>2</sup>/jam atau rasio urin protein kreatinin (Up/c) > 2 mg/mg (> 200 mg/mmol),<sup>1</sup> atau 3+ atau 4+ dengan uji dipstik dan selektif dengan predominan berupa albumin. Pada kerusakan tubulus atau gangguan fisik sawar glomerulus akan terjadi proteinuria nonselektif.<sup>3,11</sup>

Pada penyakit parenkim ginjal, proteinuria sering digunakan untuk menentukan derajat kerusakan glomerulus. Proteinuria persisten atau proteinuria yang tidak responsif terhadap terapi mengindikasikan prognosis buruk.

Albuminuria atau mikroalbuminuria adalah ekskresi sejumlah kecil albumin dalam urin yaitu 30-300 mg/g kreatinin, merupakan petanda kerusakan glomerulus. Protein berat molekul rendah seperti mikroglobulin  $\beta_2$ , mikroglobulin  $\alpha_1$ , dan *retinol binding protein* difiltrasi bebas oleh glomerulus dan kemudian dimetabolisme dan direabsorpsi oleh tubulus proksimal. Pengukuran protein tubulus yang diekskresi dalam urin digunakan sebagai petanda gangguan fungsi tubulus proksimal seperti sindrom Fanconi, penyakit Dent, atau kerusakan tubulus karena obat. Sebagai petanda nekrosis tubular akut, digunakan dua enzim *brush border* yaitu *N-acetylglucosaminidase* dan alanin aminopeptidase serta protein tubular, *neutrophilgelatinase associated lipocalin* (NGAL)<sup>6</sup>

Untuk mendiagnosis penyebab proteinuria, diperlukan berbagai pemeriksaan yang disesuaikan dengan indikasi. Pemeriksaan darah perifer lengkap, elektrolit darah, *blood urea nitrogen* (BUN) dan kreatinin serum, komplemen C<sub>3</sub>, albumin dilakukan jika dicurigai adanya penyakit ginjal. Peningkatan BUN atau kreatinin darah menandakan ada gangguan fungsi ginjal. Ultrasonografi saluran kemih adalah uji penapisan noninvasif yang memadai untuk melihat abnormalitas anatomi dan harus dipertimbangkan pada pasien dengan penyakit ginjal kronik (PGK). Biopsi ginjal tidak rutin dilakukan untuk penanganan proteinuria. Biopsi dipertimbangkan bila proteinuria diikuti dengan sedimen urin aktif, hematuria *gross* dan persisten, hipokomplementemia, insufisiensi ginjal dengan penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG), atau terdapat kecurigaan penyakit vaskulitis. Biopsi ginjal juga dipertimbangkan pada pasien sindrom nefrotik dengan awitan lambat atau tidak memberikan respons terhadap terapi steroid.<sup>3,5,11</sup> Algoritma pemeriksaan yang dilakukan jika ditemukan proteinuria dapat dilihat pada Gambar 1 dan 2.





**Gambar 1.** Algoritma proteinuria.  
Sumber: Dimodifikasi dari Ariceta<sup>1</sup>

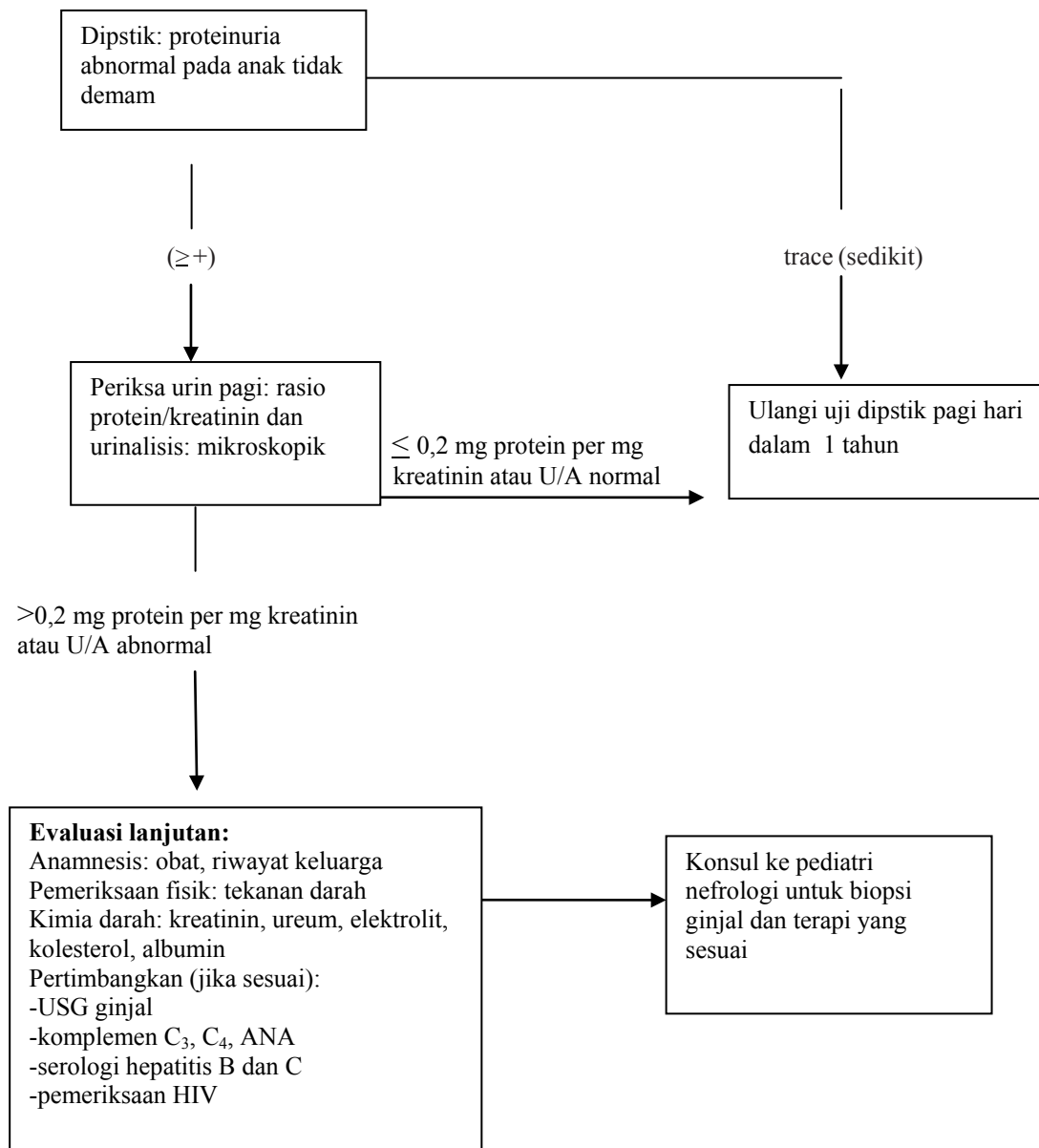
Pada Gambar 1 terlihat algoritma untuk menegakkan diagnosis jika ditemukan proteinuria pada anak, sedangkan Gambar 2 menunjukkan algoritma pemeriksaan proteinuria asimtomatik pada anak.

### Tata Laksana

Untuk proteinuria, tidak ada terapi spesifik dan terapi ditujukan pada penyebab proteinuria. Pada proteinuria transien atau ortostatik yang asimtomatik tanpa hematuria, tidak ada terapi khusus, namun perlu diberikan penjelasan kepada pasien atau keluarga.

Terapi untuk proteinuria persisten disesuaikan dengan penyebabnya. Proteinuria persisten mempunyai prognosis yang kurang baik, sehingga perlu dilakukan pemeriksaan meliputi pemeriksaan fisik termasuk tekanan darah, pemeriksaan laboratorium urinalisis dan fungsi ginjal dengan memeriksa kadar kreatinin dan ureum secara berkala misalnya setiap 6-12 bulan. Tidak ada pembatasan diet ataupun aktivitas fisik.<sup>5</sup>

Pada pasien dengan sindrom nefrotik idiopatik, terapi dilakukan dengan prednison 2 mg/kg/hari atau 60 mg/m<sup>2</sup>/hari (maksimum 80 mg/hari) terbagi dalam tiga dosis selama 4 minggu, diikuti dengan dosis *alternate* selama 4 minggu. Jika terapi steroid gagal



**Gambar 2.** Algoritma evaluasi proteinuria asimtomatik pada anak

Diadaptasi dari: Hogg *et al.*<sup>3</sup>

Ket: U/A: albumin urin

atau muncul efek samping yang tidak dapat ditoleransi, dibutuhkan terapi lini kedua seperti siklofosamid, klorambusil atau siklosporin.<sup>11</sup>

Pada pasien glomerulonefritis dengan proteinuria persisten atau dengan gangguan fungsi ginjal, anti proteinuria *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACE-inhibitor, ACEI) dan/atau *angiotensin II receptor blocker* (ARB) dapat diberikan untuk

mengurangi proteinuria dan memperlambat perburukan penyakit ginjal. Golongan ACEI seperti kaptopril 0,3 mg/kgbb diberikan 3x sehari, enalapril 0,5 mg/kgbb/hari dibagi 2 dosis, lisinopril 0,1 mg/kgbb dosis tunggal. Golongan ARB seperti losartan diberikan 0,75 mg/kgbb dosis tunggal.<sup>11</sup> Rujukan ke ahli nefrologi anak dibutuhkan untuk diagnosis definitif atau pertimbangan biopsi ginjal.<sup>5</sup>

## Prognosis

Anak dengan proteinuria atau albuminuria berkolerasi secara signifikan dengan penurunan LFG baik pada gangguan tubular maupun glomerular. Proteinuria menandakan kerusakan ginjal dan intervensi untuk menguranginya akan menghambat terjadinya PGK. Jumlah protein yang diekskresi di urin dapat digunakan untuk memperkirakan progresivitas PGK pada anak. Pemberian renoprotektif dapat mengurangi protein glomerular dan akan mempertahankan LFG. Proteinuria disertai hipertensi arterial merupakan tanda kerusakan ginjal yang progresif pada pasien dengan PGK. Oleh karena itu konsep strategi untuk mencegah progresivitas PGK adalah dengan renoproteksi bertujuan untuk mengontrol tekanan darah dan mengurangi ekskresi protein di urin dengan membatasi protein dalam diet serta pemberian obat antiproteinuria ACEI dan ARB.<sup>1</sup>

Pasien dengan proteinuria ortostatik mempunyai prognosis yang baik, namun prognosis jangka panjang anak dengan proteinuria *isolated* belum diketahui. Secara umum diketahui bahwa anak dengan proteinuria *isolated* tidak lebih dari 1 g per 24 jam mempunyai prognosis yang lebih baik dibandingkan anak dengan jumlah protein yang lebih tinggi di dalam urin.<sup>12</sup>

## Penutup

Proteinuria adalah salah satu petanda kelainan ginjal dan saluran kemih, meskipun dapat ditemukan pada keadaan yang bukan kelainan ginjal dan saluran kemih. Proteinuria perlu ditindaklanjuti agar dapat ditata laksana sesuai dengan penyebabnya.

