



JURNAL REKONSTRUKSI DAN ESTETIK

Vol. 6 No. 1 Januari - Juni 2021

Deteksi Kadar Transforming Growth Factor (TGF- β) pada Luka Akut
(Pratidina Wulandari, Magda R. Hutagalung, David S. Perdanakusuma)

Pengaruh Allogenic Freeze-dried Platelet-rich Plasma (PRP) dalam Meningkatkan Jumlah Fibroblas dan Neovaskularisasi pada Penyembuhan Luka
(Iswinarno Doso Saputro, Sitti Rizaliyana, Dhitta Aliefia Noverta)

Pengaruh Platelet Rich Fibrin pada Proses Epitelisasi Luka Donor Skin Graft: Studi Meta Analisis
(Lobredia Zarasade, Magda Rosalina Hutagalung, Iswinarno Doso Saputro, Nadia Tamara Putri)

Tatalaksana Manajemen Operatif pada Pasien Sindrom Parry-Romberg di Rumah Sakit Dr. Soetomo Surabaya
(Aldy Mulia Hati Setya, Iswinarno Doso Saputro, Magda Rosalina Hutagalung, Sitti Rizaliyana)

Faktor Resiko dan Karakteristik Infantil Hemangioma di RSUD Dr. Soetomo Tahun 2015 – 2019
(Muhammad Ikhsan, Agus Santoso Budi, Ira Handriani)

Analisis Kejadian Sumbing Bibir dan Langit: Studi Deskriptif Berdasarkan Tinjauan Geografis
(Ulfa Elfiah, Kushariyadi, Septa S. Wahyudi)

Departemen / SMF Bedah Plastik Rekonstruksi dan Estetik
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD Dr. Soetomo Surabaya
2021

JURNAL REKONSTRUKSI DAN ESTETIK	VOL. 6	NO. 1	PAGE 1-42	SURABAYA JAN - JUN 2021	ISSN 2301-7937
------------------------------------	--------	-------	-----------	----------------------------	-------------------

JURNAL REKONSTRUKSI DAN ESTETIK

Vol. 6 No. 1 Januari – Juni 2021

Medical journal, published by SMF/Departemen Bedah Plastik Rekonstruksi dan Estetik
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, publishing original basic medical and clinical
articles presented as research articles and review articles

Editor in Chief

Dr. Iswinarno Doso Saputro, dr., Sp.BP-RE (K)

Board Editor

Prof. Dr. David S Perdanakusuma, dr., Sp.BP-RE (K)

Dr. Ishandono Dachlan, dr., Sp.BP-RE (K)

Muhammad Jailani, dr., Sp.BP-RE (K)

Dr. I Nyoman Putu Riasa, dr., Sp.BP-RE (K)

Dr. Lisa Hasibuan, dr., Sp.BP-RE (K)

Dr. Irena Sakura Rini, dr., M.A.R.S., Sp.BP-RE (K)

Agus Santoso Budi, dr., SpBP-RE (K)

Magda Rosalina Hutagalung, dr., Sp.BP-RE (KKF)

Dr. Lynda Hariani, dr., Sp.BP-RE (K)

Ulfa Elfiah, dr., M.Kes, Sp.BP-RE (K)

Reviewer

Prof. Dr. David S Perdanakusuma, dr., Sp.BP-RE (K)

Prof. Dr. Kuntaman dr., MS., Sp.MK(K)

Dr. Ishandono Dachlan, dr., Sp.BP-RE (K)

Prof. Dr. Wiwik Misaco Yuniarti, drh., M.Kes

Muhammad Jailani, dr., Sp.BP-RE (K)

Ulfa Elfiah, dr., M.Kes, Sp.BP-RE (K)

Atika, S.Si., M.Si

Published by : **SMF/Departemen Bedah Plastik Rekonstruksi dan Estetik
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo**

Address : Jl. Mayjend Prof. Dr. Moestopo No. 6-8, Surabaya
Phone : 6231- 5020091, 5501314
Fax : 6231-5046391
Email : bedahplastiksurabaya@yahoo.com

JURNAL REKONSTRUKSI DAN ESTETIK

Vol. 6 No. 1 Januari – Juni 2021

CONTENTS

- Deteksi Kadar Transforming Growth Factor (TGF- β) pada Luka Akut**
(Pratidina Wulandari, Magda R. Hutagalung, David S. Perdanakusuma) 1 – 3
- Pengaruh *Allogenic Freeze-dried Platelet-rich Plasma* (PRP) dalam Meningkatkan Jumlah Fibroblas dan Neovaskularisasi pada Penyembuhan Luka**
(Iswinarno Doso Saputro, Sitti Rizaliyana, Dhitta Aliefia Noverta) 4 – 13
- Pengaruh *Platelet Rich Fibrin* pada Proses Epitelisasi Luka Donor *Skin Graft*: Studi Meta Analisis**
(Lobredia Zarasade, Magda Rosalina Hutagalung, Iswinarno Doso Saputro, Nadia Tamara Putri) 14 – 19
- Tatalaksana Manajemen Operatif pada Pasien Sindrom Parry-Romberg di Rumah Sakit Dr. Soetomo Surabaya**
(Aldy Mulia Hati Setya, Iswinarno Doso Saputro, Magda Rosalina Hutagalung, Sitti Rizaliyana) 20 – 24
- Faktor Resiko dan Karakteristik Infantil Hemangioma di RSUD Dr. Soetomo Tahun 2015 – 2019**
(Muhammad Ikhsan, Agus Santoso Budi, Ira Handriani) 25 - 33
- Analisis Kejadian Sumbing Bibir dan Langit: Studi Deskriptif Berdasarkan Tinjauan Geografis**
(Ulfa Elfiah, Kusharyadi, Septa S. Wahyudi) 34 – 42

Deteksi Kadar Transforming Growth Factor (Tgf-B) Pada Luka Akut

Pratidina Wulandari^{a*}, Magda R. Hutagalung^a, David S. Perdanakusuma^a

^aDepartment of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery, Faculty of Medicine Universitas Airlangga

*Corresponding author: Pratidina Wulandari - Department of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery, Faculty of Medicine Universitas Airlangga. Email address: wulan_tox@yahoo.com

ARTICLE INFO

ABSTRAK

Keywords:
Penyembuhan luka,
TGF- β , parut

Latar Belakang. TGF- β merupakan *growth factor* yang paling dominan dalam peningkatan sintesis kolagen, memiliki peran utama pada penyembuhan luka dengan menstimulasi fibroblas sehingga menimbulkan penyembuhan dan berperan serta dalam pembentukan parut, baik itu parut normal maupun abnormal seperti parut hipertrofik dan keloid. Penelitian ini bertujuan untuk mengukur kadar TGF- β pada fase penyembuhan luka.

Metode. Penelitian eksperimental ini menggunakan *randomized post test only control group design*. Dua belas luka akut kulit tikus dirandomisasi menjadi dua kelompok, dimana kelompok 1 diambil spesimen pada hari ke-5 dan kelompok 2 pada hari ke-21 dan dilakukan pemeriksaan ELISA untuk mengukur kadar TGF- β .

Hasil. Pengukuran kadar TGF- β pada luka akut kulit tikus didapatkan jumlah yang meningkat secara signifikan dari hari ke-5 (fase inflamasi) ke hari ke-21 (fase proliferasi) dengan nilai $p = 0,003$.

Kesimpulan. Terjadi peningkatan kadar TGF- β pada akhir fase proliferasi atau awal fase *remodelling*. Hal ini menyebabkan peningkatan proliferasi fibroblas untuk mensintesis kolagen yang nantinya dapat menjadi parut hipertrofik dan keloid.

PENDAHULUAN

Luka adalah kerusakan anatomi berupa terputusnya kontinuitas suatu jaringan oleh karena adanya cedera atau pembedahan. Penyembuhan luka adalah suatu proses usaha untuk memperbaiki kerusakan yang terjadi. Salah satu bentuk penyembuhan luka yang dapat mengganggu penampilan secara estetika dan menimbulkan gangguan psikologis pada penderitanya adalah keloid. Secara fisiologis, penyembuhan luka akan mengalami beberapa fase yang saling tumpang tindih, dimana segera setelah terjadinya luka maka tubuh akan merespon dengan sistem hemostasis berupa pelepasan dan pengaktifkan sitokin yang meliputi *Epidermal Growth Factor (EGF)*, *Insulin-like Growth Factor (IGF)*, *Platelet-*

derived Growth Factor (PDGF) dan *Transforming Growth Factor beta (TGF- β)* yang berperan untuk terjadinya kemotaksis neutrofil, makrofag, sel mast, sel endotelial dan fibroblast^{1,2,3}.

Parut hipertrofik dan keloid terjadi akibat adanya ketidakseimbangan sintesis dan degradasi kolagen pada penyembuhan luka. TGF- β memiliki peran utama dengan mempengaruhi respon inflamasi, angiogenesis, pembentukan jaringan granulasi, reepitelialisasi, desposisi matriks ekstraselular, dan *remodeling*, sehingga menimbulkan penyembuhan luka dan juga berperan dalam pembentukan parut. TGF- β merupakan *growth factor* yang paling dominan dalam peningkatan sintesis kolagen pada parut hipertrofik dan keloid. Studi yang dilakukan oleh Bettinger, dkk.

pada tahun 1996, didapatkan bukti bahwa TGF- β dapat meningkatkan sintesis kolagen pada keloid lebih tinggi dibanding dengan kulit normal^{1,3,4,5}.

Modalitas terapi keloid sangat banyak, namun diikuti oleh angka kekambuhannya yang masih tinggi. Meningkatkan usaha dalam penatalaksanaan keloid menyebabkan peningkatan total biaya yang dibutuhkan.

Penelitian ini bertujuan untuk mengukur kadar TGF- β pada luka akut sesuai fase penyembuhan luka. Diharapkan penelitian ini dapat memberikan beberapa keuntungan antara lain menjadi landasan ilmiah dalam mengembangkan terapi keloid.

METODE

Penelitian ini menggunakan rancangan *randomized post test only*. Dua belas ekor tikus jantan *Rattus norvegicus* strain *Wistar* yang berusia tiga bulan dengan berat badan 250-300 gram dikelompokkan menjadi dua kelompok secara random. Dilakukan insisi sepanjang 1 cm sedalam ketebalan kulit pada punggung yang kemudian dijahit kembali dengan benang *non-absorbable*. Luka pada tiap tikus dibersihkan dan ditutup dengan transparant dressing sekali sehari. Spesimen kelompok 1 diambil pada hari kelima dimana masuk dalam fase inflamasi pada penyembuhan luka, sedangkan spesimen kelompok 2 diambil pada hari ke-21 dimana masuk dalam akhir fase proliferasi dan awal fase remodelling pada penyembuhan luka.

Pengambilan spesimen dilakukan dengan eksisi pada bagian tengah bekas luka pada punggung tikus seukuran 5x5 mm sedalam ketebalan kulit dan dikirim ke Departemen Patologi Anatomi untuk dilakukan pemeriksaan ELISA. Hasil penelitian yang telah disajikan dalam tabel dianalisis dengan analisis statistik parametrik. Uji statistik yang dilakukan adalah uji beda menggunakan aplikasi pengolah data statistik.

HASIL

Pada uji t independen, diukur perbandingan kadar TGF- β (Tabel 1) antara kelompok 1 (H-5) dan kelompok 2 (H-21), didapatkan kadar TGF- β pada kelompok 1 secara signifikan lebih rendah daripada kelompok 2 dengan nilai $p = 0,003$.

Tabel 1. Perbandingan kadar TGF- β pada hari ke-5 dan ke-21

	Kelompok Sampel	Rerata	Std. Deviasi	p
Kadar TGF- β (pg/mL)	H-5	44.65	28.37	0,003
	H-21	94.72	14.55	

Dari data tersebut di atas, dapat disimpulkan bahwa kadar TGF- β secara signifikan meningkat pada hari ke-21.

DISKUSI

Pengamatan kadar TGF- β dipilih sebagai parameter penelitian karena dianggap paling bisa menggambarkan mengenai proses penyembuhan luka dan terbentuknya jaringan parut. Pada pengukuran kadar TGF- β didapatkan jumlah yang meningkat dari hari ke-5 ke hari ke-21. Hal ini sesuai dengan hipotesis penelitian ini bahwa terjadi peningkatan kadar TGF- β pada fase penyembuhan luka.

Literatur menyatakan bahwa kadar TGF- β akan segera menurun pada saat fase *remodelling*, dimana hari ke-21 merupakan fase awal dari *remodelling* namun juga merupakan puncak dari fase proliferasi. Peningkatan kadar TGF- β pada hari ke-21 menyebabkan aktivasi proliferasi fibroblas untuk mensintesis kolagen. Hal tersebutlah yang dapat menyebabkan terjadinya penumpukan kolagen yang nantinya sebagai penyebab terjadinya parut hipertrofik dan keloid^{1,4,5}. Hal ini dapat dijadikan sebagai awal dari penelitian berikutnya dalam mencari terapi yang tepat untuk pencegahan terjadinya parut hipertrofik dan keloid.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terjadi peningkatan kadar TGF- β pada luka akut kulit tikus pada akhir fase proliferasi atau awal fase *remodelling*. Dibutuhkan penelitian lanjutan untuk pengembangan terapi maupun pencegahan parut abnormal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Perdanakusuma, D. S. & Noer, M. S., 2006. *Penanganan Parut Hipertrofik dan Keloid*. Surabaya: Airlangga University Press.
2. Marzoeki, D., 1993. *Proses Penyembuhan Luka dalam Ilmu Bedah, Luka dan Perawatannya*. Surabaya: Airlangga University Press.
3. Gurtner, G. C., 2014. Wound Healing, Normal and Abnormal. In: *Grabb and Smith's Plastic Surgery*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkin, pp. 15-22.
4. Oskeritzian, C. A., 2011. Mast Cells and Wound Healing. *Wound Healing Society*, September, 1(1), pp. 23-28.
5. Backdahl, M. S., 1999. The Role of Collagenase in Wound Healing. In: *Collagenases*. Texas: RG Landes Company, pp. 207-220.



Pengaruh *Allogenic Freeze-Dried Platelet-Rich Plasma* (Prp) Dalam Meningkatkan Jumlah Fibroblas dan Neovaskularisasi pada Penyembuhan Luka

Iswinarno Doso Saputro^a, Sitti Rizaliyana^a, Dhitta Aliefia Noverta^{a*}

^aDepartment of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery, Faculty of Medicine Universitas Airlangga

*Corresponding author: Dhitta Aliefia Noverta - Department of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery, Faculty of Medicine Universitas Airlangga. Email address: drdhitta07@yahoo.co.id

ARTICLE INFO

ABSTRAK

Keywords:

Allogenic freeze-dried platelet-rich plasma (PRP), Fibroblas, Neovaskularisasi, *Wound healing*

Pendahuluan. Masalah luka adalah masalah yang sering dihadapi oleh setiap dokter, terutama di bidang Bedah Plastik Rekonstruksi dan Estetik. Banyak penelitian tentang berbagai produk atau faktor yang dapat mempercepat penyembuhan luka, salah satunya adalah *platelet-rich plasma* (PRP). *Allogenic PRP* dapat menjadi alternatif pada kondisi yang tidak memungkinkan diambilnya *autologus PRP*. Teknik *freeze-dried* dilakukan untuk menurunkan reaksi imun pada sediaan *allogenic PRP*. Tujuan dari penelitian ini adalah mengevaluasi efektivitas penggunaan *allogenic freeze-dried platelet-rich plasma* (PRP) terhadap proses penyembuhan luka *full-thickness* pada hewan coba (kelinci).

Metode Penelitian. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan *post test only design, simple randomized*. Variabel terikatnya adalah jumlah fibroblas dan jumlah neovaskularisasi, sedangkan variabel bebas adalah pemberian *Paraffin gauze* dan *Allogenic freeze-dried platelet-rich plasma* (PRP). Lima belas ekor kelinci dirandomisasi ke dalam enam kelompok. Luka *full thickness* dengan kedalaman 2mm dibuat pada punggung setiap kelinci. Luka pada kelompok kontrol diberikan perawatan menggunakan *paraffin gauze* dan diberikan *allogenic freeze-dried PRP* pada kelompok perlakuan, pengamatan dilakukan pada hari ke-3, hari ke-9, dan hari ke-14.

Hasil. Didapatkan perbedaan bermakna rerata jumlah fibroblas antara kelompok kontrol hari ke-3 dengan perlakuan hari ke-3 ($p < 0.05$), kelompok kontrol hari ke-9 dengan perlakuan hari ke-9 ($p < 0.05$), dan kelompok kontrol hari ke-14 dengan perlakuan hari ke-14 ($p < 0.05$). Didapatkan juga perbedaan bermakna rerata jumlah neovaskularisasi antara kelompok kontrol hari ke-3 dengan perlakuan hari ke-3 ($p < 0.05$), kelompok kontrol hari ke-9 dengan perlakuan hari ke-9 ($p < 0.05$), dan kelompok kontrol hari ke-14 dengan perlakuan hari ke-14 ($p < 0.05$).

Kesimpulan. Penggunaan *allogenic freeze-dried platelet-rich plasma* (PRP) terbukti dapat meningkatkan jumlah fibroblas dan jumlah neovaskularisasi pada proses penyembuhan luka *full thickness* di kelinci.

PENDAHULUAN

Masalah luka adalah masalah yang sering dihadapi oleh setiap dokter, baik luka akibat trauma, gangguan sistemik, atau luka yang dibuat oleh dokter

dalam sebuah tindakan pembedahan. Luka didefinisikan sebagai suatu kerusakan integritas dari kulit atau terputusnya kontinuitas suatu jaringan. Proses penyembuhan luka terjadi melalui fase

hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Luka yang tidak sembuh sesuai dengan fase tersebut akan menimbulkan jaringan parut yang tidak baik secara estetik maupun dapat mengganggu fungsi¹. Lebih dari 6 juta masyarakat per tahunnya di Amerika Serikat mengalami luka yang tidak kunjung sembuh dan menghabiskan sekitar 25 milyar USD anggaran biaya kesehatan per tahun pada tahun 2012². Begitu pentingnya permasalahan luka sehingga banyak memunculkan penelitian tentang berbagai produk atau faktor yang dapat mempercepat penyembuhan luka. Perawatan luka modern telah mengalami perkembangan sangat pesat di dunia kesehatan, terutama dalam dua dekade terakhir, karena ditunjang dengan kemajuan teknologi kesehatan serta munculnya berbagai inovasi baru. Salah satu alternatif *modern dressing* yang saat ini paling banyak dikembangkan dan menjanjikan adalah produk *dressing* dengan kandungan *platelet-rich plasma* (PRP).

Platelet memegang peranan penting dalam proses penyembuhan luka dengan melepas mediator inflamasi dan sebagai sumber alami dari faktor pertumbuhan. Dalam proses penyembuhan luka faktor pertumbuhan seperti *platelet-derived growth factor* (PDGF) dan *transforming growth factor beta 1* (TGF- β 1) akan mendorong fibroblas untuk berproliferasi, migrasi, dan meningkatkan pembentukan matriks ekstraseluler, serta merangsang sel-sel untuk membentuk pembuluh darah baru³. *Platelet-rich plasma* (PRP) merupakan plasma yang mengandung *platelet* terkonsentrasi hingga mencapai 140.000 – 400.000/ μ l. Selain mengandung tinggi *platelet*, PRP juga memiliki konsentrasi *growth factor* yang tinggi yang dapat mempercepat penyembuhan luka. *Platelet-rich plasma* (PRP) didapatkan dari isolasi hasil sentrifugasi *whole blood*⁴. Sumber PRP dalam

jumlah besar dan telah terstandarisasi, aman, serta terjangkau, tersedia di unit transfusi darah. *Platelet* yang dihasilkan unit transfusi mempunyai batas usia 3 – 7 hari, lebih dari itu *platelet* tidak dapat digunakan lagi, sehingga setiap tahunnya banyak unit *platelet* yang terbuang. Pada beberapa studi kasus di beberapa rumah sakit persentase *platelet* yang terbuang berkisar antara 2% hingga 38% dari total produksi *platelet* (Novis, et al., 2002). Seharusnya unit *platelet* yang terbuang ini dapat dikelola sebagai sumber *allogenic PRP* untuk terapi regenerasi jaringan⁴.

Saat ini, *platelet* yang dimanfaatkan untuk aplikasi klinis berasal dari pasien itu sendiri (*autologous*). Penggunaan produk *autologous* dapat menghilangkan kekhawatiran terjadinya reaksi *immunologis* dan penularan penyakit. Namun terapi *autologous* tidak dapat dilakukan pada pasien yang mengalami defisiensi atau kelainan fungsi *platelet*. Beberapa pasien juga tidak memiliki keberanian untuk dilakukan pengambilan darah dalam jumlah yang banyak. Oleh karena itu penggunaan *allogenic* (berasal dari individu lain dalam satu spesies) PRP sangat dibutuhkan sebagai alternatif lain terapi faktor pertumbuhan⁴.

Salah satu metode penggunaan *allogenic PRP* yang pernah diteliti di Instalasi Bank Jaringan RSUD Dr. Soetomo adalah dengan teknik *freeze-drying*. Keunggulan dari metode *freeze-drying* adalah sistem pengeringannya tidak menggunakan panas tinggi, sehingga sangat baik digunakan untuk zat-zat yang rentan terhadap panas. Berbagai faktor pertumbuhan yang terdapat dalam *platelet* merupakan molekul protein yang rentan terhadap panas, sehingga penggunaan metode ini dinilai tepat untuk mengolah produk *allogenic platelet-rich plasma* (PRP). Penggunaan metode ini diharapkan selain menurunkan resiko immunologis juga dapat

mempertahankan kandungan faktor pertumbuhan dalam *platelet-rich plasma* (PRP), yang memegang peranan penting dalam proses penyembuhan luka⁴.

Bagi seorang dokter Spesialis Bedah Plastik Rekonstruksi dan Estetik, permasalahan dan penanganan luka ini tentu menjadi hal sangat penting untuk dipelajari. Berdasarkan latar belakang di atas, peneliti ingin mengevaluasi efektivitas penggunaan *allogenic freeze-dried platelet-rich plasma* (PRP) terhadap proses penyembuhan luka pada hewan coba (kelinci).

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan menggunakan rancangan *post test only design, simple randomized*. Variabel terikat dalam penelitian ini adalah jumlah fibroblas dan jumlah neovaskularisasi, sedangkan variabel bebasnya adalah pemberian *Paraffin gauze* dan *Allogenic freeze-dried platelet-rich plasma* (PRP). Hewan coba berupa 15 ekor kelinci New Zealand (*Oritolagus cuniculus*) jantan berusia 9 – 12 bulan dengan berat badan 2.500 – 3.000 gram. Besar sampel dihitung menggunakan rumus Federer, sehingga didapatkan sebanyak 30 luka *full thickness* pada punggung kelinci, yang kemudian dibagi menjadi 6 kelompok sampel, dengan masing-masing kelompok terdiri dari 5 subjek. Kelompok kontrol adalah subjek yang mendapatkan perawatan menggunakan *paraffin gauze* dan diamati pada hari ke-3, hari ke-9, dan hari ke-14. Kemudian kelompok perlakuan adalah subjek yang mendapatkan perawatan menggunakan *allogenic freeze-dried platelet-rich plasma* dan diamati pada hari ke-3, hari ke-9, dan hari ke-14. Penelitian ini dilakukan di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga untuk perlakuan terhadap hewan coba dan di Departemen

Anatomi dan Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya untuk evaluasi dan pengumpulan data histologis pada luka. Waktu penelitian dimulai pada bulan Februari 2018 hingga September 2020. Pengolahan data dengan menggunakan uji beda T dua sampel bebas dan Mann Whitney.

Tahap Persiapan

Tahap persiapan dibagi menjadi 2 bagian yaitu persiapan hewan coba, kemudian persiapan *allogenic freeze-dried platelet-rich plasma*. Pada persiapan hewan coba, terdapat 15 kelinci yang dipersiapkan sebagai hewan coba. Tiap kelinci dipelihara pada kandang yang sama dan ruangan yang sama serta diberi makan dengan jumlah dan jenis yang sama. Hewan coba yang telah dikorbankan akan dihilangkan dengan proses kremasi. Kelinci betina tidak digunakan untuk menghindari pengaruh hormon progesteron dan esterogen terhadap proses penyembuhan luka.

Persiapan *allogenic platelet-rich plasma* (PRP) diperoleh dari sampel darah diambil dari kelinci donor yang khusus dikorbankan untuk diambil darahnya, ditambahkan antikoagulan sodium sitrat 0,15 cc untuk setiap 5 cc *whole blood*, yang dimasukkan dalam tabung steril bervolume 5 cc, kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 4.000 rpm selama 10 menit. Supernatan dibuang dan *platelet-rich plasma* (PRP) yang diperoleh dibekukan dalam *freezer* -83°C selama 12 jam, selanjutnya dimasukkan dalam mesin liofilisasi selama 8 – 12 jam. Proses pengeringan beku dengan alat *freeze dryer* ini berlangsung selama 8 – 12 jam. Proses *freeze-drying* adalah proses pengeringan dengan metode dibekukan kemudian dikeringkan dengan teknik pengeringan sublimasi, sehingga *allogenic* PRP akan terliofilisasi. Pengeringan beku ini dapat meninggalkan kadar air 1%⁴. Sentrifugasi dilakukan untuk memisahkan plasma dan sel-

sel darah. Plasma yang diperoleh disentrifugasi lagi dengan kecepatan 4.000 rpm selama 10 menit untuk mendapatkan plasma yang kaya *platelet* (PRP)⁴.

Prosedur Penelitian

Masing-masing kelinci diberi nomer pada kakinya untuk identifikasi. Kelinci dibius menggunakan Ketamin 50 mg / kg berat badan dan Xylazine 5 mg / kg berat badan intramuskular hingga tertidur. Masing-masing kelinci mendapat profilaktik antibiotik Penicillin procain 100 mg / kg berat badan intramuskuler. Desinfeksi menggunakan Povidon Iodine 10% dan Savlon 1 : 30. Selanjutnya kelinci dicukur bulunya pada bagian punggung. Dibuat luka *full-thickness* dengan ukuran 3 x 3 cm sedalam 2 mm pada punggung kanan dan kiri kelinci menggunakan *scalpel blade* no. 15. Luka *full-thickness* pada punggung kanan kelinci mendapat perawatan luka dengan *paraffin gauze* dan ditutup dengan *transparent dressing* untuk menjaga kondisi tetap *moist* pada luka. Luka *full-thickness* pada punggung kiri kelinci mendapat perawatan luka dengan *allogenic freeze-dried platelet-rich plasma* (PRP) lalu ditutup juga dengan *transparent dressing*. Pada hari ke-3 perawatan, luka *full-thickness* kelinci yang termasuk kelompok kontrol hari ke-3 dan kelompok perlakuan hari ke-3 diambil biopsi kulitnya dan kelinci tersebut akan dikorbankan (sesuai pada tahapan pengumpulan data). Luka *full-thickness* kelinci yang termasuk kelompok kontrol hari ke-9 dan ke-14 serta kelompok perlakuan hari ke-9 dan ke-14 akan mendapat perawatan luka sekaligus eksisi jaringan mati setiap 3 hari sekali dengan menggunakan Savlon 1 : 30 dan NaCl 0,9%. Luka *full-thickness* kontrol pada punggung kanan kelinci dirawat luka dengan *paraffin gauze* dan ditutup dengan *transparent dressing*, sedangkan luka *full-thickness* perlakuan pada punggung kiri

kelinci dirawat luka dengan *allogenic freeze-dried platelet-rich plasma* (PRP) lalu ditutup dengan *transparent dressing*. Pada hari ke-9 perawatan, luka *full-thickness* kelinci yang termasuk kelompok kontrol hari ke-9 dan kelompok perlakuan hari ke-9 diambil biopsi kulitnya dan kelinci tersebut akan dikorbankan. Pada hari ke-14 perawatan, luka *full-thickness* kelinci yang termasuk kelompok kontrol hari ke-14 dan kelompok perlakuan hari ke-14 diambil biopsi kulitnya dan kelinci tersebut akan dikorbankan. Pengorbanan kelinci dilakukan dengan menyuntikkan Phenobarbital 60 – 100 mg/kg berat badan intraperitoneal pada daerah sedikit midlateral antara *processus xyphoideus* dan *tuberculum pubicum*.

Spesimen diambil dari setiap luka dengan cara dieksisi pada bekas luka *full-thickness* di punggung kanan dan kiri kelinci, berukuran masing-masing 4 x 4 cm sedalam fascia. Spesimen disimpan segera dalam larutan formalin 10% untuk fiksasi jaringan dan dikirim untuk pemeriksaan histologi ke Departemen Anatomi dan Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

Pengukuran Variabel

Jumlah fibroblas diperoleh dengan pemeriksaan histopatologi dengan pewarnaan Mallory-azan, dengan ciri ciri berkelompok membentuk suatu garis sejajar dengan sitoplasma berwarna kemerahan, berada di antara sabut kolagen berwarna kebiruan dan kepadatannya. Jumlah fibroblas dihitung secara

Kelompok	Jumlah Fibroblas		
	Hari ke-3	Hari ke-9	Hari ke-14
Kontrol	37,58 ± 2,90	45,60 ± 6,74	49,06 ± 5,84
Perlakuan	45,50 ± 3,78	56,14 ± 4,93	74,08 ± 4,61

manual menggunakan alat bantu mikrometer graticule pada mikroskop cahaya dengan pembesaran 400x.

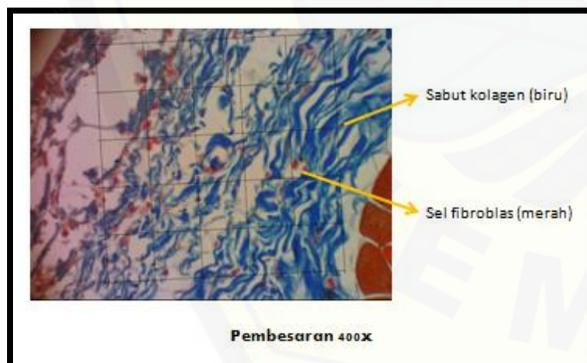
Neovaskularisasi diamati secara histologik dengan pemeriksaan Mallory-azan dengan melihat jumlah lumen pembuluh darah. Jumlah lumen yang berhasil diidentifikasi yaitu berupa gambaran lumen dengan lapisan endotel pada dindingnya dan bisa ditemui adanya sel eritrosit di dalam lumen.

HASIL

Jumlah fibroblas

Variabel jumlah fibroblas didapatkan dari jumlah rerata fibroblas yang diamati pada preparat histologi dengan pewarnaan Mallory-azan yang dilihat pada pembesaran 400x dibawah mikroskop cahaya pada 10 lapang pandang.

Dalam pewarnaan Mallory-azan, fibroblas nampak sebagai sel dengan sitoplasma berwarna kemerahan, dan berada di antara sabut kolagen berwarna kebiruan, sebagai nampak pada Gambar 1.



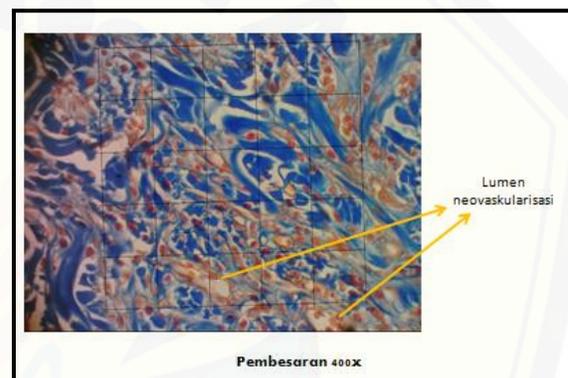
Gambar 1. Gambaran mikroskopik sel fibroblas

Hasil hitung rerata jumlah fibroblas dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Rerata jumlah fibroblas pada kelompok kontrol dan perlakuan hari ke-3, ke-9, dan ke-14.

Jumlah neovaskularisasi

Variabel jumlah neovaskularisasi didapatkan dari jumlah rerata lumen pembuluh darah yang diamati pada preparat histologi dengan pewarnaan Mallory-azan yang dilihat pada pembesaran 400x dibawah mikroskop cahaya pada 10 lapang pandang. Neovaskularisasi tampak sebagai lumen dengan dinding endotel berwarna kemerahan, dan disertai sel darah bergerombol di dalam lumen, seperti nampak di bawah ini pada Gambar 2.



Gambar 2. Gambaran mikroskopik lumen neovaskularisasi

Hasil hitung rerata jumlah neovaskularisasi dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Rerata jumlah neovaskularisasi pada kelompok kontrol dan perlakuan hari ke-3, ke-9, dan ke-14.

Kelompok	Jumlah Neovaskularisasi		
	Hari ke-3	Hari ke-9	Hari ke-14
Kontrol	18,54 ± 1,85	26,30 ± 3,13	32,96 ± 1,72
Perlakuan	27,60 ± 7,70	44,90 ± 3,59	60,96 ± 2,18

Uji Normalitas

Pada uji normalitas dengan Shapiro-Wilk satu sampel, didapatkan sampel rerata jumlah fibroblas ini berdistribusi normal, kecuali pada kelompok kontrol hari ke 3. Analisis kemudian dilanjutkan dengan uji parametrik dan non parametrik. Uji analisis kelompok kontrol hari ke-3 dilanjutkan dengan menggunakan Mann Whitney. Sedangkan pada kelompok lainnya menggunakan uji T dua sampel bebas untuk mengetahui perbedaan yang bermakna pada tiap sampel.

Pada uji normalitas dengan Shapiro-Wilk satu sampel, didapatkan sampel rerata jumlah neovaskularisasi ini berdistribusi normal, sehingga dapat dilanjutkan analisis dengan uji parametrik yaitu dengan uji t 2 sampel bebas.

Uji Hipotesis

Hasil analisis uji beda dapat dilihat pada Tabel 3 dan Tabel 4 di bawah ini.

Tabel 3 Hasil analisis uji beda jumlah fibroblas

Kelompok	Jumlah Fibroblas		Nilai p
	Kontrol	Perlakuan	
Hari ke-3	37,58 ± 2,90	45,50 ± 3,78	0,009
Hari ke-9	45,60 ± 6,74	56,14 ± 4,93	0,023
Hari ke-14	49,06 ± 5,84	74,08 ± 4,61	< 0,001

Dari hasil uji T dua sampel bebas didapatkan perbedaan bermakna jumlah fibroblas antara kelompok kontrol dan perlakuan pada hari ke-3, ke-9, dan ke-14. Kelompok kontrol memiliki rerata jumlah fibroblas dan neovaskularisasi yang lebih rendah dibandingkan kelompok perlakuan.

Tabel 4 Hasil analisis uji beda jumlah neovaskularisasi

Kelompok	Jumlah Neovaskularisasi		Nilai p
	Kontrol	Perlakuan	
Hari ke-3	18,54 ± 1,85	27,60 ± 7,70	0,034
Hari ke-9	26,30 ± 3,13	44,90 ± 3,59	< 0,001
Hari ke-14	32,96 ± 1,72	60,96 ± 2,18	< 0,001

Dari hasil uji T dua sampel bebas didapatkan perbedaan bermakna jumlah neovaskularisasi antara kelompok kontrol dan perlakuan pada hari ke-3, ke-9, dan ke-14. Kelompok kontrol memiliki rerata jumlah fibroblas dan neovaskularisasi yang lebih rendah dibandingkan kelompok perlakuan.

DISKUSI

Platelet rich plasma (PRP) dipilih sebagai agen perlakuan karena pada beberapa uji klinis menunjukkan hasil yang sangat baik pada penyembuhan luka. Pada penelitian ini yang diukur dan dibandingkan adalah berupa pengamatan mikroskopik, yaitu jumlah fibroblas dan neovaskularisasi antara kelompok kontrol dan perlakuan. Pengamatan fibroblas dan neovaskularisasi dipilih sebagai parameter penelitian karena parameter ini dianggap yang paling mudah untuk diolah dan diamati dengan pemeriksaan yang sederhana.

Pada penelitian lain mengenai *platelet rich plasma (PRP)* disebutkan bahwa sel makrofag yang teraktifasi akan menghasilkan lebih dari 30 jenis faktor pertumbuhan (*growth factor*) serta menginduksi faktor inflamasi lebih cepat dari penyembuhan luka normal^{1,6}. Pada beberapa literatur disebutkan bahwa platelet akan menginduksi makrofag sebagai faktor inflamasi awal yang teraktifasi dan akan menginduksi proses kompleks penyembuhan luka (Marx, 2004). Kadar platelet yang 3 – 5 kali lebih besar daripada kadar platelet pada umumnya secara teori akan menginduksi proses inflamasi lebih cepat, sehingga secara tidak langsung proses penyembuhan luka akan terstimulasi lebih cepat daripada penyembuhan luka biasa⁷.

Proses penyembuhan luka diawali oleh fase inflamasi yang dipengaruhi oleh aktifasi platelet, neutrofil dan makrofag yang kadarnya meningkat sampai dengan hari 5 atau 7 hari setelah terjadi luka. Kemudian pada fase proliferasi, faktor ini akan digantikan oleh faktor pertumbuhan sel penyembuhan luka, antara lain pertumbuhan fibroblas dan sel pembuluh darah baru (endotel), sel fibroblas yang baru akan tampak menjelang akhir fase inflamasi dan awal dari fase proliferasi⁸.

Pada penelitian ini dilakukan perhitungan rerata jumlah fibroblas yang

berdistribusi normal (uji Shapiro-Wilk $p > 0.05$) kecuali pada kelompok kontrol hari ke-3. Pada uji Mann Whitney didapatkan bahwa rerata jumlah fibroblas pada kelompok kontrol hari ke 3 dengan kelompok perlakuan hari ke-3, didapatkan perbedaan yang signifikan ($p < 0.05$). Dengan uji T dua sampel bebas rerata jumlah fibroblas pada kelompok kontrol hari ke-9 dengan kelompok perlakuan hari ke-9 juga didapatkan perbedaan yang signifikan ($p < 0.05$). Demikian juga rerata jumlah fibroblas pada kelompok kontrol hari ke-14 dengan kelompok perlakuan hari ke-14 didapatkan perbedaan yang signifikan ($p < 0.05$).