## Daftar Pustaka

1. Ariceta G. Clinical practice proteinuria. *Eur J Pediatr.* 2011;170:15–20.
2. Bermúdez RM, García SG, Surribas DP, Castela AM, Sanjuán JB. Consensus document. Recommendations on assessing proteinuria during the diagnosis and follow-up of chronic kidney disease. *Nefrologia.* 2011;31:331-45.
3. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the national kidney foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics.* 2000;105:1242-9.
4. Halim H. Proteinuria. Dalam: Noer MS, Soemyarso NA, Subandiyah K, Prasetyo RV, Alatas H, Tambunan T, *et al.* Penyunting. *Kompedium nefrologi anak.* Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia, 2011.h.27-31
5. Leung AKC, Wong AHC. Proteinuria in children. *Am Fam Phys.* 2010;82:645-51.
6. Bagga A, Srivastava RN. Diagnostic evaluation. Dalam: Srivastava RN, Bagga A, penyunting. *Pediatric Nephrology*, edisi ke-3, New Delhi-London, Jayee Brothers Medical, 2011,h.20-47.
7. Kashif W, Siddiqi N, Dincer HE, Dincer AP, Hirsch S. Proteinuria : how to evaluate an important finding. *Clev Clin J Med.* 2003;70:535-47.
8. Jalanko H. Pathogenesis of proteinuria: lessons learned from nephrin and podocin. *Pediatr Nephrol.* 2003;18:487-91
9. Feld LG, Schoeneman MJ, Kaskel FJ. Evaluation of the child with asymptomatic proteinuria. *Pediatrics Rev.* 1984;5:248-54.
10. Naderi ASA, Reilly RF. Primary care approach to proteinuria. *J Am Board Fam Med.* 2008;21:569-74.
11. Trihono PP, Alatas H, Tambunan T, Pardede SO. *Konsensus tata laksana sindrom nefrotik idiopatik pada anak.* Edisi kedua. Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia, 2008.
12. Loghman-Adham M. Evaluating proteinuria in children. *Am Fam Phys.* 1998;58:1145-52.

## **Sindrom Metabolik: Komplikasi Pertumbuhan Janin Intrauterin yang Terhambat**

Adhi Pribadi,\* Johanes C. Mose

Divisi Kedokteran Fetomaternal Dept Obstetri dan Ginekologi  
RSUP dr. Hasan Sadikin/FK UNPAD

### **Abstrak**

Perkembangan manusia intrauterin berkorelasi dengan penyakit yang timbul pada periode dewasa. Hipotesis perkembangan menyatakan bahwa risiko suatu penyakit dalam jangka panjang secara inisial diinduksi respons adaptasi janin. Respons termasuk perubahan metabolisme dan hormon, yang mungkin berpengaruh terhadap pertumbuhan organ. Penelitian epidemiologi menunjukkan BBLR dan PJT berhubungan dengan penyakit jantung, Stroke, DM tipe 2, obesitas, Sindrom Metabolik, dan osteoporosis. Periode perikonsepsi merupakan masa yang sensitif terhadap perubahan dan defisiensi nutrisi. Memori isyarat lingkungan terekam sejak konsepsi sampai persalinan oleh janin dan diturunkan pada generasi berikutnya. Hal ini meningkatkan dugaan bahwa penyakit metabolik diturunkan berbasis epigenetik dan tidak murni berbasis multigenik.

**Kata Kunci:** intrauterin, perkembangan, PJT, sindrom metabolik

## **Metabolic Syndrome: Complication of Intra Uterine Growth Restriction**

### **Abstract**

Adult period diseases correlate with intrauterine development. Hypothesis development notes that the risk in latter life is induced by intrauterine fetal adaptive responses. The responses include: mal-development of metabolism and hormone that can influence alter fetal organs development. Result of epidemiology study stated that IUGR has significant correlation with cardiac disease, stroke attack, Diabetes Mellitus type 2, obesity, metabolic syndrome, and osteoporosis. Periconception period is a sensitive period of change and nutrition deficiency. Environment memory has been recorded by the fetus since conception until fetal delivery and has consequences to be transferred to the offspring. This increases the assumption that metabolic diseases signal have epigenetic memory base and not merely multigenic base.

**Kay Words:** intrauterine, development, IUGR, metabolic syndrome

\*AP: Penulis Koresponden; E-mail: priana1001@gmail.com

## Pendahuluan

Lamanya periode laten antara pencetus lingkungan dan mulainya awitan penyakit telah banyak diketahui terutama pada penyakit kanker. Perkembangan saat ini memperlihatkan korelasi antara awal kehidupan manusia dalam uterus dengan timbulnya penyakit pada periode dewasa. Data epidemiologi, klinis dan berbagai data penelitian, menunjukkan bahwa periode awal kehidupan berperan penting dan mempengaruhi kehidupan selanjutnya terutama yang berhubungan dengan penyakit kronis.<sup>1</sup>

## Kelenturan Perkembangan

Proses tersebut disebabkan oleh suatu mekanisme adaptasi yang dikenal sebagai kelenturan perkembangan (*developmental plasticity*). Secara definisi istilah tersebut berarti kemampuan organisme untuk tetap berkembang semampunya sesuai lingkungan yang mempengaruhinya. Secara singkat dapat dikatakan hal tersebut adalah perkembangan janin yang fleksibel menyesuaikan dengan jumlah sumber nutrisi yang terbatas.<sup>1</sup>

Hipotesis tentang perkembangan menyatakan bahwa risiko suatu penyakit dalam jangka panjang pada awalnya diinduksi melalui respons adaptasi janin atau bayi terhadap isyarat yang disampaikan ibu tentang kesehatan atau kondisi fisiknya. Respons janin atau perinatal termasuk perubahan metabolisme, produksi hormon, sensitifitas jaringan terhadap hormon, yang mungkin berpengaruh terhadap pertumbuhan berbagai organ. Hal tersebut dapat memicu perubahan persisten fungsi suatu organ dari segi metabolisme maupun fisiologi.<sup>2</sup>

Hubungan antara nutrisi prenatal dengan penyakit metabolik pada periode selanjutnya diibaratkan berbentuk huruf "U", yaitu risikonya meningkat bila terjadi kekurangan atau nutrisi berlebihan, sementara pada kondisi normal kemunculan

penyakit pada periode selanjutnya relatif rendah.<sup>3,4</sup> Bayi yang mendapat susu formula mendapat kenaikan berat badan yang cepat pada periode infan bila dibandingkan yang mendapat ASI, namun berisiko lebih tinggi untuk mendapatkan obesitas pada kehidupan selanjutnya.<sup>5</sup>

Pada beberapa individu, kekurangan nutrisi pada periode awal kehidupan dapat diimbangi oleh hal lain, yaitu dengan mempercepat pertumbuhan pada periode berikutnya. Teori *life-history* memprediksi bahwa kompensasi perubahan tersebut akan mengorbankan suatu proses tertentu, misalnya berkurangnya masa hidup karena berubahnya tujuan penggunaan nutrisi untuk perbaikan suatu organ menjadi untuk pertumbuhan. Hal itu menjelaskan mengapa seorang anak lahir dengan kategori berat badan lahir rendah dapat mengalami pertumbuhan berlebihan sehingga masuk dalam kategori obesitas.<sup>6,7</sup>

Observasi epidemiologi menunjukkan bahwa bayi berat badan lahir rendah (BBLR) dan pertumbuhan terhambat selama masa infan berhubungan dengan penyakit jantung koroner, serangan *stroke*, diabetes mellitus tipe 2, obesitas, sindrom metabolik, dan osteoporosis pada kehidupan dewasa.<sup>3,5,8</sup> Ibu memperkenalkan informasi mengenai lingkungan seperti status nutrisi melalui plasenta pada janin, atau melalui laktasi pada bayi baru lahir. Pertumbuhan janin sangat dipengaruhi oleh ukuran tubuh ibu seperti: tinggi badan pendek, usia terlalu muda atau terlalu tua, kehamilan pertama, kehamilan multipel, ketidak seimbangan diet atau ibu yang sangat kurus atau berat badan berlebihan. Semua kondisi buruk tersebut mempengaruhi nutrisi yang di transfer dari ibu ke janin, meskipun tidak disertai adanya penyakit lain.<sup>9</sup>

## Pengaruh Fisiologi, Selular dan Molekular Terhadap Kelenturan Perkembangan

Pada hewan coba tampak bahwa nutrisi yang tidak seimbang dapat diinduksi

oleh diet maternal yang kurang, diet ketat protein atau terpapar glukokortikoid (tanpa perubahan pada diet). Pada hewan coba tikus, terdapat perubahan perkembangan beberapa organ bila diberi diet rendah protein selama periode preimplantasi. Jika kehamilan terus berlangsung dan mencapai aterm, bayi yang dilahirkan dapat lahir dengan berat lahir rendah, hipertensi pada masa dewasa dan berat badan berlebihan pada masa pascasalin (*obese infant*). Luaran tersebut mungkin merupakan efek langsung pengaruh lingkungan terhadap sel telur saat dibuahi. Periode perikonsepsi merupakan masa yang sensitif terhadap perubahan, dan beberapa defisiensi nutrisi berefek pada perkembangan selanjutnya seperti defisiensi asam folat, vitamin B<sub>12</sub>, dan metionin.<sup>10</sup>

Pada organ ginjal ketidak seimbangan nutrisi maternal dapat mengakibatkan deviasi rasio optimal antara massa tubuh dengan jumlah nefron. Kekurangan jumlah nefron berisiko mengakibatkan perubahan fungsi renal dan memicu hipertensi pada masa selanjutnya dan berpotensi terjadi gagal fungsi ginjal yang dapat menyebabkan kematian pada usia muda. Stres karena ketidakseimbangan nutrisi pada hewan coba tikus, mengurangi produksi hormon pankreas selama organo-genesis, dan meningkatkan apoptosis sel beta yang mengakibatkan hiperglikemia dan ketidak teraturan sekresi insulin pada masa dewasa.<sup>2</sup> Selain gangguan pada jumlah nefron, organ lain yang terganggu adalah otot jantung. Pada tikus yang menderita hipoksia dapat mempunyai anak dengan jumlah sel otot jantung lebih sedikit dan mempunyai kecenderungan mudah terjadi infark bila terjadi iskemia.<sup>5</sup>

### **Kelenturan Perkembangan Intrauterin dan Penyakit dalam Kehidupan Selanjutnya**

Kekurangan sumber nutrisi intra-uterin tidak selamanya harus segera diantisipasi oleh janin. Kekurangan nutrisi ringan

tidak berpengaruh terhadap penambahan berat badan, dan janin tidak harus segera merespons perubahan tersebut. Tetapi hal itu menyebabkan berkembangnya modifikasi fenotipik untuk menyesuaikan agar kondisi tetap baik pada saat aterm dengan mengatur fisiologi tubuh agar lebih tahan terhadap perubahan lingkungan pada masa kehidupan selanjutnya.