Pada kelompok perlakuan hari ke-3 didapatkan rerata jumlah fibroblas yang mendekati rerata jumlah fibroblas pada kelompok kontrol hari ke-9. Begitu pula dengan kelompok perlakuan hari ke-9 memiliki rerata jumlah fibroblas yang lebih tinggi daripada kelompok kontrol hari ke-14. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan Platelet-rich Plasma (PRP) dapat meningkatkan jumlah fibroblas pada proses penyembuhan luka. Hal tersebut sesuai dengan teori dan penelitian terdahulu, yaitu:

- a. *Platelet rich plasma (PRP)* memiliki konsentrasi tinggi beberapa *growth factor* dan faktor-faktor yang dapat merangsang migrasi fibroblast, di antaranya adalah PDGF, TGF- β , *Epidermal Growth Factor (EGF)*, dan fibronektin. PRP dapat memicu proliferasi fibroblas melalui aktivasi jalur *Extracellular Signal Regulated Kinase (ERK) 1/2*⁹.
- b. Fibroblas sangat menonjol perannya pada fase proliferasi penyembuhan luka. Fibroblas akan mensintesis kolagen. Serat kolagen yang terbentuk menyebabkan adanya kekuatan untuk bertautnya tepi luka. Selama fase ini, granulasi mengisi luka

dan keratinosit bermigrasi untuk menyatukan epitel⁶.

Pada penelitian ini dilakukan perhitungan rerata jumlah neovaskularisasi yang berdistribusi normal (uji Shapiro-Wilk $p > 0.05$). Pada uji T dua sampel bebas, didapatkan bahwa rerata jumlah neovaskularisasi pada kelompok kontrol hari ke-3 dengan kelompok perlakuan hari ke-3, didapatkan perbedaan yang signifikan ($p < 0.05$). Rerata jumlah neovaskularisasi pada kelompok kontrol hari ke-9 dengan kelompok perlakuan hari ke-9 juga didapatkan perbedaan yang signifikan ($p < 0.05$). Demikian rerata jumlah neovaskularisasi pada kelompok kontrol hari ke-14 dengan kelompok perlakuan hari ke-14 juga didapatkan perbedaan yang signifikan ($p < 0.05$).

Pada kelompok perlakuan hari ke-3 didapatkan rerata jumlah neovaskularisasi yang lebih tinggi dari rerata jumlah neovaskularisasi pada kelompok kontrol hari ke-9. Begitu pula dengan kelompok perlakuan hari ke-9 memiliki rerata jumlah neovaskularisasi yang lebih tinggi dari kelompok kontrol hari ke-14. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan Platelet-rich Plasma (PRP) dapat meningkatkan jumlah neovaskularisasi pada proses penyembuhan luka. Hal tersebut sesuai dengan penelitian terdahulu, yaitu:

- a. PRP memiliki konsentrasi tinggi *Vascular Epidermal Growth Factor* (VEGF) yang dapat meregulasi pembentukan pembuluh darah baru dan vaskularisasi dengan menstimulasi proliferasi sel endotel pembuluh darah serta meningkatkan permeabilitas pembuluh darah^{9,10}

- b. PRP dapat menginduksi angiogenesis karena mengandung berbagai macam growth factor antara lain *Stromal Cell Derivat Factor 1 α* (SDF-1 α), Platelet-derived Growth Factor BB (PDGF-BB), *Insulin like Growth Factor-1* (IGF-1), *Vascular Epidermal Growth Factor* (VEGF), dan *Basic Fibroblast Growth Factor* (bFGF)¹¹.
- c. PRP dapat lebih meningkatkan kadar *Vascular Epidermal Growth Factor* (VEGF) dan *Stromal Cell Derivat Factor 1* (SDF1) pada luka *full thickness* di tikus bila dibandingkan dengan perawatan luka menggunakan cairan *saline* pada hari ke 1, 3, dan 7 ($p < 0,001$)²³.

Dengan adanya penelitian ini, membuktikan bahwa secara mikroskopik jumlah fibroblas dan neovaskularisasi pada pemberian *platelet-rich plasma* (PRP) mengalami peningkatan dibandingkan dengan perawatan terstandar, diharapkan dapat menjadi bukti mengenai peran PRP dalam proses penyembuhan luka, dimana *allogenic* PRP yang diberikan mengaktifasi berbagai *growth hormon* seperti PDGF, TGF- β , EGF, dan VEGF yang dapat merangsang migrasi fibroblas dan menginduksi angiogenesis, sehingga peningkatan jumlah fibroblas dan neovaskularisasi yang terjadi akan mendorong percepatan penyembuhan luka.

Penelitian mengenai keamanan penggunaan *allogenic freeze-dried platelet rich plasma (PRP)* telah dilakukan sebelumnya oleh Rachmawati (2015), didapatkan bahwa tidak ditemukan adanya respon inflamasi dan peningkatan level IgM pada subyek yang diberikan *allogenic freeze-dried PRP*. Pada penelitian tersebut membandingkan penggunaan autologus dengan *allogenic PRP* yang diinjeksikan secara intramuskular ke kelinci.

Keterbatasan penelitian ini adalah peneliti hanya mengamati variabel yang dilihat secara histologi saja, sedangkan untuk melihat efektifitas pemberian *allogenic freeze-dried platelet rich plasma (PRP)* dapat juga ditambahkan pengamatan secara imunohistokimia, yang dapat mendeteksi keberadaan dan lokasi protein spesifik untuk melihat ekspresi *growth hormon* yang mempercepat penyembuhan luka pada subjek yang diberikan *allogenic freeze-dried PRP*. Pemeriksaan imunohistokimia ini memerlukan reagen dengan harga yang mahal

KESIMPULAN

Penggunaan *allogenic freeze-dried platelet-rich plasma (PRP)* terbukti dapat meningkatkan jumlah fibroblas pada luka *full thicknes*. Penggunaan *allogenic freeze-dried platelet-rich plasma (PRP)* terbukti dapat meningkatkan jumlah neovaskularisasi pada luka *full thickness*. Pada penelitian yang akan datang diharapkan untuk menggali lebih dalam pengaruh *allogenic freeze-dried platelet-rich plasma (PRP)* dalam penyembuhan luka dapat dilanjutkan pada manusia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Perdanakusuma, D.S., 2006. *Struktur Kulit Skin Grafting*. Surabaya: Airlangga University Press, pp.
2. Baquerizo Nole, K.L., Yim, E., Van Driessche, F., Davidson, J.M., Martins-Green, M., Sen, C. K., Tomic-Canic, M., & Kirsner, R.S., 2014. Wound research funding from alternative sources of federal funds in 2012. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*, 22(3): pp. 295–300. doi: 10.1111/wrr.12175.
3. Harrison, P., & Keeling, D., 2007. Clinical tests of platelet function. In: Michelson, A.D., ed., *Platelets*, 2nd ed., Philadelphia: Elsevier, pp. 445 – 466.
4. Rachmawati, T., 2015. *Efek penggunaan allogenic freeze dried platelet rich plasma terhadap respon imunologis kelinci*. Tesis. Universitas Airlangga.
5. Novis, D.A., Renner, S., Friedberg, R.C., Walsh, M.K., & Saladino, A.J., 2002. Quality indicators of fresh frozen plasma and platelet utilization. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 126(5): pp. 527 – 532. doi:10.1043/00039985(2002)126<0527:Q IOFFP>2.0.CO;2.
6. Gurtner, G.C., & Wong, V.W., 2014. Wound healing: Normal and abnormal. In: Thorne, C.H., Chung, K.C., Gosain, A.K., Gurtner, G.C., Mehrara, B.J., ed., *Grabb and Smith's Plastic Surgery*, 7th ed., Philadelphia: Lippincott-William and Wilkins, pp. 13 – 19.
7. Marx, R.E., 2004. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 62(4): pp. 489 – 496. doi: 10.1016/j.joms.2003.12.003.
8. Lima, C.C., Pereira, A.P.C., Silva, J.R.F., Oliveira, L.S., Resck, M.C.C., Grechi, C.O., Bernardes, M.T.C.P., Olimpio, F.M.P., Santos, A.M.M., Incerpi, E.K., & Garcia, J.A.D., 2009. Ascorbic acid for the healing of skin wounds in rats. *Brazillian Journal of Biology*, 69(4): pp. 1195 – 201. doi: 10.1590/s1519.69842009000500026.
9. Hara, T., Kakudo, N., Morimoto, N., Ogawa, T., Lai, F., & Kusumoto, K., 2016. Platelet-rich plasma stimulates human dermal

- fibroblast proliferation via a ras-dependent extracellular signal-regulated kinase 1/2 pathway. *Journal of Artificial Organs*, 19(4): pp. 372 – 377. doi: 10.1007/s10047-016-0913-x.
10. Kurita J, Miyamoto M, Ishii Y, Aoyama J, Takagi G, Naito Z, Tabata Y, Ochi M, Shimizu K., 2011. Enhanced vascularization by controlled release of platelet-rich plasma impregnated in biodegradable gelatin hydrogel. *Ann Thorac Surg*. Sep;92(3): pp. 837 – 44; discussion 844. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.04.084.
 11. Chandra Bir, S., Esaki, J., Marui, A., Yamahara, K., Tsubota, H., Ikeda, T., & Sakata, R., 2008. Angiogenic properties of sustained release platelet-rich plasma: characterization in-vitro and in the ischemic hind limb of the mouse. *Journal of Vascular Surgery*, 50(4): pp. 870 – 879.e2. doi: 10.1016/j.jvs.2009.06.016.
 12. Boyan, B.D., Weesner, T.C., Lohmann, C.H., Andreacchio, D., Carnes, D.L., Dean, D.D., Cochran D.L., & Schwartz, A., 2000. Porcine metal enamel matrix derivative enhances bone formation induced by demineralized freeze dried bone allograft in vivo. *Journal of Periodontology*, 71(8): pp. 1278 – 1286. doi: 10.1092/jop.2000.71.8.1278.
 13. Canalis, E., 1992. *Clinical review 35: growth factors and their potential clinical value. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 75(1): pp. 1 – 4. doi: 10.1210/jcem.75.1.1618994.
 14. Ernesto, C., 1992. Clinical Review 35: Growth Factors and their Potential Clinical Value. *J. Clin Endocrinology Metabol.* 75:1-4.
 15. Hardjono, T., 2011. *Buku Ajar Histologi*. Yogyakarta: Universitas Negeri Yogyakarta.
 16. Harmon, K., Hanson, R., Bowen, J., Greenber, S., Magaziner, E., Vandenbosch, J., Harshfield, D., Shiple, B., & Audley, D., 2012. *Guidelines for the use of platelet-rich plasma*. Las Vegas: The International Cellular Medical Society.
 17. Heo, S.Y., Lee, H.D., Lee, K.C., Kim, M.S., Na, C.S., & Kim, N.S., 2009. Biomechanical assesment of freeze dried allograft cortical bone plate graft in canine bone defect models. *Veterinarni Medicina*, 54(4): pp. 183 – 190.
 18. Kiernan, J.A., 2008. *Histological and Histochemical Methods: Theory and Practices*, 4th ed., Bloxham, UK: Scion.
 19. Rivera, A.E., & Spencer, J.M., 2007. Clinical aspects of full-thickness wound healing. *Clinics in Dermatology*, 25(1): pp. 39 – 48. doi: 10.1016/j.clindermatol.2006.10.001.
 20. Saputro, I.D, 2014. *Dasar-dasar Biomolekuler Penyembuhan Luka*. Surabaya: Global Persada Press.
 21. Sarabahi, S., 2010. Anatomy of the skin. In: Sarabahi, S., ed., *Principles and Practice of Burn Care*, New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd.
 22. Seller 3rd, J.G., & Johnson, J., 2000. Iliac crest autogenous bone grafting: donor site complications. *Journal of the Southern Orthopaedics Association*, 9(2): pp. 91 – 97.
 23. Hersant, B., Sid-Ahmed, M., Braud, L., Jourdan, M., Baba-Amer, Y., Meningaud, J., Rodriguez, A., 2019. Platelet-Rich Plasma Improves the Wound Healing Potential of Mesenchymal Stem Cells through Paracrine and Metabolism Alterations. *Stem Cells International*, vol.2019, Article ID 1234263, 14 pages



Pengaruh Platelet Rich Fibrin Pada Proses Epitelisasi Luka Donor Skin Graft: Studi Meta Analisis

Lobredia Zarasade^a, Magda Rosalina Hutagalung^a, Iswinarno Doso Saputro^a, Nadia Tamara Putri^{a*}

^aDepartment of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery, Faculty of Medicine Universitas Airlangga

*Corresponding author: Nadia Tamara Putri - Department of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery, Faculty of Medicine Universitas Airlangga. Email address: nadiatamaraputri@gmail.com

INFO ARTIKEL

ABSTRAK

Keywords:

Donor *skin graft*, epitelisasi, *platelet-rich fibrin* (PRF)

Pendahuluan. Kehilangan kulit yang terlalu luas perlu jaringan penutup untuk mengatasinya, salah satu pilihan untuk menutup luka tersebut dengan melakukan tindakan *skin grafting*. Berdasarkan data IRJ Bedah Plastik Rekonstruksi dan Estetik RSUD Dr. Soetomo dalam 1 tahun (2017-2018) didapatkan pada 26 dari 50 kasus donor *skin graft* mengalami penyembuhan yang lebih dari waktu penyembuhan normal. Metode penyembuhan luka telah mengalami perkembangan beberapa tahun terakhir, salah satunya mulai dikenal peran *platelet-rich fibrin* (PRF).

Metode. Penelitian ini merupakan penelitian dengan desain meta-analisis yang bersifat kuantitatif. Sumber data dari penelitian ini melalui penelusuran literatur di pencarian elektronik dengan menggunakan keyword pencarian literature. Database yang digunakan adalah Medline dan Pubmed antara tahun 2005-2020.

Hasil. Seleksi literatur didapatkan 5 studi, dengan 3 studi subjek menggunakan donor *split thickness skin graft* dan 2 studi menggunakan donor *free gingival graft*. Dalam 3 studi menyebutkan pemberian *platelet-rich fibrin* (PRF) dapat mempercepat waktu penyembuhan dan epitelisasi. Hasil meta analisis menunjukkan tidak ada perbedaan antara kelompok pemberian *platelet-rich fibrin* (PRF) dan kelompok kontrol dalam proses epitelisasi pada donor *skin graft* (*summary effect* 1.30, 95% CI -0.42 – 3.02).

Kesimpulan. Bukti - bukti preklinik berdasarkan studi meta-analisis ini menunjukkan bahwa tidak ada pengaruh signifikan terhadap pemberian *platelet-rich fibrin* (PRF) pada donor *skin graft* dalam kecepatan epitelisasi

PENDAHULUAN

Dalam menangani suatu luka akibat trauma atau penyakit, diharapkan dapat mengembalikan integritas anatomi maupun fungsi. Pada kenyataannya tidak semua luka dapat ditutup primer, ada karena kehilangan kulitnya terlalu luas sehingga perlu jaringan penutup untuk

mengatasinya. Salah satu pilihan untuk menutup luka tersebut dengan melakukan tindakan *skin grafting*.

Penyembuhan luka pada donor *skin graft* umumnya terjadi dalam 14 hari. Tetapi berdasarkan data IRJ Bedah Plastik Rekonstruksi dan Estetik RSUD Dr. Soetomo dalam 1 tahun (2017-2018) didapatkan pada 26 dari 50 kasus donor *skin graft* mengalami

penyembuhan yang lebih dari waktu penyembuhan normal. Pada perawatan donor *skin graft* umumnya balutan akan dipertahankan hingga 14 hari dan dibuka hingga balutan dapat terpisah/ terlepas spontan dimana karena telah terjadi epitelisasi.

Metode penyembuhan luka telah mengalami perkembangan beberapa tahun terakhir, salah satunya mulai dikenal peran *platelet-rich plasma* (PRP). Platelet pertama kali diperkenalkan pada tahun 2002 oleh Bhanot dan Alex, melaporkan kegunaan platelet autolog yang memberikan efek *growth factor* yang positif pada 14 pasien dengan *soft tissue loss* akibat trauma dan luka kronis, dilaporkan terdapat peningkatan waktu penyembuhan, menurunkan resiko infeksi, dan memperpendek waktu perawatan di rumah sakit.^{1,2}

Salah satu konsentrat platelet selain PRP yang saat ini mulai banyak dipertimbangkan dalam teknik rekayasa jaringan adalah *platelet-rich fibrin* (PRF). *Platelet-rich fibrin* (PRF) merupakan generasi kedua dari PRP dimana dalam proses pembuatannya lebih mudah dibandingkan PRP. *Platelet-rich fibrin* (PRF) diperoleh dengan cara yang lebih sederhana, cenderung lebih cepat, dan tanpa membutuhkan bahan aditif berupa antikoagulan.^{1,2}

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian dengan desain meta-analisis yang bersifat kuantitatif dengan menggunakan pendekatan sistematis dan teknik statis untuk mengidentifikasi, menilai, dan menggabungkan hasil dari penelitian yang relevan pada pengaruh pemberian *platelet-rich fibrin* (PRF) terhadap kecepatan epitelisasi dalam penyembuhan donor *skin graft*.

Penelitian dilakukan pada bulan Oktober 2020. Sumber data penelitian ini didapatkan melalui penelusuran literatur di internet melalui database PubMed dan Medline. Pencarian literatur dibatasi yaitu hanya penelitian yang dilakukan dalam rentang tahun 2005 – 2020. Pencarian

elektronik dilakukan dengan menggunakan pencarian dengan kata kunci terkait dengan *platelet-rich fibrin*, kata kunci *epithelization wound healing donor skin graft*.

Studi yang diikutsertakan dalam meta analisis akan diseleksi dahulu berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang jelas. Kriteria inklusi yaitu: (1) Penelitian yang menilai dampak pemberian *platelet-rich fibrin* (PRF) terhadap kecepatan epitelisasi pada donor *skin graft*; (2) Penelitian yang memiliki parameter penilaian kecepatan epitelisasi dalam penyembuhan donor *skin graft* berdasarkan klinis atau histologi; (3) Penelitian yang memiliki cukup data untuk dianalisis (memiliki nilai *mean* dan *standart deviation* (SD)); (4) Penelitian berbentuk *full text*; (5) Penelitian berbahasa Inggris dan berbahasa Indonesia; (6) Penelitian yang didapatkan dari database Pubmed dan Medline rentang tahun 2005-2020. Kriteria eksklusi: (1) Penelitian yang memiliki definisi operasional yang berbeda; (2) Penelitian anonim; (3) Penelitian yang terduplikasi atau penelitian yang sudah diterbitkan sebelumnya.