Kondisi buruk intrauterin memicu janin untuk beradaptasi, mempersiapkan diri bila kondisi tersebut terjadi pula pada pascasalin. Bila ternyata lingkungan pascasalin buruk (misalnya keluarga dengan konsumsi kalori rendah) maka adaptasi yang telah dipersiapkan intrauterin yaitu kurangnya masa otot dan penumpukan lemak pada viseral akan bermanfaat untuk masa neonatal. Tetapi bila kondisi pasca salin lebih baik bayi akan lebih mudah terkena penyakit pada masa kehidupan selanjutnya karena terjadi defisit jumlah sel pada organ tertentu. Sementara itu penumpukan lemak di viseral memicu obesitas, resistensi insulin dan sindrom metabolik.<sup>5</sup>

### **Teori Pengaruh Lingkungan Terhadap Penyakit Metabolik**

Memori isyarat dari lingkungan tidak terbatas hanya pada saat proses gestasi, tetapi informasi tentang kondisi nutrisi intrauterin tersebut terekam sejak konsepsi sampai persalinan oleh janin atau neonatus, dan akan terus diturunkan lagi pada generasi selanjutnya. Mekanisme informasi tentang lingkungan intrauterin antar generasi ini mungkin bermanfaat untuk generasi selanjutnya untuk proses adaptasi, meskipun belum tentu mengalami kondisi yang sama.<sup>5</sup>

Teori di atas secara epidemiologi telah dibuktikan pada penderita diabetes melitus yaitu status nutrisi seorang laki-laki (F<sub>0</sub>) berpengaruh terhadap kejadian diabetes pada turunan kedua (F<sub>2</sub>). Pengaruh lingkungan selama kehamilan F<sub>0</sub> dapat

saja ditransfer secara non-epigenetik pada turunan wanita  $F_1$ . Efek perubahan tersebut meliputi ukuran atau respons vaskular organ reproduksi, kondisi maternal, atau komposisi tubuh. Hal itu meningkatkan kemungkinan bahwa kelompok penyakit metabolik yang diturunkan berbasis pada epigenetik dan tidak murni berbasis multigenik. Pada kehidupan manusia terdapat kontribusi keluarga untuk munculnya kelainan tersebut dari hal-hal yang diajarkan atau kebiasaan sehari-hari, misalnya kebiasaan pola makan yang diajarkan atau diperlihatkan orang tua pada anak-anaknya.<sup>10</sup>

Bukti penelitian menunjukkan ada hubungan antara periode pembentukan dan pertumbuhan sepanjang hidup dengan munculnya penyakit pada periode berikutnya. Terdapat dua hal utama yang harus menjadi perhatian. Pertama perhatian yang lebih banyak harus dilakukan pada periode perkembangan suatu individu mulai dari masa perikonsepsi, kehamilan dan neonatal serta peletakan dasar-dasar pola hidup sehat dalam keluarga. Kedua, setiap pendekatan perawatan kesehatan harus mempunyai perspektif individual tergantung riwayat kehidupannya. Hal itu sesuai dengan anjuran WHO untuk memperhatikan pengaruh nutrisi dan diet terhadap kemungkinan munculnya penyakit kronis dikemudian hari. Hal tersebut penting untuk perkembangan janin yang sehat.<sup>5</sup>

Saat ini keadaan pertumbuhan janin terhambat (PJT) merupakan komplikasi kehamilan yang relatif sulit penanganannya, dengan memperbaiki luaran janin maka kualitas hidup individu tersebut di masa depan diharapkan terbebas dari penyakit kronis.

## Penutup

Kondisi janin selama masa kehamilan berpengaruh terhadap kehidupan selanjutnya. Kondisi tersebut berpengaruh misalnya

terhadap munculnya aksitas atau respons terhadap insulin.

## Daftar Pustaka

1. Bateson P, Barker D, Clutton BT, Deb D, D'Udine B, Foley RA *et al.* Developmental plasticity and human health. *Nature*. 2004; 430: 419-21.
2. Gluckman PD, Hanson MA. Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. *Pediatr Res*. 2004; 56: 311-7.
3. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. *William Obstetrics*. 23<sup>rd</sup> ed. New York: McGraw Hill, 2010.
4. Hovi P, Anderson S, Eriksson JG, Järvenpää AL, Strang-Karlsson S, Mäkitie O *et al.* Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *N Engl J Med*. 2007; 356: 2053-63.
5. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early life condition on adult health and disease. *N Engl J Med*. 2008; 359: 61-73.
6. Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CHD, Osmond C, Lakshmy R, Barker DJP *et al.* Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *N Engl J Med*. 2004; 350: 865-75.
7. Barker DJP, Osmond C, Forsen TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adult. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1802-9.
8. Resnik RR, Creasy RK. Intrauterine growth restriction. Dalam Creasy RK, Resnik R, Iams JD, Lockwood CJ, Moore TR. *Creasy & Resnik's maternal-fetal medicine principles and practice* 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia. Saunders Elsevier. 2009.h 635-50.
9. Gluckman PD, Hanson MA. Maternal constrain of fetal growth and its consequences. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2004; 9: 419-25.
10. Jablonka E, Oborny B, Molnar I, Kisdi E, Hofbauer J, Czarzn T. Adaptive advantage of phenotypic memory in changing environments. *Philos Trans Roy Soc London B Biol Sci*. 1995; 350: 133-41.

## **Peranan Telomer pada Karsinogenesis**

Rahayu Yekti

Departemen Biomedik Dasar  
Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia, Jakarta

### **Abstrak**

Telomer adalah segmen nukleotida yang terletak pada ujung kromosom sel eukariot dan berperan penting mencegah kerusakan dan degradasi kromosom. Beberapa penelitian menjelaskan pemeliharaan telomer sangat penting dalam pengaturan waktu hidup sel. Perubahan pada telomer berhubungan dengan proses penuaan dan karsinogenesis. Proses penuaan berhubungan dengan pemendekan telomer, pada manusia panjang telomer memendek secara proporsional sesuai dengan umur. Keutuhan telomer dipelihara oleh aktivitas telomerase yang dihubungkan dengan karsinogenesis. Penelitian akhir-akhir ini menegaskan bahwa telomer dan telomerase berperan penting dalam penekanan atau peningkatan transformasi malignan.

**Kata kunci** : telomer, telomerase, keganasan, karsinogenesis

## **The Roles of Telomere in Carcinogenesis**

### **Abstract**

Telomere consist of nucleotide sequence at the ends of eukaryote cell chromosome, and play essential roles in protecting the chromosome from damage and degradation. Many studies implicate telomere maintenance as an important regulator of cell life span. The change on telomere is related to aging process and carcinogenesis. The aging process is closely related to the shortening of telomere. In human the length of telomere shortens proporsionally with ageing process. Telomeric integrity is maintained by activation of telomerase, which is strongly associated with cancer. Recent observation confirms that telomeres and telomerase play an important roles in both suppressing and facilitating malignant transformation.

**Key words** : telomere, telomerase, malignancy, carcinogenesis

**E-mail:** [yekti\\_ku@yahoo.com](mailto:yekti_ku@yahoo.com)



## Pendahuluan

Kromosom merupakan untaian DNA pembawa sifat keturunan/genetik. Kromosom tidak bersifat statis, selalu berubah, memendek atau memanjang dan perubahan terjadi pada segmen terminal DNA yang memiliki struktur khusus yang disebut telomer. Telomer tersusun oleh pengulangan segmen nukleotida dan kompleks nukleoprotein. Terdapat struktur khusus DNA-*binding protein* yang melindungi ujung kromosom dan telomer agar antar ujung kromosom tidak saling melekat. Telomer berhubungan dengan mekanisme agar kromosom dapat disalin dengan lengkap pada waktu pembelahan sel dan berperan penting melindungi kerusakan dan degradasi kromosom. Hal itu menunjukkan pentingnya struktur telomer dalam pemeliharaan telomer.<sup>1-3</sup> Nukleotida telomer sangat dinamis dan secara progresif akan berkurang pada tiap replikasi DNA. Pemendekan akan terjadi terus menerus sampai telomer mencapai panjang kritis, yang berakibat penghentian siklus sel dan menyebabkan penuaan (*aging*) yang diikuti proses apoptosis. Dalam hal ini telomer bertindak sebagai *mitotic clock* yang membatasi kemampuan sel untuk membelah.

Sepanjang usia jaringan akan terjadi pengulangan replikasi DNA, yang melibatkan telomer dan pada proses tersebut ada risiko disfungsi telomer yang mengakibatkan kromosom menjadi tidak stabil. Memendeknya telomer menimbulkan penyatuan ujung kromosom homolog dan kromosom non homolog (*end to end fusion*) pada waktu perbaikan DNA, membentuk kromosom yang tidak stabil, selanjutnya dapat memicu transformasi malignan. Para ahli menyatakan bahwa perubahan pada segmen terminal DNA berhubungan dengan penuaan dan perkembangan kanker.<sup>1,4,5</sup>

Telomerase mempunyai subunit katalitik

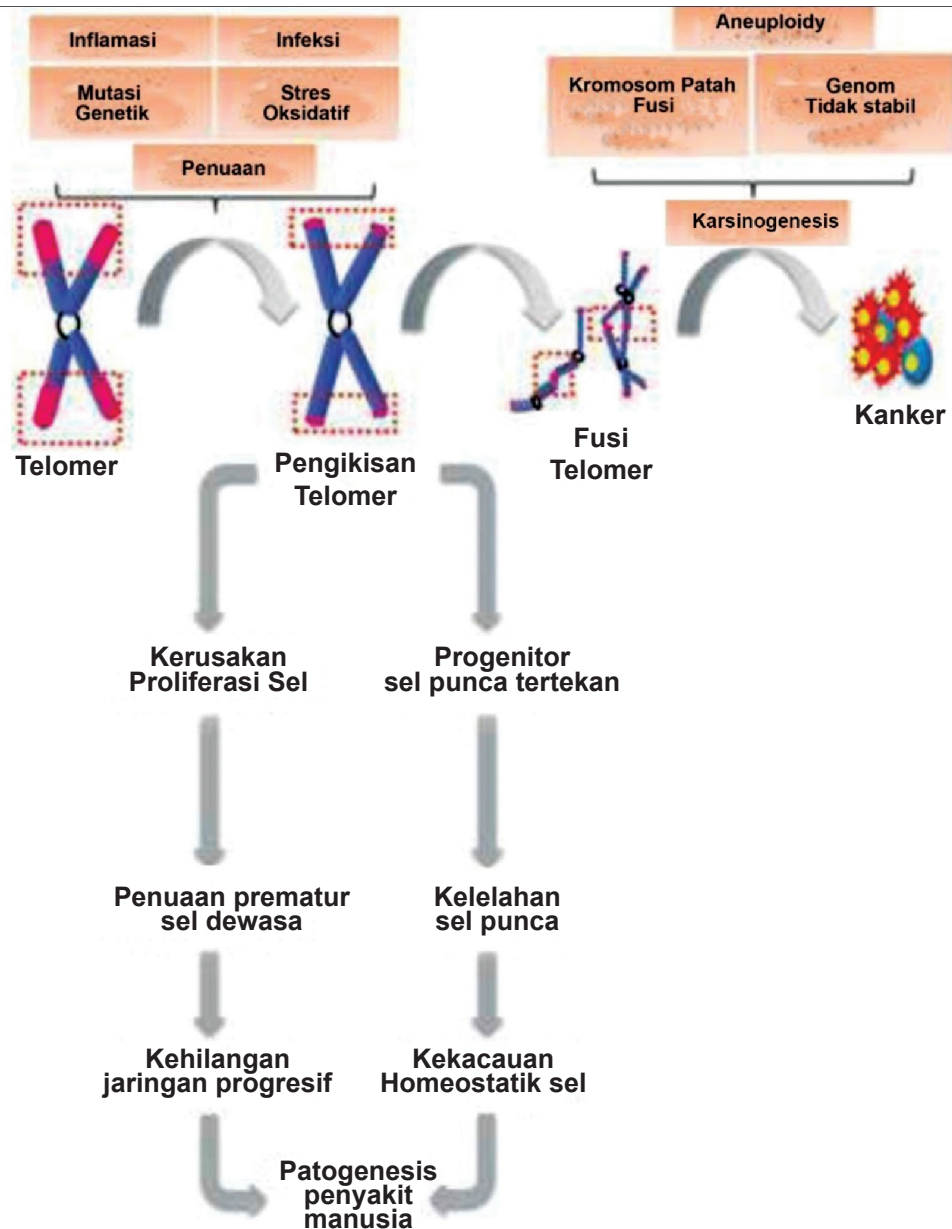
yakni *reverse transcriptase* (TERT atau hTERT pada manusia) yang membawa molekul RNA untuk digunakan sebagai *template* ketika telomer memanjang pada sel germinal yang digunakan untuk proliferasi. Telomerase tidak aktif pada sebagian besar sel somatik namun sangat aktif pada sel tumor. Meningkatnya aktivitas telomerase terdeteksi sekitar 90% pada sel tumor manusia dan sel immortal seperti sel kanker. Seseorang yang mengalami mutasi pada gen yang berhubungan dengan telomerase menunjukkan penuaan prematur dan meninggal di usia muda. Berdasarkan hal itu dipikirkan penggunaan telomerase sebagai salah satu terapi untuk melawan penuaan pada manusia yang dapat memperpanjang usia hidup.<sup>2,6,7</sup>