Informasi yang didapatkan dari setiap penelitian bisa didapatkan informasi berupa data mentah berupa pajanan dan *outcome*. Data tersebut diubah kedalam format tabel yang seragam seperti, *first author*, tahun publikasi, lokasi, desain, pajanan, definisi dari pajanan dan *outcome* dari masing-masing penelitian. Analisis statistik menggunakan meta analisis dengan bantuan *software Stata 16*. Heterogenitas (I^2) digunakan untuk menentukan diskrepansi pada efek tiap pembedahan. Teknik yang digunakan untuk mengidentifikasi keberadaan bias publikasi pada penelitian ini adalah dengan menggunakan *funnel plot* dan teknik *trim and fill Funnel plot* digunakan untuk melihat sebaran artikel yang digabungkan dalam meta-analisis.

HASIL DAN DISKUSI

Pencarian literatur dilakukan secara komperhensif sesuai dengan metode *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Pada proses

pencarian primer literatur yang dilakukan *database* didapatkan pada 30 artikel pada *database* Pubmed dan 25 jurnal pada *database* Medline. Hasil evaluasi terhadap duplikasi artikel berdasarkan judul menunjukkan 30 artikel dengan judul yang serupa dan selanjutnya dieksklusikan dari studi ini.

Evaluasi selanjutnya dilakukan dengan menelaah judul masing-masing literatur yang telah dicari berdasarkan kata kunci yang telah disepakati sebelumnya. Selanjutnya dilakukan evaluasi terhadap literatur berdasarkan abstrak dan *quality assessment* sehingga didapatkan hasil akhir 5 literatur yang selanjutnya akan dianalisa pada penelitian ini.

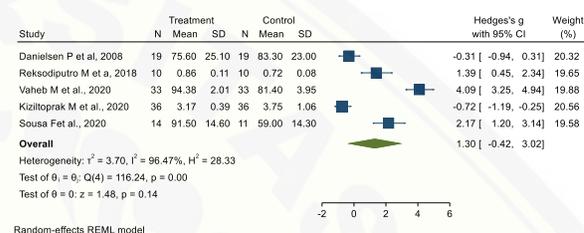
Karakteristik pada penelitian yang dianalisa dalam penelitian meta analisis ini dijabarkan pada tabel 1. Pada penelitian ini keseluruhan literatur yang dilakukan analisa menggunakan PRF sebagai salah satu komponen eksperimen penelitian pada masing-masing studi. Berdasarkan penelitian yang digunakan yaitu pada 3 penelitian dengan *donor wound* dari *split thickness skin graft* (STSG) dan 2 penelitian dengan *donor wound* dari *free gingival graft* (FGG). Luas luka yang digunakan untuk aplikasi dari PRF yaitu antara 9-20 cm², hanya pada 1 penelitian luas luka lebih lebar. Secara umum persiapan penelitian yang dilakukan meliputi persiapan produksi dari PRF dan persiapan subjek berupa donor wound dari STSG pada kulit dan FGG pada mukosa gingiva dengan berbagai ukuran dan lokasi.

Tabel 1 Ringkasan Studi

Penulis	Jenis Intervensi	Subjek Penelitian	Luas Luka (cm ²)	Intervensi	Kontrol
(Danie Isen, et al., 2008)	PRF	Split thickness skin graft donor wound	57,3	Aplikasi	Aplikasi Petrolatum fabric dressin
(Reksodiputro, et al., 2018)	PRF	Split thickness skin graft donor wound	9	Injeksi	Aplikasi kasa paraffin
(Vahebi, et al., 2020)	PRF	Split thickness skin graft donor wound	20	Aplikasi	Aplikasi kasa vaselin petrolatum
(Kiziloprak)	PRF	Free gingival	9	Aplikasi	Aplikasi moist

& Uslu, 2020)		graft donor wound			sterile tamponade
(Soussa, et al., 2020)	PRF	Free gingival graft donor wound	12	Aplikasi	Aplikasi lyophilized hyfrolized collagen sponge

Jumlah artikel yang digabungkan untuk menganalisis hubungan pengaruh *Platelet Rich Fibrin* dengan kecepatan epitelisasi pada *skin graft* adalah sebanyak 5 artikel. Berikut ini adalah gambar hasil analisis gabungan tersebut.



Gambar 1. Forest plot hubungan pengaruh *platelet rich fibrin* dengan kecepatan epitelisasi pada *skin graft*

Berdasarkan data diatas, menunjukkan hasil analisis data dari 5 artikel mengenai hubungan pengaruh PRF dengan kecepatan epitelisasi pada *skin graft* dan dianalisis menggunakan *software* Stata. Hasil menunjukkan bahwa variasi penelitian adalah heterogen, dengan nilai variasi antar penelitian/ heterogenitas (I^2) yaitu 96,47% dimana nilai tersebut diatas 75%. Maka didapatkan heterogenitas tinggi dan model yang digunakan adalah metode *random effect*..

Berdasarkan *Forest plot* , didapatkan nilai *summary effect* sebesar 1,30 dengan CI (*Confidence Interval*) -0,42 sampai 3,02. Karena nilai tersebut melewati angka 0, maka dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan antara 2 kelompok perlakuan dan kontrol.

Split-thickness skin graft (STSG) banyak digunakan untuk penyembuhan luka akibat trauma, luka bakar, dan luka kronis, dan itu juga salah satu metode paling umum dalam operasi bedah plastik untuk memperbaiki kulit yang rusak. *Split-thickness skin graft* (STSG) memperbaiki epidermis dan dermis

superfisial. Tempat donor bisa menjadi bekas luka sekunder yang sering menyakitkan, yang mungkin membutuhkan waktu lebih lama pulih dari transplantasi dan dapat meningkatkan risiko infeksi dan jaringan parut.²

Komorbiditas, termasuk penuaan, malnutrisi, tidak aktif, merokok, diabetes, dan vaskular penyakit, dapat menyebabkan gangguan penyembuhan luka donor (Vaheb, *et al.*, 2020). Pada penelitian Reksodiputro, *et al.*, (2018), Vaheb, *et al.*, (2020), dan Danielsen, *et al.*, (2008) menggunakan donor *split thickness skin graft* pada manusia sebagai subjek penelitian mereka.

Sedangkan pada Kiziltoprak, *et al.*, (2020) dan Sousa, *et al.*, (2020) pada subjek penelitian menggunakan free gingival (FGG) sebagai subjek penelitian mereka. FGG merupakan prosedur yang sering digunakan untuk meningkatkan perluasan gingiva, karena hasil pembedahannya mudah ditebak dan sederhana teknik dan aplikasi di area operasi yang luas. Wilayah palatal adalah lokasi donor yang paling disukai dalam hal keunggulan anatomi, ketebalan jaringan yang ideal, dan lebar pelepasan jaringan keratin. Luka sekunder di lokasi donor setelah FGG sembuh dalam 2 – 4 minggu dan dapat menyebabkan banyak masalah yang mempengaruhi kenyamanan pasien. Produk berbeda seperti agen hemostatik, perawatan laser dosis rendah, produk herbal, minyak terozonisasi, agen antibakteri dan antiseptik, bahan bioaktif, dan konsentrat trombosit telah diuji mempercepat penyembuhan luka dan mencegah masalah ini. Saat ini sedang berlangsung studi mengenai penentuan produk dan metode yang memberikan kenyamanan pasien saat post operasi dan penyembuhan luka yang optimal dari produk tersebut, yang efeknya pada penyembuhan luka telah diketahui. Penyembuhan daerah donor palatal terjadi dengan proliferasi fibroblas, sintesis kolagen, angiogenesis, dan kontraksi luka. Revaskularisasi, kekebalan, dan proliferasi sel epitel sangat penting untuk penyembuhan luka yang optimal.³

Metode penyembuhan luka telah mengalami perkembangan beberapa tahun

terakhir, salah satunya mulai dikenal peran *platelet-rich plasma* (PRP). Platelet pertama kali diperkenalkan pada tahun 2002 oleh Bhanot dan Alex, melaporkan kegunaan platelet autolog yang memberikan efek *growth factor* yang positif pada 14 pasien dengan *soft tissue loss* akibat trauma dan luka kronis, dilaporkan terdapat peningkatan waktu penyembuhan, menurunkan risiko infeksi, dan memperpendek waktu perawatan di rumah sakit. Platelet banyak mengandung *growth factor*, yang secara lokal menstimulasi sel – sel progenitor dan meningkatkan penyembuhan luka dengan mekanisme autokrin dan mesokrin.⁷

Platelet-rich fibrin (PRF) adalah generasi kedua dari kondensasi trombosit, pertama kali diperkenalkan oleh Choukroun di 2001. *Platelet-rich fibrin* (PRF) tidak membutuhkan larutan antikoagulan yang berbeda dengan *platelet-rich plasma* (PRP). Selain itu manfaat PRF dibandingkan PRP termasuk polimerisasi lambat dan peningkatan PRF yang lebih baik, hemat biaya, dan mudah dalam preparasi. Dibandingkan dengan PRP, PRF tidak hanya menunjukkan kemampuan untuk melepaskan konsentrasi yang lebih tinggi dari *growth factor*, yang menghasilkan lebih banyak migrasi fibroblast, tetapi juga menunjukkan ekspresi *growth factor* yang diturunkan platelet, transformasi *growth factor*- β , dan kolagen 1.^{1.6}

Platelet dan sitokin memainkan peran penting dalam mekanisme efek dari PRF. Konsentrat platelet adalah darah komponen dengan konsentrasi trombosit kira-kira 4 kali lipat lebih tinggi dari darah fisiologis utuh dan juga mengandung konsentrasi tinggi dari sitokin. Sitokin *growth factor* juga meningkatkan penyembuhan luka melalui proses fisiologisnya. *Platelet-rich fibrin* (PRF) dapat diimplementasikan untuk situasi berikut: penyembuhan luka, regenerasi tulang, stabilisasi *graft*, penyegelan luka, dan hemostasis, selain itu PRF dapat berperan sebagai membran. Dalam berbagai penelitian, efek PRF pada penyembuhan jaringan, luka diabetik, pembentukan jaringan tulang, *palatal graft harvesting*, luka gingiva, bahkan

luka kronis telah diteliti. Sejauh ini, meskipun beberapa penelitian telah mengidentifikasi efek positif dari PRF dalam pengobatan luka donor, hanya penelitian yang dilakukan oleh Danielsen *et al* telah melaporkan tidak ada efek PRF pada donor luka (Vaheb, *et al.*, 2020). Adapun platelet mengandung EGF, PDGF, dan *insulin-like growth factor-1* ditambah beberapa factor penyembuhan luka lainnya. Ada sistem komersial yang menghasilkan konsentrat trombosit autologus dimaksudkan untuk mempromosikan penyembuhan luka. *Autologous platelet-rich fibrin* adalah konsentrat platelet (>1.000.000 platelet / μ l) dalam biomatriks fibrin autologus yang melindungi faktor turunan platelet endogen dari degradasi proteolitik.²

Pada hasil penelitian Reksodiputro, *et al.*, (2018) didapatkan bahwa pemberian *platelet rich fibrin* (PRF) pada daerah donor, pada pasien yang melakukan *skin graft* dapat mempercepat waktu penyembuhan luka dan epitelisasi yang diperlihatkan secara klinis dan *outcome* statistik yang signifikan. Selain itu dalam penelitian ini juga disebutkan bahwa pemberian PRF pada *skin graft* ini meningkatkan pembentukan kolagen tipe 1. Hal ini juga didapatkan pada penelitian Vaheb, *et al.*, (2020) dimana pada kelompok PRF didapatkan secara signifikan kecepatan penyembuhan luka (epitelisasi, granulasi, pigmentasi, dan vaskularisasi) yang lebih baik dari kontrol (pada hari ke 8 dan 15). Pada hasil penelitian Sousa, *et al.*, (2020) dimana dalam studi melakukan penelitian penyembuhan donor *free gingival graft* (GGF) dengan aplikasi PRF dimana didapatkan hasil setelah 30 hari observasi, yaitu pada hari ke-14 adanya peningkatan secara signifikan dari epitelisasi.

Hal - hal diatas yang disampaikan bertentangan dengan penelitian Danielsen, *et al.*, (2008) dimana *platelet-rich fibrin* (PRF) secara signifikan tidak mempengaruhi kecepatan dari epitelisasi pada donor *split thickness skin graft*. Mekanisme yang mendasari kurangnya pengaruh *growth factor* yang signifikan akibat PRF. Level *growth factor* yang optimal tidak diketahui, meskipun ada disebutkan dalam suatu studi tentang perubahan level endogen *growth factor*

menunjukkan peningkatan level faktor *platelet-derived* pada pasca operasi hari pertama. Menariknya, konsentrasi *growth factor* yang tinggi dapat menghambat epitelisasi. Salah satu penjelasan lain yang mungkin adalah penambahan PRF pada awal pasca operasi mengakibatkan tingkat *growth factor* tertentu terlalu tinggi (Danielsen, *et al.*, 2008). Kemungkinan ini juga diperkirakan terjadi pada penelitian Kiziltoprak, *et al.*, (2020) dimana adanya perbedaan konten dan densitas dari struktur fibrin pada setiap konsentrat.

KESIMPULAN

Pada penelitian meta analisis ini, analisis dengan perhitungan statistik didapatkan tidak ada perbedaan signifikan pada kelompok PRF maupun kelompok kontrol. Hal ini dimungkinkan terjadi karena jumlah N sampel yang tidak banyak (jurnal penelitian), jumlah n per penelitian ada yang bervariasi, dan karena *mean* masing - masing penelitian bervariasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ghanaati, S., Booms, P., Orlowska, A., Kubesch, A., Lorenz, J., Rutkowski, J., Landes, C., Sader, R., Kirkpatrick, CJ., Choukroun, J., 2014. Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. *Journal Oral Implantology*, 40(6): pp.679-689
2. Danielsen, P., Jorgensen, B., Karlsmark, T., & Jorgensen, L.N., 2006. Effects of locally applied autologous platelet-rich fibrin versus no intervention on epithelialization of donor sites and meshed split-thickness skin autograft: a randomized clinical trial. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 122(5): pp. 1431 - 1440. doi: 10.1097/PRS.0b013e318188202c.
3. Kiziltoprak, M., & Uslu, M.O., 2020. Comparison of the effects of injectable platelet-rich fibrin and autologous fibrin glue applications on palatal wound healing: a randomized controlled clinical

- trial. *Clinical Oral Investigations*. doi: 10.1007/s00784-020-03320-6.
4. Reksodiputro, M.H., Harba'i, H.M., Koento, T., & Harahap, A.R., 2018. Platelet-rich fibrin enhances wound epithelialization in the skin graft donor site. *Journal of Physics: Conference Series*, 1073(3).
 5. Sousa, F., Machado, V., Botelho, J., Proenca, L., Mendes, J.J., & Alves, R., 2020. Effect of A-PRF application on palatal wound healing after free gingival graft harvesting: a prospective randomized study. *European Journal of Dentistry*, 14(1): pp. 63 – 69. doi: 10.1055/2-0040-1702259.
 6. Vaheb, M., Karrabi, M., Khajeh, M., Asadi, A., Shahrestanaki, E., & Sahebkar, M., 2020. Evaluation of the effect of platelet-rich fibrin on wound healing at split-thickness skin graft donor sites: a randomized, placebo-controlled, triple-blind study. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. doi: 10.1177/1534734619900432.
 7. Harrison, P., & Keeling, D., 2007. Clinical tests of platelet function. In: A.D. Michelson, ed., *Platelets*, 2nd ed., Boston: Elsevier, pp. 445 – 466.

Tatalaksana Manajemen Operatif Pada Pasien Sindrom Parry-Romberg di Rumah Sakit Dr. Soetomo Surabaya

Aldy Mulia Hati Setya^{a*}, Iswinarno Doso Saputro^a, Magda R. Hutagalunga^a, Sitti Rizaliyana^a

^aDepartment of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery, Faculty of Medicine Universitas Airlangga

*Corresponding author: Aldy Mulia Hati Setya - Department of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery, Faculty of Medicine Universitas Airlangga. Email address: aldy.deffender@gmail.com

ARTICLE INFO

Kata Kunci:
Sindrom Parry-Romberg, Free flap

ABSTRAK

Sindrom Romberg yang juga memiliki sinonim dengan Sindrom Parry-Romberg (juga dikenal sebagai atrofi hemifasial progresif) adalah penyakit langka yang ditandai oleh penyusutan yang progresif serta degenerasi jaringan di bawah kulit, biasanya penyakit ini terjadi pada satu sisi wajah (atrofi hemifasial) tetapi kadang-kadang meluas ke bagian lain dari tubuh. Sebuah mekanisme autoimun dicurigai menjadi salah satu penyebab dari penyakit ini, dan sindrom ini diduga merupakan varian dari skleroderma lokal, untuk penyebab pasti patogenesis dari penyakit yang didapat ini hingga saat ini masih belum dapat ditentukan.

PENDAHULUAN

Sindrom Romberg merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan atrofi atau penurunan progresif yang lambat pada jaringan kulit wajah serta degenerasi jaringan di bawah kulit separuh dari wajah, jaringan lemak subkutan, otot, jaringan ikat dan tulang (atrofi hemifasial), yang umumnya terjadi pada sisi kiri wajah. Sindrom Romberg ini lebih sering terjadi pada wanita dibandingkan pada pria. Sindrom Romberg juga sering disebut Hemiatrofi wajah progresif atau rogresif spasme atrofi. Pada beberapa kasus, atrofi juga dapat mempengaruhi anggota tubuh lainnya, biasanya pada sisi yang sama dengan atrofi wajah. Tingkat keparahan dan spesifik gejala sindrom Romberg sangat bervariasi dari satu orang ke orang lain. Selain penyakit jaringan ikat, kondisi ini juga disertai dengan adanya gangguan pada saraf wajah, mata dan mulut.

LAPORAN KASUS

Dilaporkan seorang pasien perempuan, berusia 23 tahun yang mengeluhkan bentuk wajah yang tidak simetris antara sisi wajah kanan dengan sisi wajah kiri sejak 8 tahun yang lalu (dapat dilihat dari gambar 1A). Sisi kanan dari wajah pasien makin mengecil dengan tulang wajah yang terlihat semakin menonjol. Tetapi selama 1 tahun terakhir pasien mengatakan keluhan tersebut tidak bertambah. Pasien mengatakan tidak pernah mendapatkan trauma ataupun kecelakaan pada wajahnya baik pada sisi kanan wajah maupun sisi kiri wajah. Dari anamnesa didapatkan informasi berupa tidak terdapat rasa baal maupun kesemutan pada wajah sisi kanan dari pasien. Dari anamnesa juga didapatkan informasi bahwa tidak ada anggota keluarga pasien yang memiliki penyakit serupa.

Pada pemeriksaan fisik pada regio fasialis didapatkan bentuk wajah yang asimetri yang pada sisi sebelah kanan menjadi lebih kecil daripada sisi kiri, terdapat atrofi dari musculus region Frontotemporal dextra sampai dengan cheek dextra. Pada intraoral didapatkan oklusi gigi geligi normal serta maksimum gigi inter insisivus mencapai 35 mm. Pada pasien didapatkan evaluasi

Saraf Cranial ke-7 nervus fasialis dengan hasil mengangkat alis normal pada sisi kanan dan kiri, mengerut normal pada sisi kanan dan kiri, mencucu normal pada sisi kanan dan kiri, serta dapat tersenyum normal pada sisi kanan dan kiri. Pada pemeriksaan mata pasien ini didapatkan visus lebih dari 2/60 pada mata kanan dan kiri, gerak bola mata bisa segala arah pada mata kanan dan kiri, serta tidak didapatkan penglihatan objek yang dilihat oleh kedua mata menjadi ganda.