## Struktur dan Fungsi Telomer

Telomer adalah struktur penting pada ujung kromosom yang menjaga keutuhan kromosom dan berasosiasi dengan protein yang melindunginya dari degradasi oleh enzim, kehilangan informasi genetik, penggabungan kromosom, penuaan dan apoptosis. Ketika sel bereplikasi, sel anak akan menerima satu perangkat gen yang lengkap sehingga sel anak hasil pembelahan tersebut memiliki kode genetik yang sama persis dengan sel inangnya. Di bagian ujung kromosom (telomer) akan hilang pada tiap pembelahan sel sehingga telomer akan bertambah pendek pada setiap anak sel. Pada saat sel bereplikasi, mula-mula terjadi pembelahan dua untai DNA menjadi satu untai dan masing-masing untai bertindak sebagai cetakan untuk membentuk salinan DNA bagi kromosom turunannya. Kromosom turunan tersebut memiliki celah dibagian ujung yang tidak diisi oleh nukleotida yang berakibat untai DNA menjadi lebih pendek pada setiap replikasi.<sup>8,9</sup>

Telomer terdiri atas *tandem* heksamer pengulangan nukleotida TTAGGG dan berhubungan dengan protein. Jumlah salinan pengulangan berhubungan dengan spesies

dan berubah-ubah tergantung usia sel. Telomer manusia mempunyai kurang lebih 500 – 2000 salinan, yang terdiri atas 3000 sampai 12000 pasang basa. DNA telomer



**Gambar 1:** Skema disfungsi telomer dalam patogenesis penyakit pada manusia. Proses inflamasi, infeksi, mutasi genetik dan oksidasi stress dapat menyebabkan pemendekan telomer. Kerusakan telomer dan telomerase yang berasosiasi dengan protein menyebabkan pemendekan telomer secara progresif. Hal itu memicu proses penuaan prematur pada sel mamalia dan fungsi sel menjadi hilang. Pemendekan telomer yang progresif berkaitan dengan pengurangan aktivitas telomerase yang berujung pada replicative *senescence* pada sel punca. Selain itu disfungsi telomer menghasilkan fusi telomerik, memicu tidak stabilnya genom menyebabkan karsinogenesis (modifikasi dari Kong *et al*).<sup>1</sup>

berhubungan dengan protein membentuk struktur *cap* yang terdiri atas T (*telomere*) dan D (*displacement*) *loop* yang melindungi ujung telomer. Struktur *loop* sangat rapat dan padat serta berfungsi sebagai faktor yang membatasi pemanjangan telomer, mencegah berfungsinya telomerase dan protein lain dalam pemanjangan telomer. Kromosom sel normal akan kehilangan 50 sampai 200 pasang basa dari ujung telomer tiap kali terjadi pembelahan sel. Mekanisme pemendekan telomer yang progresif merupakan masalah *end replication*, dan menghasilkan replikasi tidak lengkap pada DNA linier.<sup>2,6</sup>

Telomer berikatan dengan protein (TRF1, TRF2, POT1, hRAP1, Ku, MRE11, RAD50, ERCC1, XPF, HUS), yang berperan menjaga stabilitas dan pengaturan panjang telomer dan berpartisipasi dalam perbaikan kerusakan DNA. Beberapa protein berikatan dengan TRF1 dan TRF2 membentuk kompleks yang mengatur keseimbangan telomer. Shelterin merupakan inti kompleks telomer, yang terdiri atas enam subunit (TRF1, TRF2, TIN2, POT1, TPP1 dan RAP1).<sup>2</sup> Shelterin berperan dalam stabilisasi kompleks telomer dan keseimbangan telomer serta aktif dalam pengaturan telomerase. Lokasi gen yang menghasilkan protein POT1 pada kromosom.<sup>7</sup> Delesi POT1 pada shelterin menyebabkan degradasi telomer, hal itu menunjukkan bahwa POT1 mencegah hilangnya DNA telomerik. Protein TPP1 berikatan dengan protein POT1 dan berinteraksi dengan telomerase. POT1 juga berperan dalam keseimbangan telomer dan mengatur aktivitas telomerase. Protein TRF1 dan TRF2 sebagai regulator negatif panjang telomer. Pada sel kanker, TRF1 dan TRF2 menyebabkan pemendekan telomer dan berakibat genom menjadi tidak stabil. Protein RAP1 manusia disandi oleh gen yang terletak pada kromosom 16, berfungsi mencegah kerapuhan telomer yang dapat mengakibatkan rekombinasi

genom. Protein TIN2 di sandi oleh gen TIN2 namun fungsinya belum diketahui. Protein TPP1 disandi oleh gen ADC pada kromosom 16q22, protein diperlukan untuk merekrut telomerase.<sup>4,9,1</sup>

## Telomer dan Telomerase

Pada organisme multisel, telomerase terdapat di dalam *germ cell* dan pada sel yang aktif berproliferasi. Keberadaan telomerase pada *germ cell* menyebabkan sel membelah tanpa pemendekan telomer manusia. Sel manusia normal mempunyai kapasitas proliferasi terbatas. Pada sel somatik manusia normal, aktivitas telomerase ditekan sehingga pembelahan sel terkendali. Telomer kromosom memendek pada tiap pembelahan sel yang berturut-turut, pada sel kanker manusia kemampuan proliferasi tidak terbatas, telomerase aktif dan panjang telomer tetap. Korelasi antara panjang telomer tetap dan replikasi tidak terbatas menunjukkan bahwa telomer pada tingkat molekular adalah perencana yang menghitung pembelahan sel dan pembatas usia sel.<sup>3,5</sup>

Enzim telomerase, merupakan *reverse transcriptase* khusus yang mampu memperpanjang ujung kromosom dengan menambahkan pengulangan TTAGGG. Pada manusia enzim terdiri atas protein *reverse transcriptase* yang disandi oleh gen *hTERT* dan terletak pada kromosom 5p15.33 dan RNA telomerase yang terdiri 451 nukleotida yang disandi oleh gen *hTERC* yang terletak pada kromosom 3q21-q28. Protein dyskerin (disandi oleh gen *DKC1* pada kromosom X) diperlukan untuk stabilisasi RNA telomerase dan merupakan bagian utama kompleks enzim telomerase manusia. Pada sel normal aktivitas telomerase sangat rendah. Ekspresi gen *TERT* dirangsang oleh *c-MYC* dan estrogen, tetapi ditekan oleh Rb dan p21. Gen *hTERT* tidak terdeteksi pada sel somatik, namun

aktivitasnya sangat tinggi pada sel germinal untuk proliferasi dan sel kanker *immortal*. Gen *hTERT* dapat menginduksi aktivitas telomerase dan memanjangkan telomer.<sup>10,11,12</sup> Gen *hTERT* dikendalikan oleh berbagai faktor transkripsi dan berpartisipasi dalam mengatur onkogen dan ekspresi gen supresor tumor seperti *c-MYC*, *WT1*, *MZF2*.<sup>2</sup> Beberapa penelitian menunjukkan gen *hTERT* berperan memelihara telomer dan proliferasi sel. *Cell line* dari sel tumor memperlihatkan aktivitas telomerase sangat tinggi.<sup>1,5</sup>

Pada sel malignan pemanjangan telomer dapat terjadi melalui mekanisme yang disebut sebagai *alternative lengthening of telomere* (ALT), terdapat sekitar 10%. Mekanisme ALT sebagai proses rekombinasi homolog misalnya DNA telomer dari kromosom homolog digunakan sebagai *template* untuk pemanjangan telomer. Pemendekan telomer yang luas (erosi telomer) sebagai batas masa proliferasi sel manusia dapat mengaktifkan telomerase atau mekanisme ALT yang diperlukan untuk immortalisasi selular. Kemampuan telomerase untuk menetralkan erosi telomer sebenarnya terdapat pada sel kanker manusia.<sup>5,13</sup>

Proses penuaan dan kematian sel sangat berkaitan dengan telomer. Setiap kali kromosom bereplikasi sebagian kecil kedua ujung kromosom hilang, namun mekanismenya belum diketahui dengan pasti. Memendeknya telomer merangsang sinyal yang menyebabkan sel berhenti membelah. Hal tersebut diduga kuat menjadi penyebab kematian sel. Pemendekan telomer terjadi pada beberapa sel somatik yang membelah. Pada titik kritis ketika ambang pengulangan telomer tercapai maka sel tersebut tidak akan membelah lagi yang diikuti oleh proses penuaan.<sup>2,12</sup>

### **Telomer, Telomerase dan Karsinogenesis**

Dalam keadaan normal telomerase diproduksi secara rutin oleh embrio yang

sedang berkembang. Saat tubuh mahluk hidup telah terbentuk sempurna, maka aktivitas telomerase ditekan pada sebagian besar sel somatik dan telomer makin memendek setiap kali sel berproliferasi. Jika telomer memendek sampai ambang batas tertentu, maka akan ada sinyal sel untuk berhenti membelah. Ambang batas tersebut disebut *threshold to senescence*, selanjutnya sel akan mengalami penuaan dan akhirnya mati.<sup>3</sup>

Pengurangan panjang telomer pada sel manusia memicu krisis sel yang diikuti penggabungan kromosom yang menyebabkan tidak stabilnya genom (materi genetik). Genom yang tidak stabil akibat pemendekan telomer yang luas berdampak pada hilangnya fungsi protektif telomer yang akan menimbulkan transformasi malignan. Para peneliti menduga bahwa telomerase menjadi aktif setelah sel kehilangan kemampuannya untuk berproliferasi. Aktivitas telomerase pada sel kanker akan meningkat yaitu saat sel kehilangan sejumlah substansi telomerik/subunit telomernya. Konsekuensi perubahan struktur genom mengaktifkan telomerase.<sup>2,14</sup>