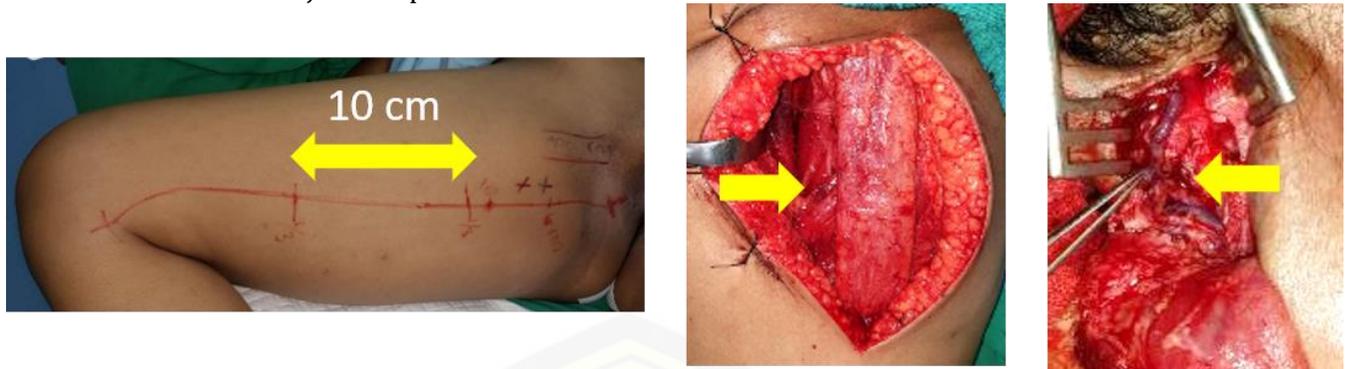


Gambar 1. A, B, C. Foto klinis pasien Nn.D dengan gangguan penyakit Sindrom Romberg dengan defek terlihat dari 3 posisi D. Pemeriksaan penunjang CT Scan potongan koronal Nn.D menunjukkan hilangnya jaringan lunak pada satu sisi wajah

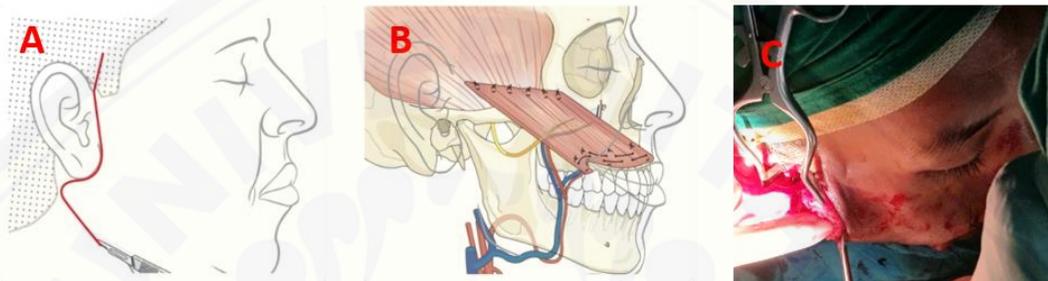
Dari anamnesa, pemeriksaan fisik serta dibantu oleh pemeriksaan penunjang maka dapat disimpulkan pasien Nn. D menderita penyakit berupa Sindrom Romberg, rencana tatalaksana pada pasien ini yaitu berupa rekonstruksi otot pipi sebelah kanan dengan *free flap* mengambil donor otot dari otot Gracillis tungkai kanan yang dilakukan dengan anestesi umum pada kamar operasi.

Desain insisi rencana pengambilan *free flap* dari otot Gracillis tungkai kanan sepanjang 10 cm sebagai donor rekonstruksi untuk area pipi kanan. Dilakukan insisi regio femoralis medial dextra sesuai dengan desain insisi, lapis demi lapis jaringan di insisi dan dibuka mulai dari kulit, jaringan lemak subkutan hingga fascia otot Gracillis. Dipisahkan arteri dan vena cabang sirkumfleksi media femoris yang menperdarahi otot Gracillis

selanjutnya dilakukan fiksasi terhadap pembuluh darah tersebut dengan benang silk 2.0. Selanjutnya otot Gracillis diambil sebagai donor *free flap* sebesar 10 cm x 2 cm x 4 cm. Otot Gracillis yang masih tersisa selanjutnya didekatkan dan dijahit dengan benang silk 2.0. Selanjutnya lapis demi lapis jaringan mulai dari otot Gracillis yang tersisa, lemak subkutan dijahit dengan menggunakan benang Safil 2.0. Pada bagian kulit dilakukan jahit kulit dengan menggunakan benang nilon 4.0 dan dipasang drain berukuran 14. Luka insisi dirawat dengan menggunakan tulle dilapisi kassa steril dan difiksasi menggunakan *elastic bandage*.



Gambar 2. A. Desain insisi donor free flap m.Gracilis. B. Identifikasi m.Gracilis dextra. C. Anastomosis arteri dan vena donor dengan resipien free flap m.Gracillis pada regio temporalis



Gambar.3 A. Desain garis insisi didaerah Preaurikula. B. Proyeksi insersi donor free flap m.Gracilis pada area bukalis dextra. C. Insersi donor free flap m.Gracilis pada area bukalis dextra.

Dibuat desain garis insisi didaerah Preaurikula (dapat dilihat dari gambar 3A). Proyeksikan lokasi pada wajah yang akan disisipkan donor free flap otot Gracilis (dapat dilihat dari gambar 3B). Dilakukan insisi pada regio preaurikula kanan sampai dengan lobules kanan, temukan arteri serta vena temporalis kanan lalu dipisahkan, dilakukan diseksi cheek dextra sampai dengan nasolabial fold kanan, dibuat insisi masing – masing 1 cm di bagian kranial dan 1 cm di bagian kaudal. Selanjutnya disisipkan donor otot Gracillis dengan panduan hasil insisi pada nasolabial fold (dapat dilihat dari

gambar 3C). Fiksasi flap otot dengan benang nilon 4.0. Anastomosis arteri dan vena temporalis superior dengan benang Prolene 10.0. Selanjutnya dipasang piston drain dengan NGT no.8, fiksasi dengan benang nilon 6.0 selanjutnya dipasang drain vakum. Dilakukan penjahitan regio preaurikula kanan dan nasolabial fold dengan benang nylon 6.0. rawat luka post op di area wajah dengan salep mata Gentamisin.



Gambar 4 A. Pre-operasi free flap m.Gracilis dextra. B. Post-operasi

DISKUSI

Pasien Sindrom Romberg dengan gangguan berupa atrofi hemifasial progresif pada sisi kanan wajah memiliki kelainan berupa atrofi dari jaringan lunak dibawah kulit. Pasien mengeluh hal tersebut sudah berlangsung selama 8 tahun sejak 2010 pasien memperhatikan ada penipisan massa pada pipi kanan pasien. Pasien tidak memiliki riwayat trauma pada wajah maupun kepala. Pasien juga mengatakan tidak ada gangguan fungsi pada mata kanan, gangguan penciuman, serta tidak ada gangguan buka dan tutup mulut serta hipestesi pada pasien selama proses atropi hemifasial. Akibat semakin mengecilnya otot pipi kanan tersebut menyebabkan tulang pipi kanan pasien semakin terlihat bentuknya. Pasien mengatakan tidak ada saudara atau keluarga yang memiliki kelainan serupa dengan pasien. Pasien datang ke RS.dr.Soetomo pertama kali pada tahun 2015 melalui Instalasi Rawat Jalan Departemen/SMF Bedah Plastik Rekonstruksi dan Estetik, setelah dilakukan anamnesa dan pemeriksaan fisik, pasien didiagnosa menderita penyakit Sindrom Romberg.

Dilakukan tatalaksana berupa rekonstruksi dengan *free flap* dari otot Gracillis tungkai kanan pasien untuk sisi kanan wajah pasien yang di anastomosis dari arteri dan vena temporalis superior. Tatalaksana dilakukan setelah pengamatan dari pasien sendiri bahwa penipisan pipi kanan wajahnya sementara tidak bertambah selama 1 tahun lamanya. Pasien di operasi pada bulan maret 2018 dan 4 bulan setelah direkonstruksi, pasien mengatakan belum ada keluhan lagi pada hasil rekonstruksi pipi kanan wajah pasien. Selain menggunakan free flap gracillis, sindrom parry-romberg juga dapat menggunakan terapi lainnya seperti obat-obatan golongan kortikosteroid (topical dan intralesi), retinoid, anti-oksidan, dan imunosupresan. Berdasarkan tingkatan degradasi dari jaringan adiposa serta berkaitan dengan aliran pembuluh darah yang diperlukan untuk menghidupi graft tersebut maka kami memilih flap bebas dari m.Gracillis dikarenakan beberapa keuntungan salah satunya adalah efektivitasnya, teknik yang simple, penolakan jaringan serta alergi yang minimal serta dari beberapa literature lainnya didapatkan 3 tahun pertama flap bebas didapatkan tidak adanya perubahan yang signifikan.

KESIMPULAN

Sindrom Romberg atau yang memiliki sinonim *parry - Romberg* Sindrom atau atrofi hemifasial progresif adalah suatu gangguan penyakit yang melibatkan jaringan di atas rahang atas atau antara hidung dan sudut atas bibir lalu kemudian berlanjut ke sudut mulut, daerah sekitar mata, alis serta telinga. Kerusakan juga dapat mempengaruhi lidah, tulang wajah, jaringan lemak, hidung hingga mata. Mata dan pipi sisi yang terkena menjadi cekung dan berbeda dengan sisi yang sehat atau normal. Penyebab pasti penyakit ini belum dapat ditentukan namun beberapa teori tentang adanya gangguan autoimun, trauma pada wajah, pasca simpatektomi serta penyakit virus diduga menjadi salah satu penyebab dari penyakit ini.

Permulaan penyakit ini biasanya dimulai antara usia 2 sampai dengan 10 tahun. Perkembangan atrofi sering berlangsung tetapi dengan proses seperti memasuki masa stabil. Otot di wajah menjadi atrofi dan mungkin juga dapat terjadi gangguan pada mata seperti ptosis dan lagofthalmos.

Pembedahan rekonstruksi dan mikrovaskular mungkin menjadi pilihan untuk memperbaiki jaringan yang atrofi. Intervensi pembedahan umumnya disetujui apabila pasien meminta dengan sendirinya agar wajahnya di rekonstruksi dengan syarat terdapat interval waktu dari pengamatan dan dinilai tidak terjadi pengurangan massa yang terlihat. Prognosis untuk pasien Sindrom Romberg sangat bervariasi pada masing-masing individu.

DAFTAR PUSTAKA

1. Alfenas R, Niemeyer B, Bahia PRV, Niemeyer R, Balbi L. Parry-Romberg syndrome: findings in advanced magnetic resonance imaging sequences – case report. *Radiol Bras*. 2014 Mai/Jun;47(3):186–188.
2. Gorlin, RJ; Cohen, MM; Hennekam, RCM (2001). "Bab 24: Sindrom dengan fasies yang tidak biasa: sindrom terkenal". *Sindrom kepala dan leher (4th ed.)*. New York: Oxford University Press. hlm. 977–1038. ISBN 0-19-511861-8.

3. Kar S, Krishnan A. "Parry Romberg Syndrome". Indian J Physician. 2013. 61:134
4. Latha, et al. Parry Romberg Syndrome: A case report and review. International Journal of Applied Dental Sciences 206; 2 (4)
5. Leão, M; da Silva, ML 1994. "Atrofi hemifasial progresif dengan agenesis kepala nukleus kaudatus". Jurnal Genetika Medis. 31 (12): 969-71. doi: 10.1136 / jmg.31.12.969.
6. Lakhani, P K, 1984, Progressive hemifacial atrophy with scleroderma and ipsilateral limb wasting (Parry-Romberg syndrome). Kournal of the Royal Society of Medicine Volume 77 Februari 1984
7. Stone J. Parry-Romberg syndrome: a global survey of 205 patients using the Internet. Neurology 2003; 61:674-6.
8. Zafarulla, M Y M, 1985, Progressive hemifacial atrophy: a case report. British Journal of Ophtalmology 69, 545-547





Faktor Resiko dan Karakteristik Infantil Hemangioma di RSUD Dr. Soetomo Tahun 2015 - 2019

Muhammad Ikhsan^{a*}, Agus Santoso Budi^a, Ira Handriani^a

^aDepartment of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery, Faculty of Medicine Universitas Airlangga

*Corresponding author: Muhammad Ikhsan - Department of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery, Faculty of Medicine Universitas Airlangga. Email address: ikhsanmagel@gmail.com

ARTICLE INFO

Kata Kunci:
infantile hemangioma,
age, gender, risk factor,
multiple gestation,
gestational age, maternal
medication, family
history, birth weight

ABSTRACT

Latar belakang: Hemangioma infantil merupakan tumor yang banyak ditemukan pada anak-anak. Di Indonesia sendiri, data mengenai faktor risiko hemangioma infantil ini masih belum terdokumentasikan dengan baik. Namun dengan adanya data demografis, faktor-faktor prenatal dan perinatal pada pasien hemangioma infantil dapat membantu klinisi untuk mendalami patogenesis kelainan ini dengan lebih baik. Diharapkan dalam penelitian ini, adanya data demografis ini dapat membantu peneliti lainnya untuk melakukan analisis lebih lanjut mengenai patogenesis, diagnosis, tatalaksana, maupun luaran pasien dengan hemangioma infantil.

Metode Penelitian: Penelitian ini merupakan studi *case control*. Sebanyak 67 subyek hemangioma infantil dan 134 subyek hemangioma non infantil diambil dari data rekam medis. Kemudian data diolah dan disajikan untuk melihat angka kejadian dan presentase antar faktor risiko terhadap kejadian hemangioma infantil. Data yang diambil yaitu jenis kelamin pasien, berat badan, usia ibu saat hamil, usia kehamilan saat melahirkan, riwayat multipel gestasi, riwayat penggunaan obat-obatan saat kehamilan dan riwayat keluarga dengan hemangioma infantil. Kemudian dianalisis secara univariat, bivariat dan multivariat dengan program *spreadsheet* Microsoft Excel SPSS 21.

Hasil: Faktor risiko ibu yang berusia antara 22-30 tahun untuk melahirkan anak dengan hemangioma infantil 4,257 kali lebih besar dibandingkan dengan usia ibu kurang dari 22 tahun. Faktor risiko ibu yang berusia lebih dari 30 tahun untuk melahirkan anak dengan hemangioma infantil 9,960 kali lebih besar dibandingkan dengan usia ibu kurang dari 22 tahun. Faktor risiko pasien dengan adanya riwayat keluarga dengan hemangioma memiliki risiko 14,175 kali lebih besar dari pada yang tidak memiliki riwayat hemangioma infantil atau kelainan vaskular di keluarga. Faktor risiko penggunaan obat prekonsepsi selama kehamilan memiliki risiko 4,914 kali lipat daripada yang tidak menggunakan obat prekonsepsi selama kehamilan.

Kesimpulan. Hemangioma infantil lebih sering terjadi pada perempuan dengan rata-rata berat badan lahir cukup. Paling banyak terjadi pada ras Melayu dibandingkan dengan ras Cina. Tidak adanya hubungan antara riwayat multipel gestasi dengan kejadian hemangioma infantil. Risiko ibu yang berusia 22-30 tahun untuk melahirkan anak dengan hemangioma infantil lebih besar dibandingkan dengan usia ibu kurang dari 22 tahun, dan usia ibu lebih dari 30 tahun memiliki faktor risiko lebih tinggi dibandingkan dengan usia ibu kurang dari 22 tahun. Adanya riwayat keluarga dengan hemangioma infantil memiliki risiko lebih besar daripada yang tidak. Penggunaan obat-obatan selama kehamilan memiliki risiko terjadinya hemangioma infantil daripada yang tidak.

PENDAHULUAN

Hemangioma merupakan tumor jinak yang sering terjadi pada bayi baru lahir dan pada kelompok usia anak berusia kurang dari 1 satu tahun (5 – 10%). Biasanya hemangioma sudah nampak sejak bayi dilahirkan (30%) atau muncul setelah beberapa minggu setelah kelahiran (70%). Hemangioma biasanya terjadi pada jenis kelamin perempuan dibandingkan dengan jenis kelamin laki-laki (3 sampai 5:1) dan bayi prematur. Dua puluh persen dari lesi hemangioma dengan karakteristik multiple dengan manifestasi klinis terjadi beberapa minggu setelah kelahiran. Berbagai faktor resiko prenatal dan perinatal lainnya, seperti riwayat konsumsi alkohol, merokok, atau konsumsi obat-obatan saat kehamilan, belum dievaluasi dalam studi-studi sebelumnya. Di negara-negara maju, hal ini mungkin disebabkan hemangioma tersebut tidak muncul langsung saat lahir dan tidak didaftarkan oleh orang tua dalam register defek kelahiran di negaranya. Di Indonesia sendiri, data mengenai faktor risiko hemangioma infantil masih belum terdokumentasikan karena pengetahuan orang tua yang kurang mengenai lesi ini. Padahal, adanya data demografis, faktor-faktor prenatal dan perinatal pada pasien hemangioma infantil dapat membantu klinisi untuk mendalami patogenesis kelainan ini dengan lebih baik^{5,8,11,18,20}

Pola yang ditemukan pada hemangioma infantil menunjukkan setidaknya beberapa hemangioma infantil terjadi akibat kesalahan fase perkembangan pada usia kehamilan 4-6 minggu. Hemangioma infantil hanya terjadi pada manusia, dan sulit berkembang pada hewan atau model laboratorium¹⁸. Sampai saat ini etiologi hemangioma masih belum jelas, ada banyak hipotesis yang menyatakan tentang etiologi hemangioma. Namun proses angiogenesis memegang peranan penting. Sitokin, seperti *basic fibroblast growth factor* (bFGF) dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) telah terbukti berhubungan dengan proses angiogenesis¹⁸. Peningkatan kadar faktor angiogenesis tersebut dan atau berkurangnya kadar inhibitor angiogenesis

seperti interferon gamma (γ -IF), *tumor necrosis factor beta* (TNF- β) dan *transforming growth factor-beta* (TGF- β) diduga menjadi penyebab terjadinya hemangioma^{5,12,18,16}.

Beberapa faktor resiko yang berpengaruh pada terjadinya hemangioma infantil diantaranya yaitu umur, jenis kelamin, ras, berat badan lahir rendah dan kelahiran prematur, usia ibu saat kehamilan, multipel gestasi, riwayat penggunaan obat-obatan saat kehamilan dan riwayat keluarga dengan kelainan vaskular maupun hemangioma infantil itu sendiri^{1,2,5,6,8,11,13,14,15,18,20,21,23}.

METODE

Penelitian ini merupakan studi *case control* yang bersifat analitik observasional. Sebanyak 201 pasien, dengan rincian 67 subyek hemangioma infantil dan 134 subyek hemangioma non infantil, masuk kedalam penelitian ini yang diambil dari data rekam medis dalam kurun waktu 1 Januari 2015 hingga 31 Desember 2019 di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Data yang disajikan dalam bentuk tabel disertai dengan penjelasan yang bersifat deskriptif analitik. Karakteristik usia disajikan dalam bentuk nilai rerata serta standar deviasi, sedangkan untuk data kelompok usia, data diagnosa dan data faktor resiko disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi. Selanjutnya data tersebut akan dianalisis secara univariat dan bivariat. Analisis bivariat menggunakan uji *chi-square* dengan derajat kemaknaan $p < 0,05$.

Setelah data terkumpul semua, dilakukan entri data ke program *spreadsheet* Microsoft Excel SPSS 21.0 *for windows*. Data dikelompokkan menurut jenisnya, antara nominal, skala, atau ordinal. Kelompok usia, diagnosa, dan faktor resiko digolongkan dalam data nominal.

HASIL

Pada penelitian ini didapatkan subyek sebanyak 201 pasien dengan rincian 67 subyek infantil hemangioma dan 134 subyek non infantil hemangioma di Instalasi Rawat

Jalan Bedah Plastik RSUD Dr. Soetomo Surabaya selama tahun 2015 hingga 2019. Dari data yang diperoleh didapatkan usia pasien saat berobat bervariasi mulai dari usia 1 bulan hingga 184 bulan, dengan rerata pada usia $49,09 \pm 46,19$ bulan. Dari berat badan lahir diperoleh rerata berat badan sebesar $2991,03 \pm 360,57$ gram.

Dari hasil sebaran hemangioma berdasarkan berat badan lahir; didapatkan berat badan lahir rendah (<2500 gram) 10 pasien (14,9%), berat badan lahir sedang (2500 gram – 4000 gram) 48 pasien (71,6%), dan berat badan lahir tinggi (>4000 gram) 9 pasien (13,4%). Pada kelompok tanpa hemangioma infantil didapatkan 32 pasien (23,9%) dengan berat badan lahir rendah (<2500 gram), 66 pasien (49,3%) dengan berat badan lahir sedang (2500 gram – 4000 gram), dan 36 pasien (26,9%) dengan berat badan lahir tinggi (>4000 gram).

Tabel 1. Sebaran hemangioma berdasarkan berat badan lahir

	HI		Non HI	
BBL rendah (< 2500gr)	10	14,9%	32	23,9%
BBL sedang (2500 – 4000gr)	48	71,6%	66	49,3%
BBL tinggi (> 4000gr)	9	13,4%	36	26,9%

Dari semua pasien didapatkan kasus anak dengan hemangioma yaitu pada laki-laki sebanyak 22 pasien (45,3%) dan pada perempuan sebanyak 45 pasien (67,2%). Pada kelompok kontrol didapatkan anak laki-laki sebanyak 69 (51,5%) dan anak perempuan sebanyak 65 (48,5%) pasien (Tabel 2). Setelah dilakukan uji *chi-square* (2 kategori) untuk melihat hubungan antara jenis kelamin dengan kejadian hemangioma infantil, dengan *continuity correction* sebesar 0,019 (<0,05). Dapat disimpulkan terdapat perbedaan bermakna atau hubungan antara jenis kelamin dengan kejadian hemangioma yaitu lebih banyak terjadi pada perempuan dibandingkan dengan laki-laki.

Tabel 2. Sebaran hemangioma berdasarkan jenis kelamin

	HI	Non HI	p
--	----	--------	---

Laki-laki	22	32,8%	69	51,5%	0,019
Perempuan	45	67,2%	65	48,5%	

Didapatkan ras Melayu sebanyak 63 pasien (94%) dan ras non Melayu (Cina) pada 4 pasien (6%) pada kelompok dengan hemangioma infantil. Sedangkan pada kelompok kontrol didapatkan 130 (97,0%) pasien dengan ras Melayu, dan 4 (3,0%) pasien dengan ras Cina atau Mongoloid (Tabel 3). Kemudian dilakukan uji *chi-square* (2 kategori) untuk melihat hubungan antara ras dengan kejadian hemangioma infantil, dengan *fisher's exact test* sebesar 0,524 (>0,05). Dapat disimpulkan tidak terdapat perbedaan bermakna atau hubungan antara ras dengan kejadian hemangioma yaitu lebih banyak terjadi pada ras Melayu dibandingkan dengan ras Cina.

Tabel 3. Sebaran hemangioma berdasarkan ras

	HI		Non HI		p
Melayu	63	94%	130	97%	0,524
Cina	4	6%	4	3%	

Untuk umur ibu saat kehamilan dengan kejadian hemangioma infantil didapatkan 5 pasien (7,5%) pada kelompok usia kurang 22 tahun, 49 pasien (73,1%) pada kelompok usia antara 22 sampai 30 tahun, dan 13 pasien (19,4%) dikelompokkan usia ibu lebih dari 30 tahun. Pada kelompok kontrol didapatkan 24 pasien (17,9%) pada kelompok ibu berusia kurang 22 tahun, 97 pasien (72,4%) pada kelompok usia 22 sampai 30 tahun, dan 13 pasien (9,7%) pada kelompok usia ibu lebih dari 30 tahun (Tabel 4). Setelah dilakukan uji *paerson chi-square* (3 kategori) untuk menilai hubungan usia ibu saat kehamilan dengan kejadian hemangioma infantil, didapatkan hasil sebesar 0,035 (<0,05), sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan bermakna atau hubungan usia ibu saat kehamilan dengan kejadian hemangioma infantil.

Tabel 4. Sebaran hemangioma berdasarkan usia ibu saat kehamilan

	HI	Non HI	p
< 22 tahun	5 7,5%	24 17,9%	0,035
22 - 30 tahun	4 9 73,1%	97 72,4%	
>30 tahun	1 3 19,4%	13 9,7%	

Dari aspek faktor resiko pasien dengan multipel gestasi pasien dengan hemangioma infantil diperoleh 1 pasien (1,5%) dan 66 pasien (98,5%) tanpa riwayat multipel gestasi, sedangkan pada kelompok kontrol tanpa multipel gestasi sebesar 134 pasien (100%) (Tabel 5). Kemudian dilakukan uji chi-square (2 kategori) untuk mencari hubungan, dengan *fisher's exact test* sebesar 0,723 (>0,05). Dapat disimpulkan tidak terdapat perbedaan bermakna atau tidak ada hubungan antara riwayat multipel gestasi dengan kejadian hemangioma.

Tabel 5. Sebaran hemangioma berdasarkan riwayat multipel gestasi

	HI	Non HI	p
Multipel gestasi	1 1,5%	0 0%	0,723
Tanpa multipel gestasi	66 98,5%	134 100%	

Riwayat penggunaan obat prekonsepsi pada pasien dengan hemangioma diperoleh 38 pasien (56,7%) dengan riwayat penggunaan obat, 29 pasien (43,3%) pasien tanpa menggunakan obat prekonsepsi selama kehamilan. Kemudian dari kelompok kontrol, didapatkan pasien dengan riwayat penggunaan obat prekonsepsi sebanyak 32 pasien (23,9%) dan 102 pasien (76,1%) tanpa penggunaan obat pre-konsepsi saat kehamilan (Tabel 6). Kemudian dilakukan uji chi-square (2 kategori) untuk melihat hubungan, dengan *continuity correction* sebesar 0,00 (<0,05). Dapat disimpulkan terdapat perbedaan bermakna atau hubungan antara riwayat penggunaan obat prekonsepsi selama kehamilan dengan kejadian hemangioma infantil.

Tabel 6. Sebaran hemangioma berdasarkan riwayat konsumsi obat pre-konsepsi

	HI	Non HI	p
Minum obat	38 56,7%	32 23,9%	0,00
Tidak minum obat	29 43,3%	10 2 76,1%	

Pada data mengenai riwayat keluarga dengan hemangioma atau kelainan vaskular, didapatkan 27 pasien (40,3%) dengan keluarga memiliki kelainan vaskular dan 40 pasien (59,7%) dengan tidak ada keluarga yang memiliki kelainan vaskular. Sedangkan pada kelompok kontrol, didapatkan 8 pasien (6%) dengan riwayat keluarga dengan kelainan vaskular atau hemangioma dan 126 pasien (94%) tidak ada riwayat keluarga dengan kelainan vaskular maupun hemangioma (Tabel 7). Kemudian dilakukan uji chi-square (2 kategori) untuk melihat hubungan antara kedua variabel, didapatkan hasil pada *continuity correction* sebesar 0,00 (<0,05). Dapat disimpulkan terdapat perbedaan bermakna atau hubungan antara riwayat keluarga dengan kelainan vaskular dengan kejadian hemangioma infantil.

Tabel 7. Sebaran hemangioma berdasarkan riwayat keluarga dengan kelainan vaskuler

	HI	Non HI	p
Kelainan vaskuler	27 40,3%	8 6,0%	0,00
Tidak ada kelainan vaskuler	40 59,7%	126 94,0%	

Pengujian regresi logistik pada penelitian ini dibagi menjadi dua tahap yang pertama adalah logistik bivariat dan multivariat. Regresi logistik bivariat bertujuan untuk menguji hubungan masing-masing faktor prediktor dengan kejadian hemangioma infantil. Pengujian bivariat ini berfungsi sebagai *screening* variabel. Apabila hasil pengujian memiliki nilai signifikansi <0,250, maka variabel bebas atau prediktor diproses untuk uji regresi logistik multivariat. Metode yang digunakan untuk uji regresi logistik

bivariat adalah metode *enter*. Berikut hasil rangkuman pengujian regresi logistik bivariat (Tabel 8).

Tabel 8. Hasil uji regresi logistik bivariat

Variabel	B	Sig.	95% C.I for EXP (B)	
			Lower	Upper
Kelompok usia ibu	0,768	0,012	1,187	3,916
Riwayat multipel gestasi	-21,911	1,000	0,000	-
Riwayat keluarga	-2,364	0,000	0,040	0,223
Riwayat penggunaan obat pre-konsepsi	-1,430	0,000	0,128	0,448

Hasil pengujian secara bivariat menunjukkan bahwa variabel yang memiliki nilai signifikansi kurang dari 0,250 yaitu kelompok usia ibu saat kehamilan, riwayat keluarga dengan penyakit vaskular atau hemangioma dan riwayat penggunaan obat perikonsepsi. Dengan hasil ini maka variabel tersebut diolah lanjut pada tahapan multivariat.

Pada tahapan uji regresi logistik multivariat ini metode uji digunakan adalah *stepwise backward*. Metode ini bertujuan untuk memasukan semua variabel ke dalam model, tetapi kemudian satu persatu variabel independen dikeluarkan dari model berdasarkan kriteria kemaknaan tertentu. Pada tahap ini juga akan dilakukan penilaian signifikansi berdasarkan kategori variabel. Variabel yang pertama kali dikeluarkan adalah variabel yang mempunyai korelasi parsial terkecil dengan variabel dependen. Kriteria pengeluaran atau P-out (POUT) adalah 0,10 yang artinya variabel yang mempunyai nilai p lebih besar atau sama dengan 0,10 dikeluarkan dari model.

Berdasarkan proses pengolahan data diperoleh langkah terakhir adalah langkah yang ketiga. Dengan jumlah variabel yang signifikan yaitu berjumlah 3. Pada hasil juga akan dilakukan pembacaan nilai OR. Nilai OR yang lebih besar dari 1 bermakna faktor

resiko. Sedangkan nilai OR yang lebih kecil dari 1 disebut faktor protektif. Nilai OR akan memberi makna jika tingkat signifikat pengujian dibawah 0,05. Tingkat kemaknaan OR juga dilihat dari nilai *confidence interval*. Untuk $OR > 1$, maka rentang *confidence interval*, batas bawah atau *lower* dan batas atas harus kurang dari 1. Jika nilai *confidence interval* berada pada kisaran batas bawah kurang dari 1 sedangkan batas atas lebih dari 1 maka nilai *confidence interval* tersebut tidak bermakna.

Tabel 9. Kategori logistik regresi pada variable

Variabel	Frequency	Parameter coding		
		(1)	(2)	
Kelompok usia ibu	<22 tahun	29	0,000	0,000
	22-30 tahun	146	1,000	0,000
	>30 tahun	26	0,000	1,000
Riwayat penggunaan obat perikonsepsi	Ya	70	1,000	-
	Tidak	131	0,000	-
Riwayat keluarga	Ya	35	1,000	-
	Tidak	166	0,000	-

Hasil pengujian regresi logistik multivariat (Tabel 10) menunjukkan bahwa ada 4 variabel bebas yang memiliki tingkat signifikansi kurang dari 0,05; yaitu kelompok usia ibu saat kehamilan antara umur 22 sampai 30 tahun, kelompok usia ibu lebih dari 30 tahun, riwayat keluarga dengan hemangioma infantil, dan riwayat penggunaan obat selama masa kehamilan. Kemudian nilai OR bervariasi dari mulai nilai terendah 4,257 pada variabel usia ibu saat kehamilan antara umur 22-30 tahun dan nilai tertinggi 14,175 pada variabel riwayat keluarga dengan hemangioma infantil atau penyakit vaskular. Nilai OR tersebut bernilai lebih dari 1. Nilai lebih dari 1 disebut dengan faktor resiko.

Tabel 10. Hasil uji regresi logistik multivariat

Variabel	B	Sig.	Exp (B)	95% C.I for EXP (B)	
				Lower	Upper
Kelompok usia ibu (1)	1,448	0,026	4,257	1,185	15,287
Kelompok usia ibu (2)	2,299	0,003	9,960	2,166	45,801
Riwayat keluarga dengan hemangioma infantil (1)	2,652	0,000	14,175	5,300	37,910
Riwayat penggunaan obat perikonsepsi (1)	1,592	0,000	4,914	2,386	10,121
Constant	-3,240	0,000	0,039	-	-

Nilai OR tertinggi dimiliki oleh variabel faktor resiko dengan adanya riwayat keluarga dengan hemangioma infantil atau kelainan vaskular/ dengan hasil ini maka paling sering menyebabkan hemangioma infantil adalah riwayat keluarga dengan dengan hemangioma infantil atau kelainan vaskular.

DISKUSI

Dari penelitian ini diperoleh usia pasien bervariasi mulai dari usia 1 bulan hingga 184 bulan, menunjukkan rentang usia yang besar saat pasien berobat. Berat badan lahir pasien saat lahir diperoleh dengan minimum berat badan lahir 1600 gram dan maksimum 3800 gram, rerata 2991,03 gram \pm 360,57 dari 201 pasien dengan hemangioma infantil, dan didapatkan juga hasil paling banyak pada kelompok dengan berat badan lahir sedang (2500 gram - 4000 gram) yaitu 48 pasien (71,6%). Hal ini menunjukkan bahwa umumnya pasien memiliki berat badan lahir yang cukup. Hal ini berbeda dengan penelitian Chen dkk (2013) dimana angka kejadian hemangioma infantil lebih sering terjadi pada pada dengan kelahiran prematur dan berat badan lahir rendah. Hal ini disebabkan karena jumlah sampel populasi penelitian yang kecil sehingga dibutuhkan pengambilan sampel prospektif sehingga menghasilkan sampel dengan populasi yang besar.

Dari penelitian ini didapatkan kasus pasien dengan hemangioma infantil laki-laki sebanyak 22 pasien (32,8%), pada perempuan sebanyak 45 pasien (67,2%) Pada hasil uji beda menunjukkan ada hubungan yang signifikan ($p = 0,019$). Hal ini menunjukkan bahwa kasus banyak terjadi pada perempuan, yang sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan kasus banyak pada perempuan. Hal ini diduga karena adanya dugaan hubungan penurunan yang terkait dengan kromosom X, meskipun secara umum diketahui bahwa pola penurunan berupa autosomal dominan 13.

Untuk kategori ras, didapatkan ras Melayu sebanyak 63 pasien (98%) dan non Melayu (Cina) sebanyak 4 pasien (6%). Kemudian dilakukan uji beda dengan hasil $p = 0,524$ yang berarti tidak ada hubungan signifikan antara ras dengan kejadian hemangioma infantil. Hal ini menunjukkan bahwa kejadian hemangioma infantil umumnya terjadi pada ras Melayu, berbeda dengan penelitian oleh Jacobs & Watson (1976) dimana disebutkan bahwa kejadian hemangioma infantil terjadi pada ras Kaukasia dengan prevalensi 3% - 10%. Namun hal ini harus dikembalikan pada proporsi penduduk Indonesia yang paling banyak adalah ras Melayu sehingga tidak bisa disimpulkan bahwa ras memiliki pengaruh terhadap kejadian hemangioma infantil, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengevaluasi hubungan antara ras dengan kejadian hemangioma infantil.

Pada kelompok multipel gestasi dengan kejadian hemangioma infantil diperoleh 1 pasien (1,5%) dan pasien tanpa multipel gestasi sebanyak 66 pasien (98,5%). Uji beda pada kelompok ini didapatkan hasil ($p = 0,723$) dimana tidak terdapat hubungan signifikan antara kejadian multipel gestasi dengan hemangioma infantil. Data ini kurang sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa ada hubungan kejadian hemangioma infantil dengan multipel gestasi mencapai 10% namun tidak dijelaskan kenapa hal ini dapat terjadi, diduga oleh prematuritas dan efek hormon progesteron. Resiko terjadinya hemangioma

tampaknya meningkat pada kehamilan fertilisasi *in vitro* karena probabilitas kehamilan ganda yang lebih tinggi diduga karena ada perbedaan tingkat kadar protein plasenta manusia seperti hormon laktogen plasenta yang berbeda pada kehamilan multipel dengan kehamilan tunggal^{20,12,23,2,11}.

Untuk umur ibu saat kehamilan dengan kejadian hemangioma infantil didapatkan kelompok usia paling banyak pada batas usia antara 22 sampai 30 tahun (49 pasien). Hasil uji beda didapatkan adanya hubungan signifikan antara usia ibu saat kehamilan dengan kejadian hemangioma infantil ($p=0,036$). Pada uji perbandingan hubungan didapatkan nilai odds ratio (OR) sebesar 4,257 pada usia ibu antara 22 tahun sampai 30 tahun, sehingga dapat disimpulkan faktor resiko ibu yang berusia antara 22 tahun sampai 30 tahun untuk melahirkan anak dengan hemangioma infantil yaitu 4,257 kali lebih besar dibandingkan dengan usia ibu kurang dari 22 tahun. Pada kelompok usia ibu lebih dari 30 tahun didapatkan nilai OR sebesar 9,960; sehingga dapat disimpulkan juga bahwa untuk usia ibu lebih dari 30 tahun memiliki faktor resiko 2 kali lipatnya yaitu sebesar 9,960 kali lebih tinggi dibandingkan dengan usia ibu kurang dari 22 tahun. Hal ini sesuai dengan penelitian, dimana hemangioma infantil lebih sering beresiko pada usia ibu diatas 30 tahun. Hal ini juga berkaitan dengan insiden komplikasi kehamilan yang lebih tinggi termasuk kelahiran prematur, berat badan lahir rendah, dan preklampsia pada usia ibu di atas 30 tahun¹².