Siklus sel dan proses apoptosis melalui jalur gen p53 dan gen pRB, penting untuk menjaga stabilitas genom. Banyak sel kanker menunjukkan kelainan pada salah satu atau kedua jalur gen tersebut. Jika telomer mengalami disfungsi atau kehilangan struktur protektif *cap* telomer sehingga tidak dapat melindungi ujung kromosom akan terjadi kerusakan DNA melalui jalur gen p53 atau gen pRB. Kedua jalur gen tersebut menahan siklus sel sehingga tidak terjadi apoptosis yang berakibat sel terus membelah. Jika kontrol terhadap mekanisme perbaikan kerusakan DNA mengalami gangguan akibat kehilangan ujung telomer yang luas maka proliferasi yang terus dilakukan menghasilkan penyimpangan yaitu penggabungan ujung kromosom yang tidak dilindungi (*end-to-end fusion*). Periode itu ditandai oleh kromosom yang tidak

stabil dan kematian yang luas, hal itu akan menjadi periode kritis yang diikuti mutasi dan perubahan epigenetik yang mengubah mekanisme aktivasi telomer (telomerase aktif dan mekanisme *alternative lengthening of telomere*), akibatnya terjadi perpanjangan periode proliferasi yang menghasilkan sel immortal.<sup>15,16</sup>

Telomerase diekspresikan pada sel germinal yang mempunyai panjang telomer (~10 kb). Pada sel somatik normal telomerase ditekan dan telomer akan terus memendek sampai tercapai panjang kritis dan sel berhenti membelah dan kemudian mati. Pembatasan siklus sel terjadi pada sel yang mempunyai jalur gen p53 dan Rb aktif. Pembatasan mortalitas sel dapat diubah oleh virus seperti SV 40 yang membuat gen p53 dan Rb tidak aktif dan dapat meningkatkan pembelahan sel. Proliferasi itu diikuti dengan pemendekan telomer yang luas (erosi telomer), panjang telomer mencapai *critically short* (~3 kb).<sup>4,17</sup>

Mutasi p53 *tumor suppressor gen*, mempercepat instabilitas kromosom dan inisiasi kanker pada disfungsi telomer. Tingginya insidens pemendekan telomer, hilangnya fungsi p53 dan aneuploidi terdapat pada penderita karsinoma hepatoselular manusia dan pada keadaan tersebut (>90%) terjadi reaktivasi telomerase selama perkembangan tumor. Telomerase dapat menstabilkan fungsi telomer pada hepatokarsinogenesis *in vivo* tanpa pemanjangan telomer pada telomer yang sangat pendek (*critically short telomeres*). Hal tersebut menunjukkan bahwa telomerase mempunyai fungsi sebagai *capping* ujung kromosom pada disfungsi telomer.<sup>18</sup>

Sel punca mengekspresikan telomerase dengan memelihara panjang telomer pada siklus hidupnya. Sekitar 90% sel kanker mempunyai telomer pendek dan aktivitas telomerase yang tinggi. Contohnya, pada karsinoma rongga mulut sebanyak 75% selnya mempunyai aktivitas telomerase

yang tinggi. Pada kanker paru sebanyak 80% selnya mempunyai aktivitas telomerase yang tinggi. Hal tersebut menunjukkan bahwa telomerase merupakan *biomarker* sensitif untuk diagnosis, deteksi awal dan prognosis kanker.<sup>18</sup>

## Penutup

Telomer adalah struktur penting pada ujung kromosom yang menjaga keutuhan kromosom dan berasosiasi dengan protein yang melindungi mereka dari degradasi enzim, kehilangan informasi genetik, penggabungan kromosom, penuaan dan apoptosis. Pengurangan panjang telomer pada sel manusia memicu krisis sel yang diikuti dengan penggabungan kromosom yang menyebabkan tidak stabilnya genom (materi genetik). Mutasi p53 *tumor suppressor* menahan siklus sel sehingga tidak terjadi apoptosis yang berakibat sel terus membelah yang mempercepat instabilitas kromosom pada disfungsi telomer dan menimbulkan transformasi malignan menyebabkan kanker, diperlihatkan dengan meningkatnya aktivitas telomerase. Aktivitas telomerase pada suatu jaringan dapat digunakan sebagai alat diagnosis pada beberapa jenis kanker dan membantu dalam menentukan prognosis.

## Daftar Pustaka

1. Kong CM, Lee XW, Wang X. Telomerase shortening in human disease. *FEBS J.* 2013; 280 : 3180-93
2. Gancarcikova M, Zemanova Z, Brezinova J. The role of telomere and telomerase complex in haematological neoplasia: The length of telomere as marker of carcinogenesis and prognosis of disease. *Prague Med Report.* 2010; 111 (2) : 91-105
3. Purwaningsih E. Telomer, *aging* dan karsinogenesis. *J Kedok Yarsi,* 2010 ; 18 (2) :137-43.
4. Gomez DE, Armando RG, Farina HG, Menna PL, Cerrudo CS. Telomere structure and telomerase in health and disease. *Int J Oncol.* 2012; 41:

- 1561 – 69.
5. Shen IJ, Terry MB, Gurvich I, Liao Y, Senie RT, Santella RM. Short telomere length and cancer risk : A study in sister sets. American Association for Cancer Research. *Cancer Res.* 2007; 67: 5538-44.
  6. Becker WM, Kleinsmith LJ, Hardin J, Bertoni GP. The world of the cell. Seventh editions. San Francisco: Pearson Benjamin Cummings; 2009: h.529, 566-9.
  7. Weaver RF. Molecular Biology. Fifth Edition. New York: McGraw Hill; 2012: h. 383, 695-704.
  8. Lodish H, Baltimore D, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Darnell J. Molecular cell Biology. Third Edition. New York: W.H. Freeman, 1994. h.357, 358-60, 380-1.
  9. Raynaud CM, Sabatier L, Philipot O, Olausson KA, Soria JC. Telomere length, telomeric protein and genomic instability during multistep carcinogenesis process. *Oncol Hematol*, 2008; 66 : 99-117.
  10. Aubert G, Lansdorp P. Telomeres and aging. *Physiol Rev.* 2008; 88: 557-79.
  11. Garcia CK, Wright WE, Shay JW. Human disease of telomerase dysfunction: insight into tissue aging. *Nucleic Acids Res.* 2007; 35(22): 7406-16.
  12. Zheng I YL, Zhou I X, Loffredo I CA, Shield I PG, Sun B. Telomere deficient on chromosomes 9p, 15p, 15q and Xp: potential biomarkers for breast cancer risk. *Hum Mol Genet.* 2011; 20(2): 378-386.
  13. Lange TD. Telomere-related genome instability in cancer. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2005; 70: 197-204.
  14. Hahn WC. Role of telomeres and telomerase in the pathogenesis of human cancer. *J Clin Oncol.* 2003; 21(10): 2034-43.
  15. Nachman YB, Hartman D, Kraus J, Eshraghi P, Scheffold A, Grieb M, *et al.* Transient telomere dysfunction induces chromosomal instability and promotes carcinogenesis. *J Clin Invest.* 2012; 122(6): 2283-88.
  16. Lechel A, Holstege H, Begus Y, Schienke A, Kamino K, Lehnann U, *et al.* Telomerase deletion limits progression of p53-mutant hepatocellular carcinoma with short telomeres in chronic liver disease. *Gastro J.* 2007; 132 (4): 1465-75
  17. Wanat JJ, Johnson FB. Telomere stability and carcinogenesis: an off-again, on-again relationship. *J Clin Invest.* 2012; 122 (6): 1962-5
  18. Wai LK. Telomeres, telomerase, and tumorigenesis. *Med Gen Med.* 2004; 6 (3): 19-26

## **Anatomical and Functional Outcome of Scleral Buckling and Primary Vitrectomy in Rhegmatogenous Retinal Detachment**

Nashrul Ihsan, Ari Djatikusumo, Andi A. Victor,\* Elvioza, Gitalisa Andajani, Anggun R. Yudantha, Mario M. Hutapea

Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, University of Indonesia, Cipto Mangunkusumo Hospital

### **Abstract**

Retinal detachment is a serious sight-threatening condition, which needs a prompt treatment. Recently, pars plana vitrectomy (PPV) has been frequently used than scleral buckling (SB) although the advantages of PPV over SB had never been proven. To compare anatomical and functional outcomes, as well as complications of SB vs. primary PPV as the initial surgery in rhegmatogenous retinal detachment, a literature study was carried out for journal articles indexed by the PubMed. We included studies (interventional or observational) that reported the use of primary PPV vs. SB in retinal detachment. We did not restrict the search by the lens status. We excluded studies that were not reported in English and could not be accessed. Out of 44 articles identified, only seven articles were eligible. In most studies, the rates of retinal attachment after the first surgery of both techniques were similar ( $p > 0.05$ ). Only two studies reported significantly better primary anatomical success in PPV than SB ( $p = 0.0002$  and  $p = 0.037$ ). Both techniques also showed functional success based on the best corrected visual acuity (BCVA) results, with three studies found that PPV had a significantly better final BCVA ( $p = 0.03$ ,  $p = 0.0005$ ,  $p < 0.05$ ). The complication of these two techniques could not be compared. Retinal re-detachment, choroidal detachment, proliferative vitreoretinopathy (PVR) progression and infection were reported in SB group. Meanwhile, higher intraocular pressure, retinal re-detachment, PVR, epiretinal membrane (ERM), macula pucker, and iatrogenic break were reported in PPV group. Both surgical techniques gave good results in visual function (LogMar  $< 1.00$ ) and quite the same in primary anatomical success.

**Key words:** pars plana vitrectomy, rhegmatogenous retinal detachment, scleral buckling.

## **Keberhasilan Anatomis dan Fungsional Metode *Scleral Buckling* dan Vitrektomi Primer pada Ablasio Retina Regmatogenosa**

### **Abstrak**

Ablasio retina merupakan suatu kedaruratan mata yang membutuhkan tata laksana segera. Dewasa ini, vitrektomi pars plana (*pars plana vitrectomy*/PPV) lebih sering digunakan dibandingkan *scleral buckling* (SB), meskipun kelebihan PPV dari SB belum pernah dibuktikan. Untuk membandingkan luaran anatomi dan fungsi, serta komplikasi SB dan PPV primer sebagai tata laksana bedah inisial pada ablasio retina regmatogenosa, dilakukan pencarian literatur menggunakan database PubMed. Kriteria inklusi adalah artikel yang melaporkan hasil PPV primer vs. SB pada ablasio retina. Seleksi tidak dibatasi oleh status lensa. Kriteria eksklusi adalah artikel yang tidak menggunakan Bahasa Inggris dan tidak dapat diakses. Dari 44 artikel yang teridentifikasi, tujuh artikel memenuhi kriteria. Tingkat perlekatan retina setelah operasi pertama pada kedua teknik setara hampir pada semua studi ( $p > 0,05$ ). Hanya dua studi melaporkan keberhasilan anatomis primer yang secara signifikan lebih baik pada PPV ( $p = 0,0002$  and  $p = 0,037$ ). Kedua teknik juga menunjukkan keberhasilan fungsional dilihat dari *best corrected visual acuity* (BCVA), dengan tiga studi melaporkan BCVA yang secara signifikan lebih baik pada PPV ( $p = 0,03$ ,  $p = 0,0005$ ,  $p < 0,05$ ). Komplikasi kedua teknik tidak dapat dibandingkan. Pada kelompok SB dilaporkan terjadinya *retinal re-detachment*, *choroidal detachment*, *proliferative vitreoretinopathy* progresif (PVR) dan infeksi. Sementara itu, dilaporkan peningkatan tekanan intraokular, retinal re-detachment, PVR, epiretinal membrane (ERM), *macula pucker*, dan robekan iatrogenik pada kelompok PPV. Kedua teknik bedah memberikan hasil akhir tajam penglihatan yang baik (LogMar  $< 1.00$ ) dan keberhasilan anatomis primer yang relatif sama.

**Kata kunci:** ablasio retina regmatogenosa, scleral buckling, vitrektomi pars plana.

\*AAV: Corresponding author; email: arvimadoo@yahoo.com

## Introduction

Retinal detachment (RD) is a condition where the neurosensory retina is detached from the retinal pigmented epithelial. Physiologically, the neurosensory retina is kept attached by many factors, but the most important is by continued physiologic outward movement of fluid across the retinal pigment epithelium into the choroid.<sup>1</sup>

Retinal detachment is a typically acute event. Posterior vitreous detachment is a consequence of lifelong vitreous liquefaction and is highly age-dependent. It occurs in less than 10% of patients younger than 60 years, in 27% of patients in the seventh decade of life, and 63% in the eighth decade of life, but it may also occur earlier in myopia patients.<sup>1</sup> Population-based studies show that the annual incidence is approximately 12.6 cases per 100.000 people or 17.9 per 100.000 if detachments after cataract extraction are included. Rowe and associates<sup>2</sup> calculated that in 10 years, the risk of RD was 5,5 times higher in patients who underwent cataract surgery than those who did not go through this surgical procedure.

Retinal detachment is a serious sight-threatening condition which needs a prompt treatment. Increasing the time interval between the diagnosis and treatment of RD is a trend reported in many recent studies. A case series of 114 patients with acute maculaon rhegmatogenous shows that there are no statistically significant differences between time to surgery (1-120 hours) initial and final visual acuity.<sup>3</sup> Although 87% of eyes with RD sparing the macula recover visual acuity of 20/50 or better, only one third to one half with a detached macula attain that level.<sup>4</sup> Kim *et al*,<sup>5</sup> reported that patients with symptom of RD with macula-off with duration of 6 days or less achieved better final best corrected visual acuity (BCVA) than those with longer symptom duration. Over six days of macular detachment symptom,

no significant difference was seen in final BCVA.

There are three principal methods to reattach the retina: scleral buckling (SB), vitrectomy, and pneumatic retinopexy. For the next following section, this literature review will compare SB vs. pars plana vitrectomy (PPV). SB surgery will create some indentation to the eyeball to restore contact with the detached retina. It results in high successful rates of reattachment and vision recovery. In a recent study, the success rate for a single SB operation was 81% of 672 phakic eyes and 73% of 318 pseudophakic or aphakic eyes. Final visual acuity was 20/40 or better in 51.3% of all eyes, 20/50 to 20/100 in 17.3%, and 20/200 or worse in 31.4%.<sup>6</sup>

Pars plana vitrectomy (PPV) surgery is an invasive technique that relieves traction by removing the vitreus attached to the retinal breaks inside vitreus cavity, allowing re-approximation closed with retinopexy. The surgeon will place the bubble containing sulfur hexafluoride gas, perfluoropropane gas, or silicon oil in the vitreus cavity.<sup>1</sup> Medrinos *et al*<sup>7</sup> reported a single operation success rate of 92% of 100 patients with pseudofakic eyes; the mean visual acuity was magnificently increased from 20/200 to 20/50.

Anesthesia modalities have also a role in this condition. The earlier vitreoretinal surgeries were performed under general anesthesia, which now is being used primarily for pediatric surgeries or for uncooperative patients. With improvements in techniques and technology, local anesthesia is used for majority of vitreoretinal surgical procedures.<sup>8</sup> Most vitreoretinal surgeries in Cipto Mangunkusumo Hospital use general anesthesia. Performing vitrectomy for retinal detachment can be done with local anesthesia, including retrobulbar and parabolbar anesthesia, subtenon anesthesia, peribulbar anesthesia, and even topical anesthesia.<sup>8</sup>

There are several randomized control



trials that compared SB vs. PPV where the selection technique for retinal detachment is based on surgeon preference and condition. In Indonesia, as a developing country, there are only a few vitreoretinal surgeons but a tremendous numbers of retinal cases. Since prompt treatment for RD is really important, surgeons need to consider which technique is best to be applied in our national referral hospital, the Cipto Mangunkusumo Hospital.

The surgical technique for retinal detachment depends on the severity of the disease. Recently PPV is used more frequently than SB although the advantages of PPV over SB had never been proven. Overall, relatively high anatomical success rates can be achieved with both techniques. How are the anatomical and functional outcomes of scleral buckling or primary PPV in the management of retinal detachment? Which procedure is more suitable to be applied in Cipto Mangunkusumo Hospital?

This literature review is conducted to compare anatomical, and functional outcomes, also the complications of scleral buckling and primary pars plana vitrectomy procedure as the initial surgery in rhegmatogenous retinal detachment. It is also aimed to analyze which procedure is the most appropriate in Cipto Mangunkusumo hospital for the management of rhegmatogenous retinal detachment (RRD).

## Material and Methods

### *Data Source*

Literature searching was obtained from the Pubmed database for journal articles published and related to rhegmatogenous retinal detachment, using the keywords: primary vitrectomy versus scleral buckling. The search was limited to articles published in English. Reference list from the included studies were also checked for potentially relevant articles.

### *Study selection and criteria*

The initial screening, articles were reviewed to specify the relationship to the study. Full article were obtained, then screened based on the inclusion and exclusion criteria. Inclusion criteria are all studies (interventional or observational) that reported the use of primary vitrectomy versus scleral buckling in retinal detachment, and are not restricted by the lens status. The studies that were not reported in English and could not be accessed are excluded. The included studies should also provide the information of surgical techniques, anatomical success, and best visual acuity.

All studies that met the inclusion criteria were rated according to the level of evidence

**Table 1.** Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence <sup>9</sup>

Level	Therapy studies
I	Systematic review of randomized trial or n-of-1 trial
II	Randomized trial or observational study with dramatic effect
III	Non-randomized controlled cohort/follow up study
IV	Case-series, case control studies or historically controlled study
V	Mechanism based reasoning

developed by Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence.<sup>9</sup>

### ***Data Processing and Presentation***

The data collected includes a number of eyes treated, mean age, follow up period, preoperative proliferative vitreo-retinopathy (PVR), macular detachment, lens status, and complication. The primary outcomes of this review are primary anatomical success rate and preoperative and postoperative visual acuity. The secondary outcome is complication that occurred after the surgery. All information will be presented in forms.

### ***Operational Definition***

The following are the operational definition of the terms used in this literature review.

- Rhegmatogenous retinal detachment is the condition where the fluid from vitreous cavity passes and accumulates in the subretinal space because of the presence of a retinal full-thickness break or hole.<sup>10</sup>
- Primary vitrectomy defined as the pars plana vitrectomy is the first surgical intervention for rhegmatogenous retinal detachment.
- Scleral buckling involves using a piece of silicone to indent ('buckle') the eye to approximate the retina to the underlying retinal pigmented epithelium. The material, consisting either of soft silicone sponges or harder solid silicone pieces or bands, is sutured directly onto the sclera to create the buckling effect.<sup>11</sup>
- Retinopathy of the break is performed using cryopexy or endolaser for pars plana vitrectomy.
- Proliferative vitreoretinopathy (PVR) is characterized by the formation of surface membranes in the posterior segment. It could be graded into: (A). vitreous haze, pigment clumps, decreased mobility

of PHF, (B). inner retinal wrinkling, stiffness, rolled edges of retinal breaks, (C). full-thickness retinal folds, anterior/posterior extent in clock hours.<sup>12</sup>

- Retinal reattachment was defined as the attachment of the retina central to the equator at the final follow-up visit without any retina affecting the procedure.
- Primary anatomic success: complete retinal reapplication after the first surgery.<sup>13</sup>
- Functional success: if the presurgery MSVC is maintained or improved or if a final BCVA of  $\geq 20/200$  is obtained.<sup>13</sup>

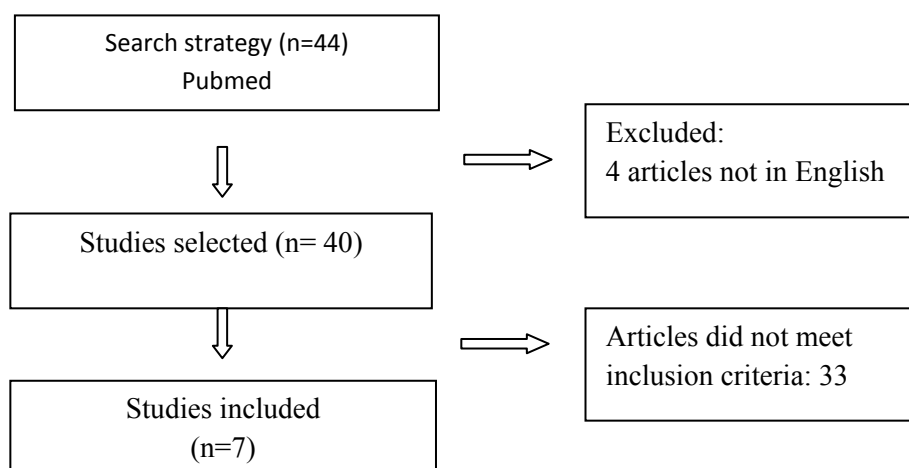
### **Procedure of each treatment**

Primary pars plana vitrectomy usually utilized a 3-port approach, with the release of vitreous traction, internal drainage of subretinal fluid (SRF), cryotherapy or endolaser retinopexy of breaks, peripheral circumferential endolaser photocoagulation, and internal tamponade by injection of sulfur hexafluoride or perfluoropropane at the end of the procedure.

A standard scleral buckling technique consisted of the placement of either an encircling band, transscleral cryopexy or indirect laser retinopexy of tears, external drainage of SRF, and relief of hypotony by air or gas on completion of surgery. Study-to-study variations in these steps within each technique were not taken into consideration during this review.