Penggunaan obat selama masa kehamilan memiliki peran besar dalam kejadian hemangioma infantil. Pada penelitian ini diperoleh data dari 38 pasien (56,7%) dengan riwayat penggunaan obat prekonsepsi dan 29 pasien (43,3%) tanpa riwayat penggunaan obat selama kehamilan. Hasil uji beda menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan ($p = 0,00$) dengan OR sebesar 4,914; sehingga bisa disimpulkan bahwa faktor resiko penggunaan obat selama kehamilan memiliki resiko 4,914 kali lipat dari yang tidak menggunakan obat prekonsepsi selama kehamilan. Hal ini sesuai dengan penelitian

oleh Li dkk (2011) dimana penggunaan obat selama masa kehamilan dikaitkan dengan peningkatan kasus hemangioma infantil. Obat-obatan ini umumnya berupa obat yang diresepkan dan obat yang tidak diresepkan, dikategorikan sebagai berikut: antibiotik, obat-obatan herbal Cina, obat antijamur, progesteron, dan obat lainnya termasuk obat kontrasepsi oral, anti-inflamasi nonsteroid mengandung banyak obat, clomiphene, dan ethamsylate¹⁷.

Data mengenai riwayat keluarga dengan kelainan vaskuler didapatkan 27 pasien (40,3%) dengan keluarga yang memiliki kelainan vaskuler, dan 40 pasien (59,7%) tanpa riwayat keluarga dengan kelainan vaskuler. Kemudian pada uji beda terdapat perbedaan yang signifikan ($p = 0,00$) dengan nilai OR sebesar 14,175. Dengan kata lain faktor resiko pada pasien dengan adanya riwayat keluarga dengan hemangioma infantil memiliki resiko 14,175 kali lebih besar dari pada yang tidak memiliki riwayat hemangioma atau kelainan vaskuler di keluarga. Temuan ini sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Holland & Drolet (2010) yang menyatakan bahwa pasien dengan anggota keluarga yang memiliki kelainan vaskuler akan memiliki kecenderungan lebih tinggi mengalami hemangioma infantil. Hal ini berkaitan dengan efek genetik, karena sifat penyakit ini yang diturunkan secara autosomal dominan.

KESIMPULAN

Kesimpulan yang dapat diambil dari penelitian ini meliputi hemangioma infantil lebih sering terjadi pada jenis kelamin perempuan dibandingkan dengan jenis kelamin laki-laki, hemangioma infantil sering terjadi pada bayi dengan berat badan lahir cukup, emangioma infantil lebih sering terjadi pada ras Melayu dibandingkan dengan ras Cina, tidak ada hubungan antara riwayat multipel gestasi dengan kejadian hemangioma infantil, faktor resiko ibu yang berusia antara 22 tahun sampai 30 tahun untuk melahirkan anak dengan hemangioma infantil yaitu 4,257 kali lebih besar dibandingkan dengan usia ibu kurang dari 22 tahun, faktor resiko ibu yang

berusia lebih dari 30 tahun untuk melahirkan anak dengan hemangioma infantil yaitu 9,960 kali lebih besar dibandingkan dengan usia ibu kurang dari 22 tahun, faktor resiko pada pasien dengan adanya riwayat keluarga dengan hemangioma infantil memiliki resiko 14,175 kali lebih besar dari pada yang tidak memiliki riwayat hemangioma atau kelainan vaskular di keluarga dan faktor resiko penggunaan obat prekonsepsi selama kehamilan memiliki resiko 4,914 kali lipat dari pada yang tidak menggunakan obat prekonsepsi selama kehamilan.

REFERENSI

1. Barzilay, D., Metzker, A., & Brenner, S., 2002. Some considerations on hemangioma, *SKINmed: Dermatology for the Clinician*, 1(5): pp. 47 – 49.
2. Castrén, E., Salminen, P., Vikkula, M., Pitkaranta, A., & Klockars, T., 2016. Inheritance patterns of infantile hemangioma, *Pediatrics*, 138(5): p. e20161623. doi: 10.1542/peds.2016-1623.
3. Chang, E., Boyd, A., Nelson, C.C., Crowley, D., Law, T., Keough, K.M., Folkman, J., Ezekowitz, R.A., & Castle, V.P., 1997. Successful treatment of infant hemangiomas with interferon a-2b. *Journal of Pediatric Hematology / Oncology*, 19(3): pp. 237 – 244.
4. Chen, X.D., MA, G., Chen, H., Ye, X.X., Jin, Y.B., Lin, X.X., 2013. Maternal and Perinatal Risk Factors For Infantile Hemangioma: a case-control study, *Pediatric Dermatology*, 30(5): pp. 457-461. doi: 10.1111/pde.12042
5. Chim, H., & Gosain, A.K., 2013. Vascular Anomalies. In: Thorne, C.H.M., Gurtner, G.C., Chung, K.C., Gosain, A., Mehrara, J.B., Rubin, J.P., & Spear, S.L., eds., *Grabb and Smith's Plastic Surgery*, 7th ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 206 – 213.
6. Damanik, S.M., 2008. Klasifikasi bayi menurut berat lahir rendah dan masa gestasi. In: Kosim, M.S., Yunanto, A., Dewi, R., Sarosa, G.I., Usman, A., eds., *Buku Ajar Neonatologi*, 1st ed., Jakarta: Badan Penerbit IDAI, pp. 11 – 30.
7. Darrow, D.H., Greene, A.K., Mancini, A.J., & Nopper, A.J., 2015. Diagnosis and management of infantile hemangioma, *Pediatrics*, 136(4): pp. e1060 – e1104. doi: 10.1542/peds.2015-2485
8. Dickison, P.R, Christou, E., & Wargon, O., 2011. A prospective study of infantile hemangiomas with a focus on incidence and risk factors, *Pediatric Dermatology*, 28(6): pp. 663 – 669. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01568.x.
9. Dubois, J., Patriquin, H.B., Garel, L., Powell, J., Filiatrault, D., David, M., & Grignon, A., 1998. Soft-tissue hemangiomas in infants and children: diagnosis using Doppler sonography. *American Journal of Roentgenology*, 171(1): pp. 247 – 252. doi: 10.2214/ajr.171.1.9648798.
10. Frieden, I.J., Haggstrom, A.N., Drolet, B.A., Mancini, A.J., Friedlander, S.F., Boon, L., Chamlin, S.L., Baselga, E., Garzon, M.C., Nopper, A.J., Siegel, D.H., Mathes, E.W., Goddard, D.S., Bischoff, J., North, P.E., & Esterly, N.B., 2005. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions. Proceeding of a Research Workshop on Infantile Hemangiomas, April 7-9, 2005, Bethesda, Maryland, USA, *Pediatric Dermatology*, 22(5): pp. 383 – 406. doi: 10.1111/j.1525-1470.2005.00102.x.
11. Greco, M.F., Frieden, I.J., Drolet, B.A., Garzon, M.C., Mancini, A.J., Chamlin, S.L., Metry, D., Adams, D., Lucky, A., Wentzel, M.S., Horii, K.A., Baselga, E., McCuaig, C.C., Powell, J., Haggstrom, A., Siegel, D., Morel, K.D., Cordisco, M.R., Nopper, A.J., Krol, A., & Hemangioma Investigator Group, 2016. Infantile hemangiomas in twins: a prospective cohort study, *Pediatric Dermatology*, 33(2): pp. 178 – 183. doi: 10.1111/pde.12781.
12. Haggstrom, A.N., & Garzon, M.C., 2012. Infantile Hemangiomas. In: Bologna, J.L., Jorizzo, J.L., & Schaffer, J.V., eds., *Dermatology*, 3rd ed., Philadelphia: Elsevier, pp.1691 – 1709.

13. Haggstrom, A.N., Drolet, B.A., Baselga, E., Chamlin, S.L., Garzon M.C., Horii, K.A., Lucky, A.W., Mancini, A.J., Metry, D.W., Newell, B., Nopper, A.J., & Frieden, I.J., 2007. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics, *The Journal of Pediatrics*, 150(3): pp. 291 - 294. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.12.003.
14. Holland, K.E., & Drolet, B.A., 2010. Infantile hemangioma, *Pediatric Clinics of North America*, 57(5): pp. 1069 - 1083. doi: 10.1016/j.pcl.2010.07.008.
15. Jacobs, A.H., & Walton, R.G., 1976. The Incidence of Birthmarks in the Neonate. *Pediatric*, 58: pp. 218-222.
16. Kushner, B.J., 1999. Hemangiomas in children. *The New England Journal of Medicine*, 341(26): pp. 2018 - 2019.
17. Li, J., Chen, X., Zhao, S., Hu, X., Chen, C., Ouyang, F., Liu, Q., Ding, R., Shi, Q., Su, J., Kuang, Y., Chang, J., Li, F., & Xie, H., 2011. Demographic and clinical characteristics and risk factors for infantile hemangioma: a Chinese case-control study, *Archives of Dermatology*, 147(9): pp. 1049 - 1056. doi: 10.1001/archdermatol.2011.122.
18. Mathes E.F., & Frieden I.J., 2012. Vascular Tumors. In: Goldsmith, L., Katz, S., Gilchrist, B., Paller, A., Leffell, D., & Wolff, K., eds., *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 8th ed., New York: McGraw-Hill, p. 1456 - 1469.
19. Mulliken, J.B., & Glowacki, J., 1982. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 69(3): pp. 412 - 422.
20. Şahin, G., Düzcan-Kilimci, D., & Tanyıldız, H.G., 2017. Epidemiological features and risks of hemangiomas, *The Turkish Journal of Pediatrics*, 59(6): p. 664 - 669. doi: 10.24953/turkjped.2017.06.007.
21. Tur, E., & Maibach, H.I., 2018. *Gender and Dermatology*, San Francisco: Springer International Publishing, pp. 1 - 309. doi: 10.1007/978-3-319-72156-9.
22. Waner, M., & Suen, J.Y., 1999. A classification of congenital vascular lesions. In: Waner, M., & Suen, J.Y., eds., *Hemangiomas and Vascular Malformations of the Head and Neck*. New York: Wiley-Liss, pp. 1 - 1232.
23. Werner, J.A., Dune, A.A., Folz, B.J., Rochels, R., Bien, S., Ramaswamy, A., & Lippert, B.M., 2001. Current concepts in the classification, diagnosis and treatment of hemangiomas and vascular malformations of the head and neck, *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 258(3): pp. 141 - 149. doi: 10.1007/s004050100318.
24. Wu, J.K., & Ascherman, J.A., 2009. Vascular anomalies, In: Guyuron, B., Eriksson, E., Persing, J.A., Chung, K.C., Disa, J., Gosain, A., Kinney, B.M., & Rubin, J.P., eds., *Plastic Surgery: Indications and Practice*, 1st ed., China: Saunders Elsevier, pp. 761 - 777

Analisis Kejadian Sumbing Bibir dan Langit: Studi Deskriptif Berdasarkan Tinjauan Geografis

Ulfa Elfiah^{*a}, Kushariyadi^b, Septa S. Wahyudi^a

^aFaculty of Medicine Jember University

^bFaculty of Nursing Jember University

*Corresponding author: Ulfa Elfiah- Faculty of Medicine Universitas Jember. Email address: ulfa.fk@unej.ac.id

ARTICLE INFO

Kata Kunci: geografis, agrobisnis, sumbing bibir dan langit-langit, angka kejadian, studi deskriptif

ABSTRAK

Latar Belakang: Angka kejadian sumbing bibir dan langit-langit masih tinggi di Indonesia sedangkan proses penatalaksanaannya masih belum optimal. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan analisis kejadian sumbing bibir dan langit-langit berdasarkan tinjauan geografis sehingga dapat menemukan model penanganan yang tepat untuk mengurangi angka kejadian sumbing bibir dan langit-langit.

Metode: Penelitian ini merupakan jenis penelitian deskriptif dengan menggunakan data rekam medis di salah satu rumah sakit di provinsi Jawa Timur Indonesia. Data yang digunakan adalah data penderita sumbing bibir dan langit-langit antara tahun 2017-2020. Data yang diperoleh kemudian dikelompokkan berdasarkan wilayah asal penderita yang kemudian dituangkan dalam sebuah peta untuk memberikan gambaran penyebaran penderita sumbing bibir dan langit-langit. Sedangkan karakteristik penderita seperti angka prevalensi, jenis kelainan dan pekerjaan orang tua ditampilkan dalam bentuk tabel.

Hasil: Penelitian menunjukkan bahwa kejadian kelainan sumbing bibir dan langit-langit hampir merata di seluruh wilayah Jember bahkan terdapat sepuluh wilayah yang memiliki angka kejadian lebih dari 5 penderita. Tingginya angka kejadian ini kemungkinan berhubungan dengan faktor-faktor risiko seperti pekerja orang tua sebagai petani, penggunaan pestisida dan pencemaran logam berat yang banyak ditemukan di wilayah Jember yang secara geografis merupakan daerah perkebunan dan pertanian sebagai penyebab kejadian kelainan kongenital ini.

Kesimpulan: Pemetaan penderita secara geografis akan memudahkan dalam menentukan prediksi angka kejadian dan faktor resiko terjadinya kelainan sumbing bibir dan langit-langit serta memudahkan dalam membuat sistem penanganan penderita sesuai dengan kondisi wilayah masing-masing penderita.

PENDAHULUAN

Secara spesifik prevalensi kejadian sumbing bibir dan langit-langit di berbagai negara berbeda-beda. Hasil studi menunjukkan bahwa prevalensi global dari sumbing bibir dan langit-langit

adalah 0,992/1.000 kelahiran hidup. Hasil studi lain menyebutkan bahwa angka kejadian sumbing bibir dan langit-langit adalah 1 dari 700 kelahiran di seluruh dunia dan 1 dari 500 kelahiran di Asia dan penduduk asli Amerika^{1,2}. Di Amerika

Serikat, angka kejadian sumbing bibir dan langit-langit sekitar 1:600 kelahiran. Menurut pusat pengendalian dan pencegahan penyakit bahwa di Amerika Serikat ada sekitar 2.650 bayi lahir dengan sumbing langit-langit, dan 4.440 bayi lahir dengan sumbing bibir dengan atau tanpa celah langit-langit setiap tahunnya^{3,4}. Di negara-negara Asia angka kejadian kelainan ini juga berbeda-beda. Di Filipina angka kejadian sumbing bibir antara 1/500 dan 1/625 kelahiran⁵, di Jepang angka Insidennya adalah 1,1 hingga 2,13 per 1.000 kelahiran dan 1,81 per 1.000 atau 1 dari 55 kelahiran di Korea Selatan⁶.

Sedangkan Di Indonesia angka kejadian sumbing bibir dan langit-langit juga masih cukup tinggi dengan jumlah kejadian mencapai 1.596 penderita. Sjamsudin & Maifara (2017) menjelaskan bahwa berdasarkan klasifikasi jenis sumbing, jenis kelamin dan letak kelainan sumbing gambaran angka kejadian di Indonesia sebagai berikut: penderita sumbing bibir dan langit-langit sebanyak 50.53%, penderita sumbing bibir saja sebanyak 24.42% dan penderita sumbing langit-langit sebanyak 25.05%. Berdasarkan jenis kelamin dan tipe kelainan angka kecacatan ini terdiri dari frekuensi sumbing pada penderita laki-laki sebanyak 55.95% dan perempuan sebanyak 44.05%, tipe sumbing di sebelah kiri berjumlah 44.29% dan sumbing di sebelah kanan berjumlah 25.02% penderita⁷.

Penyebab secara pasti kelainan sumbing bibir dan langit-langit sampai saat ini belum pasti. Akan tetapi beberapa hasil studi menunjukkan penyebab terpenting terjadinya kelainan sumbing bibir dan langit-langit bersifat kompleks dan multifaktorial yang melibatkan faktor genetik, lingkungan dan interaksi antara genetik dengan lingkungan (Ahmed, et al., 2016; Khan, et al., 2020). Bukti patogenesis genetik telah tersedia selama bertahun-tahun. Literatur ilmiah

menunjukkan bahwa pewarisan *Non Syndrome Cleft Lip / Palate* sebesar 70%. Data ini didukung oleh bukti dari studi kembar dan analisis diferensial lebih lanjut yang menegaskan peran genetika dalam patogenesis sumbing bibir dan langit-langit. Risiko terjadinya sumbing bibir dan langit-langit adalah jika terdapat riwayat keluarga positif menderita kelainan ini maka orang tua yang terkena memiliki peluang 3-5% untuk melahirkan anak yang terkena, dan jika terdapat anak yang mengalami kecacatan maka orang tua memiliki peluang 40% untuk melahirkan anak yang lain mengalami kecacatan⁸.

Beberapa studi epidemiologi melaporkan bahwa kejadian sumbing bibir dan langit-langit berhubungan dengan ibu penderita yang terpapar rokok, mengkonsumsi alkohol (tingkat partisipasi), menggunakan obat antiepilepsi dan kortikosteroid, mengalami malnutrisi asam folat serta mengalami infeksi selama kehamilan. Semua kondisi ini mempengaruhi lingkungan intrauterin ibu selama kehamilan⁹. Studi lain melaporkan bahwa pemenuhan kecukupan nutrisi ibu selama hamil berhubungan erat dengan status sosial ekonomi keluarga. Hasil penelitian membuktikan bahwa faktor gizi berhubungan erat dengan tingkat sosial ekonomi. Semakin rendah status sosial ekonomi keluarga maka semakin tinggi risiko cacat sumbing^{9,10}. Faktor lingkungan lain seperti paparan bahan kimia pestisida diduga mempengaruhi terjadinya sumbing bibir dan langit-langit. Di Iowa prevalensi ibu yang terpapar pestisida adalah 35.4% kasus sumbing bibir dan langit-langit, 32.1% kasus sumbing langit-langit, 32.3% kelompok kontrol sebagai pekerja yang potensial terpapar pestisida selama periode paparan kritis kehamilan. Pestisida diduga menyebabkan perubahan kualitas faktor genetik dari maternal dan paternal penderita¹¹.

Pada perkembangannya sumbing bibir dan langit-langit akan memberikan dampak yang tidak menyenangkan pada penderita karena akan memengaruhi penampilan wajah, fungsi kejiwaan, dan fungsi fisik (pembicaraan, pendengaran, fungsi makan) serta fungsi sosial^{1,12}. Dampak dari kecacatan ini tidak hanya dirasakan oleh penderita tetapi juga dirasakan oleh orang tua dan keluarga penderita sumbing bibir dan langit-langit. Secara psikologis orang tua merasa kaget, sedih, malu, khawatir, takut, dan merasa bersalah melihat bayinya yang cacat serta stigma buruk yang diberikan oleh lingkungannya menyebabkan orang tua enggan untuk berinteraksi secara sosial¹³. Oleh karena adanya dampak yang cukup berat ini maka perlu adanya pendekatan khusus terhadap penderita dan keluarganya agar supaya penanganan sumbing bibir dan langit-langit ini bisa teratasi dengan baik. Salah satunya adalah dengan mengetahui angka kejadian dan faktor-faktor resiko yang menjadi penyebab kejadian sumbing bibir dan langit-langit yang berbasis wilayah. Melalui pendekatan wilayah ini akan didapatkan karakteristik spesifik dari masing-masing penderita yang merupakan data penting peta penyebaran penderita. Sehingga data ini ke depannya diharapkan dapat menjadi dasar dalam menemukan model penanganan yang tepat untuk mengurangi angka kejadian sumbing bibir dan langit-langit serta mengurangi dampak yang tidak baik yang dirasakan oleh penderita dan keluarganya.