### **Results**

Forty-four articles were retrieved using the intended keywords. Seven articles met the inclusion criteria and 37 articles did not, including four articles which were not published in English. The studies which did not compare the scleral buckling head to head with primary pars plana vitrectomy



**Figure 1.** Flow chart demonstrating the study selection process.

**Table 2.** Data Characteristics of Reviewed Articles.

Author	Year pub.	Level of evidence	Subjects	Mean of age		FU time (months)
				SB	PPV	
Sharma <i>et al</i> <sup>14</sup>	2005	2	50	56.8 ± 12	58.28 ± 9.14	6
Koriyama <i>et al</i> <sup>15</sup>	2006	2	46	NA	NA	36
Ahmadiéh <i>et al</i> <sup>16</sup>	2005	2	225	NA	NA	6
Azad <i>et al</i> <sup>17</sup>	2007	2	61	36 ± 16	41 ± 15	6
Heimann <i>et al</i> <sup>18</sup>	2007	2	416	61	59	12
subgroup a subgroup b		2	265	66	64	12
Brazitikos <i>et al</i> <sup>19</sup>	2005	2	150	71.01 ± 8.13	73.01±8.57	12
Huang <i>et al</i> <sup>20</sup>	2013	4	58	36.4±13.3	44.7±14.4	2

NA, not available; PVR, proliferative vitreo-retinopathy; SB, scleral buckling, PPV, pars plana vitrectomy; FU, Follow-up

were also excluded. Steps leading to the final selection are outlined in Figure 1.

The six of seven reviewed articles are prospective randomized clinical trial. Huang *et al*<sup>20</sup> found out that retrospective observational case series study has a level of evidence IV. Reviewed articles were published during the last ten years (on 2005 to 2014). All of the RCT studies follow up the subjects in a minimum of six months.

The longest period of clinical follow up lasted 36 months after surgery. The subjects were varied from 46 to 416 subjects. It also reported case series with the shortest follow up period of two months. The characteristic data of the reviewed articles are presented in Table 2. The RCT study by Heimann *et al*<sup>18</sup> was divided into subgroups, phakic and pseudophakic. It analyzed the outcome based on those subgroups. Then this literature

review used the results of Heimann *et al*<sup>18</sup> as two studies, Heimann *et al*<sup>18</sup> (1) using phakic and Heimann *et al*<sup>18</sup> (2) using pseudophakic subjects.

Almost all of the studies used the same severity level of PVR grade B. This review did not differ the lens characteristic by pseudophakic, aphakic, or phakic. All lens status that had been used in the literature was concluded. Huang *et al*<sup>20</sup> did not report the inclusion criteria about lens status. Sharma *et al*<sup>14</sup> and Brazitikos *et al*<sup>19</sup> has limited the studies for pseudophakic subjects and the study by Azad<sup>17</sup> and Koriyama *et al*<sup>15</sup> were phakic subjects.

The condition of the macula was also reported. Most of all the maculas were detached. Only Koriyama *et al*<sup>15</sup> used macula-on criteria with PVR grade C-1 as inclusion criteria. Sharma *et al*<sup>14</sup> and Huang *et al*<sup>20</sup> had the opposite condition that all of the subjects were macula detached. Only three articles reported the technique of anesthesia while the others did not. All literature reported local anesthesia as the most common anesthesia technique used in uncomplicated RRD surgery.

All of the best corrected visual acuity (BCVA) result of both techniques could be considered as functional success. Both of surgical techniques also had a good result of anatomical success. The mean visual acuity was better than  $\leq 1.00$  LogMar or  $> 6/60$  after surgery. The primary outcomes of both techniques were listed on Table 4.

Heimann *et al*<sup>18</sup> and Brazitikos *et al*<sup>19</sup> reported that vitrectomy had a statistically significant better primary anatomical success than SB (p=0.0002 and p=0.037). Both of them were RCT study with pseudophakic subject. The rates of retinal attachment after the first surgery of both techniques are equal in most of the studies (p>0.05). Huang *et al*<sup>20</sup>, did not have the primary anatomical success as the primary outcome.

Sharma *et al*<sup>14</sup> also used pseudophakic subject had no difference statistically between SB and PPV. Sharma *et al*<sup>14</sup>, Heimann *et al*<sup>18</sup> and Huang *et al*<sup>20</sup> found out PPV was better than SB, in final BCVA (p=0.03, p=0.0005, p<0.05). Three of them were using different lens status. Sharma *et al*<sup>13, 17, 19</sup> did not give the lens status inclusion criteria.

**Table 3.** Characteristics of Retinal Detachments in Reviewed Articles.

Author	Eyes (n)	Inclusion criteria	Local Anesthesia (%)	Lens status	Macula on (%)
Sharma <i>et al</i> <sup>14</sup>	50	PVR grade B	100	Pseudophakic	0
Koriyama <i>et al</i> <sup>15</sup>	46	PVR grade C-1	NA	Phakic	100
Ahmadih <i>et al</i> <sup>16</sup>	225	PVR grade B	NA	Pseudofakic / aphakic	2.2
Azad <i>et al</i> <sup>17</sup>	61	PVR grade B	100	Phakic	14.75
Heimann <i>et al</i> <sup>18</sup>					
subgroup a	416	PVR grade B	NA	Phakic	37
subgroup b	265	PVR grade B	NA	Pseudophakic	35
Brazitikos <i>et al</i> <sup>19</sup>	150	PVR grade B	85	Pseudophakic	24.7
Huang <i>et al</i> <sup>20</sup>	58	PVR grade B	NA	NA	0

NA, not available; PVR, proliferative vitreo-retinopathy

**Table 4. Primary Outcomes of the Reviewed Articles.**

Author	SB				PPV						
	Symptom RD	BCVA pre-op (LogMar)	BCVA post-op (LogMar)	PAS (%)	Symptom RD	BCVA pre-op (LogMar)	BCVA post-op (LogMar)	PAS (%)	p PAS	p BCVA	
Sharma <i>et al</i> <sup>14</sup>	27.8±17.7	>1.00	0.70	76	32.16 ±19.37	>1.00	0.55	84	0.48	0.03*	
Koriyama <i>et al</i> <sup>15</sup>	NA	1.2±0.89	≤0.8 (60)	91	NA	1.3±0.98	≤0.8 (73)	91	>0.05	>0.05	
Ahmadiéh <i>et al</i> <sup>16</sup>	20.7	2.21	0.96	68.2	22.3	2.37	0.96	62.6	>0.05	1	
Azad <i>et al</i> <sup>17</sup>	19	1.43±0.92	0.60±0.36	80.6	20	1.74±0.9	0.68±0.35	80	0.213	0.37	
Heimann <i>et al</i> (a) <sup>18</sup>	NA	1.04	0.33	63.6	NA	1.05	0.48	63.8	0.97	0.0005*	
Heimann <i>et al</i> (b) <sup>18</sup>	NA	1.02	0.46	53.4	NA	1.02	0.38	72	0.002*	0.1	
Brazitikos <i>et al</i> <sup>19</sup>	NA	1.09±0.46	0.40±0.48	83	NA	0.98±0.52	0.33±0.32	95	0.037*	0.26	
Huang <i>et al</i> <sup>20</sup>	12±4.5	1.2± 0.9	0.4±0.8	NA	15±6.5	1.3±1	0.7±0.9	NA	NA	<0.05*	

SB, scleral buckling; PPV, pars plana vitrectomy; NA, Not available; RD, retinal detachment; BCVA, Best-corrected visual acuity; LogMar, logarithm of minimum angle resolution; PAS, primary anatomical success \*, P value stated in statistical analysis in articles with comparative study; statistically significant if p value < 0,05.

Complication in SB and PPV are also observed. The retina re-detachment were widely varied among each study (4-37 %). Vitrectomy and scleral buckling are two different techniques. The complication of these two techniques could not be equated. The complications of each study are different. In scleral buckling group, Sharma *et al*<sup>14</sup> showed that the retinal redetachment was the most common complication while Koriyama *et al*<sup>15</sup> said that the choroidal detachment was the most common complication that happened. Ahmadiéh *et al*<sup>16</sup> reported redetachment and PVR progression quite the same. Other researchers mentioned that infection of the scleral buckling was reported in 3-4 % cases.<sup>14,17</sup>

In PPV group there were significant complications of high IOP post operatively as mentioned by Sharma *et al*,<sup>14</sup>; Koriyama *et al*,<sup>15</sup> and Ahmadiéh *et al*.<sup>16</sup> They found the high number of complications, including re-detachment, PVR, ERM, and macula pucker. Huang *et al*<sup>20</sup> did not measure another complication than ERM. There was another

complication that could be found such as iatrogenic break, as stated by Sharma *et al*<sup>14</sup> (24%) and Azad *et al*<sup>17</sup> (10%). Ahmadiéh *et al*<sup>16</sup> compared the complication between two groups while the others did not. They found no difference between SB and PPV.

## Discussions

Symptomatic RRD is a clear indication for surgical intervention. However, there is no general consensus on the best surgical approach for uncomplicated RRD. Scleral buckling technique has been long considered the gold standard in treatment of uncomplicated RRD. Since 1983, the indication of primary vitrectomy in RRD have expanded to include less complication situations which had previously been treating by scleral buckling. In the last decade, PPV for RRD has rapidly gained popularity, which in contrast, decreasing the use of SB technique. With less traumatic sutureless smaller gauge, PPV technique has shorter time of operation, which lowered the inflammation of post operation.<sup>1</sup>

**Table 5.** Redetachment Rate and Complications of SB Group

SB group	Sharma <i>et al</i> <sup>14</sup> (%)	Koryama <i>et al</i> <sup>15</sup> (%)	Ahmadiéh <i>et al</i> <sup>16</sup> (%)	Azad <i>et al</i> <sup>17</sup> (%)	Heimann <i>et al</i> <sup>18</sup> (%)	Brazitikos <i>et al</i> <sup>19</sup> (%)	Huang <i>et al</i> <sup>20</sup> (%)
Redetachment	24	9	31	19.4	26	17	NA
PVR	20	4	30	NA	NA	5	NA
ERM	16	NA	22	3	NA	NA	15.6
IOP rises	4	13	6	6	NA	NA	NA
Buckle infection	4	NA	NA	3	NA	NA	NA
Choroidal-detachment	8	35	0	NA	NA	NA	NA
Macula pucker	NA	17	22	NA	NA	5	NA

NA, Not available; PVR ,Proliferative vitreo-retinopathy; IOP raise , Intraocular pressure (more than 22 mmHg) ;CME, Cystoid Macular Edema; ERM, Epiretinal membrane; Choroidal det., choroidal detachment

**Table 6.** Redetachment Rate and Complications of PPV Group

PPV group	Sharma <i>et al</i> <sup>14</sup> (%)	Koryama <i>et al</i> <sup>15</sup> (%)	Ahmadiéh <i>et al</i> <sup>16</sup> (%)	Azad <i>et al</i> <sup>17</sup> (%)	Heimann <i>et al</i> <sup>18</sup> (%)	Brazitikos <i>et al</i> <sup>19</sup> (%)	Huang <i>et al</i> <sup>20</sup> (%)
Redetachment	16	9	37	20	25	4	NA
Iatrogenic break	24	NA	NA	10	NA	NA	NA
PVR	4	9	35	NA	NA	4	NA
ERM	12	NA	22	3	NA	3	42.3
IOP rises	32	17	6	7	NA	NA	NA
Macula pucker	NA	0	22	NA	NA	3	NA

NA, not available; PVR, proliferative vitreo-retinopathy; IOP raise, intraocular pressure (more than 22 mmHg); CME, cystoid macular edema; ERM, epiretinal membrane; Choroidal det., choroidal detachment

It remains unclear, however, which one has better anatomical and functional result in uncomplicated RRD. Only two articles showed that primary anatomical success were statistically different between PPV and SB ( $p < 0.05$ ). Both studies used pseudophakic subjects. Primary PPV offers potential advantages over SB in pseudophakic RD. Break characteristics that differ in pseudophakic and phakic will explain about it. This may be due to several

factors, including better localization of the peripheral breaks and a greater release of traction during PPV.<sup>18, 19, 21</sup>

Koriyama *et al*<sup>15</sup> reported that the primary anatomical success of SB and PPV are not different statistically. Only Koriyama *et al*<sup>15</sup> used the 100% macula-on and phakic eye in his trial. Azad *et al*<sup>17</sup> also used the phakic eye in inclusion criteria and found the same result of SB and PPV, even though most of the subject had macula detachment.

It may suggest the surgeon can do scleral buckling or vitreous surgery in phakic eye with uncomplicated RRD.

Three out of eight (Sharma *et al*,<sup>14</sup>; Heimann *et al*<sup>18</sup> and Huang *et al*<sup>20</sup>) articles reported there were statistically significant difference of final BCVA following primary PPV or SB ( $p < 0.05$ ). However, Sharma *et al*,<sup>14</sup>; Heiman *et al*,<sup>18</sup> and Huang *et al*<sup>20</sup> used different inclusion criteria of lens status. The other five articles showed no significant difference statistically BCVA in this two groups.

Four out of seven articles reported the time duration of symptoms. However, this symptom cannot describe the macula condition. All articles noted the mean of duration RRD was over 10 days. This might lower the recruitment bias due to macula condition. Some study reported no difference in anatomical or visual outcome in eyes repaired anytime within seven days to 10 days of macular detachment. However, there were a progressive decreased in visual acuity when RRD was repaired after 10 days of macular detachment.<sup>5</sup>

Most of the studies were using local anesthesia when performing the surgery. Local anesthesia in retinal surgery may reduce the general anesthesia side effects and faster-duration operation. Brazilitikos *et al*<sup>19</sup> compared the operation time between SB and PPV procedure. PPV had statistically significant faster time than SB ( $65.8 \pm 9.34$  and  $54.69 \pm 8.30$  minutes).

Redetachment after SB and PPV had a range of 9 to 31% and 5 to 37%. Ahmadiéh *et al*<sup>16</sup> compared the number of redetachment on SB and PPV and there were no statistically significant difference. The biggest percentage of redetachment was on Ahmadiéh *et al*<sup>16</sup> (31% and 37%).

Proliferative vitreo-retinopathy in both groups were different. The low of incidence of PVR in the PPV group compared to that in the SB group may possibly be due to

the removal of proliferative factors during vitrectomy. In Koriyama *et al*<sup>15</sup>, PVR happened more common in PPV groups. It was believed that it was because there were more severe cases included in his study.

Macular pucker is a common finding after RRD surgery. It has been reported in 2-17% cases after SB surgery. Two studies compared the macular pucker as the complication, and there were no difference between two groups,<sup>16,19</sup> while Koriyama *et al*,<sup>15</sup> reported that the macular happen only after SB surgery (17%).

The purpose of this literature review, which was to compare SB and PPV in RRD was still not conclusive. The result of this literature review corresponds with meta-analysis by Soni *et al*<sup>22</sup> that examined the possible differences in clinical outcomes between PPV and SB for uncomplicated RRD. Soni *et al*<sup>22</sup> divided the subjects into phakic and pseudophakic/aphakic group.

Soni *et al*<sup>22</sup> reported no statistical difference was identified in the proportion of primary reattachment in phakic patients between the PPV and SB. The Phakic subgroup had a better BCVA at six months in SB group compared with the PPV group. In pseudophakic/aphakic group, there were no statistical differences identified in the proportion of primary reattachment and BCVA between the PPV and SB groups.

Qiao Sun *et al*<sup>23</sup> made a meta-analysis to compare the efficacy of PPV with SB in uncomplicated RRD. Phakic group had a better final visual result in SB than in the PPV group with no difference in anatomical success. In the other arm, pseudophakic/aphakic indicated that PPV was superior in final anatomical success.

The first meta-analysis was made by Sun *et al*<sup>23</sup> using six randomized controlled trials that this review used. Sun *et al*<sup>23</sup> also put a statement on the limitation of his meta-analysis, which was a relatively small sample size. Accordingly, Soni *et al*<sup>22</sup>

made the updated of second meta-analysis with adding another recent study solve the problem.

The authors searched about RRD surgery in Cipto Mangunkusumo Hospital. This data was obtained to see the condition in local condition. The subjects were patients who had been diagnosed with RRD and done with the surgery during the period of February-March 2014 in Cipto Mangunkusumo Hospital. We found 26 cases with RRD. We excluded cases with macular hole, uveitis, total detachment and choroidal detachment. Most of the subjects (81%) underwent the surgery under general anesthesia, and 19% under local anesthesia. The period of the subjects' visit to the clinic until surgery were also collected. We divided them into two groups, under 10 days and over 10 days. There were 23% (6/26) subjects completed the surgery within 10 days since the diagnosis and 77% over 10 days. From those subjects, who had RRD with macula-on at first consult, only 3/26 (11.5%) had been operated in 10 days.

Seider *et al*<sup>24</sup> reported the cost comparison may be divided into two subgroups, phakic and pseudophakic or aphakic. In phakic subjects, SB may offer a modest cost saving over PPV, with approximately 10% saved per SB procedure. In pseudophakic or aphakic eyes, PPV seems to be less expensive than SB, about 12.1% saver per PPV. It may be resulted from the failure of the primary RRD repair.

## Conclusions

Rhegmatogenous retinal detachment needs a prompt treatment. Both surgical techniques give good results in visual function (LogMar <1.00). In phakic subdivided group, scleral buckling superior on primary visual outcome in BCVA than PPV. Primary anatomical success was quite the same between all subgroups. The

SB had a lower cost than PPV in phakic group. On the other hand, PPV are cheaper than SB in pseudophakic/aphakic eye. Both surgical techniques were usually performed in Cipto Mangunkusumo hospital. All of the techniques could also be performed under local anesthesia, but it may need a further studies that compare the pain intra and post-operative in both techniques. Hopefully all patients with RRD could undergo the surgery as soon as possible to bring a good retina outcome, anatomically and functionally.

## References

1. Schwartz SG, Flynn HW. Primary retinal detachment: scleral buckle or pars plana vitrectomy? *Current opinion in ophthalmology* 2006;17(3):245-50.
2. Lois N, Wong D. Pseudophakic retinal detachment. *Survey of ophthalmology* 2003;48(5):467-87.
3. Ehrlich R, Niederer RL, Ahmad N, Polkinghorne P. Timing of acute macula-on rhegmatogenous retinal detachment repair. *Retina* 2013;33(1):105-10.
4. Ophthalmology AAo. Retinal Detachment. *BSCS: Retina and Vitreous*. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology, 2011:292-8.
5. Kim JD, Pham HH, Lai MM, Josephson JW, Minarcik JR, Von Fricken M. Effect of symptom duration on outcomes following vitrectomy repair of primary macula-off retinal detachments. *Retina* 2013;33(9):1931-7.
6. Salicone A, Smiddy WE, Venkatraman A, Feuer W. Visual recovery after scleral buckling procedure for retinal detachment. *Ophthalmology* 2006;113(10): 1734-42.
7. Mendrinos E, Dang-Burgener NP, Stangos AN, Sommerhalder J, Pournaras CJ. Primary vitrectomy without scleral buckling for pseudophakic rhegmatogenous retinal detachment. *Am J Ophthalmol* 2008;145(6):1063-70.
8. Mahajan D, Sain S, Azad S, Arora T, Azad R. Comparison of topical anesthesia and peribulbar anesthesia for 23-gauge vitrectomy without sedation. *Retina* 2013;33(7):1400-6.
9. March JH. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence, 2009.
10. Duguid G, Lesnik-Oberstein S. Rhegmatogenous retinal detachment. In *Evidence-based Ophthalmology*. London: BMJ Books, 2004.
11. Sullivan P. Techniques of scleral buckling In:



- Ryan SJ, Schachat AP, Wilkinson CP, *et al*, eds. Retinal 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders. 2013.1669-93.
12. Charteris DG. Proliferative vitreoretinopathy. In: duker MYaJS, editor. Ophthalmology. 6 ed. Philadelphia: elsevier, 2014:665-9.
  13. Garcia-Arumi J, Martinez-Castillo V, Boixadera A, Blasco H, Marticorena J, Zapata MA, *et al*. Rhegmatogenous retinal detachment treatment guidelines. Arch Soc Esp Oftalmol 2013;88(1):11-35.
  14. Sharma YR, Karunanithi S, Azad RV, Vohra R, Pal N, Singh DV, *et al*. Functional and anatomic outcome of scleral buckling versus primary vitrectomy in pseudophakic retinal detachment. Acta Ophthalmol Scand. 2005;83(3):293-7.
  15. Koriyama M, Nishimura T, Matsubara T, Taomoto M, Takahashi K, Matsumura M. Prospective study comparing the effectiveness of scleral buckling to vitreous surgery for rhegmatogenous retinal detachment. Japan J Ophthalmology. 2007;51(5):360-7.
  16. Ahmadieh H, Moradian S, Faghihi H, Parvaresh MM, Ghanbari H, Mehryar M, *et al*. Anatomic and visual outcomes of scleral buckling versus primary vitrectomy in pseudophakic and aphakic retinal detachment: six-month follow-up results of a single operation--report no. 1. Ophthalmology. 2005;112(8):1421-9.
  17. Azad RV, Chanana B, Sharma YR, Vohra R. Primary vitrectomy versus conventional retinal detachment surgery in phakic rhegmatogenous retinal detachment. Acta Ophthalmo Scand. 2007;85(5):540-5.
  18. Heimann H, Bartz-Schmidt KU, Bornfeld N, Weiss C, Hilgers RD, Foerster MH, *et al*. Scleral buckling versus primary vitrectomy in rhegmatogenous retinal detachment: a prospective randomized multicenter clinical study. Ophthalmology. 2007;114(12):2142-54.
  19. Brazitikos PD, Androudi S, Christen WG, Stangos NT. Primary pars plana vitrectomy versus scleral buckle surgery for the treatment of pseudophakic retinal detachment: a randomized clinical trial. Retina 2005;25(8):957-64.
  20. Huang C, Fu T, Zhang T, Wu X, Ji Q, Tan R. Scleral buckling versus vitrectomy for macula-off rhegmatogenous retinal detachment as assessed with spectral-domain optical coherence tomography: a retrospective observational case series. BMC Ophthalmol. 2013;13:12.
  21. Arya AV, Emerson JW, Engelbert M, Hagedorn CL, Adelman RA. Surgical management of pseudophakic retinal detachments: a meta-analysis. Ophthalmology 2006;113(10):1724-33.
  22. Soni C, Hainsworth DP, Almony A. Surgical management of rhegmatogenous retinal detachment: a meta-analysis of randomized controlled trials. Ophthalmology. 2013;120(7):1440-7.
  23. Sun Q, Sun T, Xu Y, Yang XL, Xu X, Wang BS, *et al*. Primary vitrectomy versus scleral buckling for the treatment of rhegmatogenous retinal detachment: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Curr Eye Res. 2012;37(6):492-9.
  24. Seider MI, Naseri A, Stewart JM. Cost comparison of scleral buckle versus vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment repair. Am J Ophthalmol. 2013;156(4):661-6.