METODE

Penelitian ini merupakan jenis penelitian deskriptif dengan jumlah populasi penelitian adalah sebanyak 130 data rekam medis seluruh penderita sumbing bibir dan langit-langit yang melakukan pemeriksaan ke RS Paru Jember pada periode tahun 2017 sampai November 2020. Sedangkan penentuan sampel penelitian menggunakan teknik purposive sampling dengan kriteria

inklusi antaralain: penderita berdomisili di wilayah Jember, data identitas penderita dan orang tua tercatat lengkap serta data rekam medis terbaca dengan jelas. Hasil penelusuran diperoleh 73 data rekam medis yang masuk dalam kriteria penelitian ini. Selanjutnya data yang diperoleh dikelompokkan berdasarkan wilayah asal yang kemudian dituangkan dalam sebuah peta untuk memberikan gambaran penyebaran penderita sumbing bibir dan langit-langit. Sedangkan karakteristik penderita seperti angka prevalensi, jenis kelainan dan pekerjaan orang tua ditampilkan dalam bentuk tabel.

HASIL

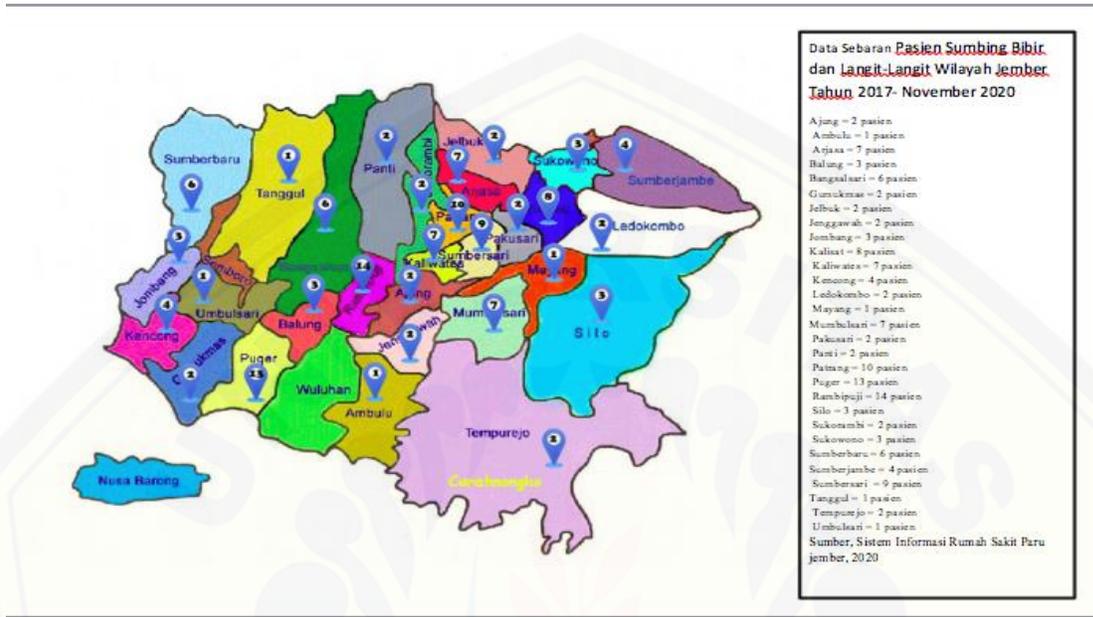
Hasil penelitian menunjukkan bahwa angka kejadian sumbing bibir dan langit di wilayah Jember selama 3 tahun sejak tahun 2017 sampai dengan bulan November 2020 cukup tinggi dengan jumlah tertinggi terjadi pada tahun 2017 dan 2019. Angka kejadian ini dihitung berdasarkan asumsi bahwa apabila angka kelahiran bayi di wilayah Jember setiap tahun diperkirakan mencapai angka 36.137 kelahiran¹⁴. Berdasarkan rumus perbandingan angka kejadian dibandingkan angka kelahiran setiap tahun maka angka prevalensi sumbing bibir dan langit-langit di wilayah Jember akan tergambar dalam tabel 1 berikut ini:

Tabel 1. Angka kejadian sumbing bibir dan langit-langit di wilayah Jember

Tahun	Prevalensi	
	Angka kejadian/36137 kelahiran	Angka Kejadian/1000 kelahiran
2017	1:860	1,2:1000
2018	1:1571	0,64:1000
2019	1:903	1,1:1000

Novem ber 2020	1:1445	0,69:1000
----------------------	--------	-----------

Gambaran sebaran penderita sumbing bibir dan langit-langit di wilayah Jember dapat dilihat pada gambar 1 dibawah ini:



Gambar 1. Sebaran penderita sumbing bibir dan langit-langit wilayah Jember.

Pada gambar 1 diatas terlihat bahwa kejadian penderita sumbing bibir dan langit-langit hampir tersebar merata pada seluruh wilayah Jember yaitu mencapai dua puluh sembilan wilayah kecamatan dari total tiga puluh satu kecamatan yang ada di wilayah Jember dan hanya ada dua wilayah yang tidak memiliki kejadian sumbing bibir dan langit-langit. Dua daerah tersebut adalah kecamatan Wuluhan dan kecamatan Semboro. Selanjutnya, dari

dua puluh sembilan kecamatan terdapat sepuluh kecamatan yang memiliki kejadian sumbing bibir dan langit-langit lebih dari lima orang yaitu kecamatan Puger, Arjasa, Bangsalsari, Kalisat, Patrang, Sumberbaru, Sumbersari, Kaliwates, Rambipuji, dan Mumbulsari. Kecamatan Rambipuji merupakan kecamatan dengan angka kejadian yang paling tinggi yaitu sebanyak empat belas orang.



Gambar 2. Sebaran 10 wilayah dengan angka kejadian tinggi di Jember.

Sedangkan gambaran pekerjaan orangtua partisipan pada penelitian ini dapat dilihat pada tabel 2 berikut ini:

No	Pekerjaan Suami	Jumlah
1	Karyawan swasta	2
2	Buruh tani	6
3	Sopir	1
4	Pembantu RT	1
5	Pedagang	5
6	Petani	16
7	TKW/ TKI	2
8	PNS	1
9	Buruh kebun	1
10	Pengasuh anak yatim	1
11	Pesuruh di SD	2

12	Kuli bangunan	4
13	Guru ngaji	1
14	Nelayan	3
15	Guru	5
16	Sales	1
17	Gojek	1
18	Koperasi	1
19	Kurir	1
20	Becak	1
21	Wiraswasta	17

Pada tabel diatas terlihat bahwa tiga pekerjaan terbesar dari orang tua partisipan adalah wiraswasta , petani dan sebagai buruh tani.

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil analisis geografis ini didapatkan data bahwa kabupaten Jember memiliki angka kejadian yang tinggi bila dibandingkan dengan angka kejadian kelainan sumbing bibir dan langit-langit secara global dimana angka kejadian kelainan ini mencapai angka sebesar 1: 750 kelahiran dan sebesar 1:500 kelahiran hidup di Asia dan Amerika^{1,2}. Hasil temuan ini diperkuat oleh Sholichah (2018) yang menjelaskan bahwa proporsi kejadian sumbing bibir dan langit – langit di wilayah Jember mencapai angka 67,8% dan angka ini merupakan angka yang paling tinggi bila dibandingkan dengan angka kejadian kelainan cacat bawaan lainnya¹⁵. Apabila dibandingkan dengan studi lain yang dilakukan di wilayah Indonesia seperti wilayah ibukota Jakarta yang memiliki angka prevalensi sebesar 13,9% maka angka kejadian di wilayah Jember masih dikategorikan rendah¹⁶.

Analisis geografis ini menjadi sangat penting untuk dihubungkan dengan kejadian prevalensi sumbing bibir dan langit-langit. Hal ini dikarenakan angka kejadian ini akan terus meningkat mencapai 7500 orang setiap tahunnya^{17,18}. Selain itu melalui analisis geografis ini akan dapat ditemukan faktor-faktor resiko yang mungkin menjadi penyebab kelainan ini. Secara teori penyebab dari kecacatan ini bersifat multifaktorial dimana faktor kondisi alam merupakan salah satu faktor yang diduga berkaitan dengan kejadian ini. Teori ini didukung oleh salah satu studi yang menyebutkan bahwa salah satu faktor yang mempengaruhi angka kejadian dari kelainan sumbing bibir dan langit-langit selain faktor etnis dan gender adalah letak geografis¹⁹.

Berdasarkan letak geografis ini ada sepuluh wilayah di Jember yang mengalami kejadian sumbing tertinggi. Hasil analisa jenis tanah sepuluh wilayah

ini menunjukkan bahwa sebagian besar memiliki jenis tanah latosol. Sedangkan kecamatan lainnya mempunyai tipe tanah Regosol, Mediterans dan Gley. Apabila dipelajari lebih jauh maka jenis tanah sangat berhubungan dengan pola pengelolaan lahan. Maka berdasarkan jenis tanah yang dimiliki oleh masing-masing kecamatan ini maka wilayah-wilayah di kabupaten Jember cocok sebagai lahan pertanian dan perkebunan dengan jenis tanaman yang banyak dikembangkan di wilayah ini adalah tanaman tembakau. Bahkan tembakau menjadi salah satu komoditi ekspor andalan tidak hanya untuk wilayah Jember tapi juga Indonesia. Dengan kondisi alam yang mayoritas sebagai wilayah perkebunan dan pertanian maka sebagian besar penduduk yang hidup disekitar perkebunan bekerja sebagai petani ataupun buruh. Hal ini mendukung temuan hasil penelitian bahwa sebagian besar partisipan memiliki pekerjaan sebagai petani dan buruh tani. Hasil ini juga sesuai dengan data profil kabupaten Jember tahun 2018 penduduk diatas 15 tahun yang bekerja di bidang pertanian sebesar 505.050 orang.

Selain sebagai lahan perkebunan tembakau kabupaten Jember juga mengembangkan wilyahnya menjadi kawasan industri pengolahan hasil pertanian dan tembakau. Pergudangan tembakau tersebar pada daerah bagian barat dan timur yang meliputi kecamatan Bangsalsari, Rambipuji, Balung, Jenggawah, Arjasa, Pakusari, Kalisat, dan Sukowono. Adanya wilayah perkebunan dan industri tembakau yang luas di wilayah Jember secara otomatis dapat menjelaskan bahwa mengapa masyarakat Jember memiliki tingkat risiko paparan yang tinggi terhadap tembakau. Sehingga paparan tembakau ini kemungkinan menjadi salah satu penyebab tingginya angka prevalensi kejadian sumbing bibir dan langit-langit di Jember. Alasan ini diperkuat oleh

Sadler 2010 dalam Solichah (2018) yang membuktikan bahwa paparan tembakau pada orang tua terutama ibu yang bekerja atau bertempat tinggal dekat daerah industri dan limbah pabrik tembakau memiliki faktor risiko untuk melahirkan anak dengan kelainan kongenital¹⁵. Temuan dari Sadler ini juga dapat menjelaskan mengapa daerah Bangsalsari, Rambipuji, Balung, Arjasa, Pakusari, dan Kalisat yang termasuk daerah industri tembakau memiliki angka kejadian sumbing bibir cukup tinggi dibandingkan dengan kecamatan lainnya.

Luasnya pengolahan tanah untuk pertanian dan perkebunan di wilayah Jember meningkatkan pula kebutuhan akan penggunaan pestisida untuk menghilangkan hama tanaman. Studi sebelumnya membuktikan bahwa para petani tembakau di wilayah Jember sudah lebih dari sepuluh tahun menggunakan pestisida sebagai salah satu usaha untuk meningkatkan produksi tanaman tembakau dalam proses budidaya. Tidak hanya pada tanaman tembakau, petani lainpun seperti petani jeruk juga menggunakan pestisida dalam meningkatkan produksi tanamannya²⁰. Pestisida merupakan zat kimia yang sangat berbahaya efeknya bila berakumulasi dalam tubuh manusia. Pada konsentrasi yang cukup tinggi pestisida dapat menyebabkan perubahan fungsi sistem reproduksi dan menimbulkan efek taratogenik sebagai akibat adanya efek mutasi pada sel-sel gamet induk atau mutasi pada awal masa kehamilan. Selanjutnya, diperkirakan oleh WHO bahwa ada satu juta orang yang mengalami keracunan pestisida dengan tingkat kematian yang dialami akibat keracunan ini mencapai 0,4-1,9% setiap tahun^{21,22}. Alasan ini sebagai dasar untuk menjelaskan penyebab tingginya angka prevalensi sumbing bibir dan langit-langit di wilayah Jember. Hal ini juga diperkuat dari penelitian sebelumnya yang membuktikan bahwa ada hubungan yang

signifikan paparan pestisida dengan kejadian kelaianan kongenital di wilayah Jember¹⁵.

Faktor penyebab lain yang diduga dapat menyebabkan kelainan kongenital adalah logam berat seperti timbal atau Pb. Beberapa penelitian melaporkan bahwa akumulasi timbal di dalam tubuh manusia dapat menyebabkan gangguan pada sistem reproduksi dengan cara menurunkan kualitas semen. Tidak hanya menimbulkan kelainan pada manusia, logam berat juga dapat menyebabkan kematian makhluk hidup di lingkungan manusia seperti kematian ikan, udang dan lain sebagainya (Pratiwi, 2020). Penelitian sebelumnya membuktikan bahwa wilayah Pakusari di Jember mengalami kontaminasi logam berat sebagai akibat pengelolaan tempat pembuangan sampah yang kurang baik. Sehingga logam berat timbal mencemari sumur-sumur penduduk yang digunakan sebagai sumber air untuk kehidupan sehari-hari. Dilaporkan bahwa kadar timbal (Pb) pada lima air sumur monitoring TPA di Pakusari melebihi baku mutu lingkungan untuk persyaratan air bersih dimana kadar timbalnya lebih besar dari 0,05 mg/l²³. Logam berat ini tidak hanya mencemari air sumur dalam perkembangannya juga banyak ditemukan pada air laut yang merupakan muara akhir dari aliran sungai. Oleh karena itu tingginya angka kejadian sumbing bibir dan langit-langit di wilayah pesisir dan dataran rendah di wilayah Jember ada kemungkinan berhubungan dengan logam berat.

Kekurangan dalam penelitian ini adalah tidak semua karakteristik partisipan digali pada penelitian ini sehingga perlu dikembangkan lebih dalam lagi pada penelitian berikutnya agar dapat membuktikan bahwa kejadian sumbing bibir dan langit-langit yang terjadi di wilayah Jember disebabkan oleh multifaktorial. Karakteristik yang perlu diteliti lebih lanjut meliputi: riwayat kehamilan ibu, riwayat penggunaan obat-obatan selama hamil, riwayat makanan ibu

selama hamil, faktor genetik orang tua terkait kelainan kongenital yang sama atau kelainan yang berbeda dan status gizi keluarga serta pendapatan orang tua.

KESIMPULAN

Data pemetaan sebaran penderita sumbing bibir dan langit-langit merupakan salah satu strategi untuk menentukan angka kejadian dan faktor-faktor risiko penyebab kelainan ini. Adanya model wilayah ini akan memudahkan petugas kesehatan dan pendamping dalam memahami karakteristik penderita dan keluarganya sehingga memudahkan dalam memberikan edukasi yang tepat kepada keluarga penderita sumbing dan masyarakat sekitarnya. Apabila proses ini berjalan dengan baik maka akan meningkatkan keberhasilan penanganan penderita pada semua tahapan mulai dari tahap promotif, kuratif dan preventif yang pada akhirnya dapat menurunkan angka kejadian sumbing yang diperkirakan akan bertambah terus.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ono, S., Ishimaru, M., Matsui, H., Fushimi, K., & Yasunaga, H. (2015). Effect of hospital volume on outcomes of surgery for cleft lip and palate. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 73(11), 2219–2224.
2. WHO. (2015). *Addressing the global challenges of craniofacial anomalies*. http://www.who.int/genomics/publications/CFA_Completed_text.pdf#search='Addressing+the+challenges+of+cranio+facial+anomalies'
3. Bronkhorst, A., Allareddy, V., Allred, E., Ross, E., & Shusterman, S. (2015). Assessment of morbidity following insBronkhorst, A., Allareddy, V., Allred, E., Ross, E., & Shusterman, S. (2015). Assessment of morbidity following insertion of fixed preoperative orthopedic appliance in infants with complete cleft lip and palate. *Oral S. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 119(3), 278–284.
4. Prevention, C. for D. C. and. (2014). *Centers for Disease Control and Prevention 2014*.
5. Mendoza, R. . (2009). Public Health Policy and Medical Missions in the Philippines: the case of oral-facial clefting. *Asia Pac J Public Health*, 21, 94–103
6. Yılmaz HN, Önem Özbilen E, Üstün T. (2019). The Prevalence of Cleft Lip and Palate Patients: A Single-Center Experience for 17 Years. *Turk J Orthod* ; 32(3): 139-44.
7. Sjamsudin, E. & Maifara, D. (2017). Epidemiology and characteristics of cleft lip and palate and the influence of consanguinity and socioeconomic in West Java, Indonesia: a five-year retrospective study. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2017.02.250>.
8. Bender PL (2000) Genetics of cleft lip and palate. *J Pediatr Nurs* 15: 242–249.
9. Muntz, HR., & Meier, J. (2013). The Financial Impact of Unrepaired Cleft Lip and Palate in the Philippines. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*.
10. Durning, P., Chestnutt, IG., Morgan, MZ., & Lester, N. (2007). The Relationship Between Orofacial Clefts and Material Deprivation in Wales. *Cleft Palate Craniofac J*, 44, 203–207.
11. Suhl, J., Romitti, P.A., Rocheleau, C., Cao, Y., Burns, T.L., Conway, K., Bell, E.M., Stewart, P., Langlois, P., & Prof. (2018). Parental occupational pesticide exposure and nonsyndromic orofacial clefts. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*.

12. Mossey, PA, Little, J., Munger, RG, Dixon, MJ, Shaw, W. (2009). Cleft Lip and Palate. *Lancet*, 1773–1785.
13. Nelson, P.A., Kirk, S.A., Caress, A.L., Glenny, A.M. (2012). Parents' emotional and social experiences of caring for a child through cleft treatment. *Qualitative health Research* 22(3) 346-359. New York.
14. Badan Pusat Statistik Provinsi Jawa Timur. 2019. *Provinsi Jawa Timur Dalam Angka*. (2019). Diakses pada tanggal 5 juli 2021. https://www.google.com/search?q=Provinsi+jawa+timur+dalam+angka+2019&safe=strict&client=safari&channel=mac_bm&sxsrf=ALeKk01fBvWYFi4JqaReYyMEDk2lZuc9g%3A1625498818713&ei=wiTjYlr4KsnYz7sP3a-iwAg&oq=Provinsi+jawa+timur+dalam+angka+2019&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EAMyAggAOgcIABBHELAD0gYIABAWEB5KBAhBGABQvB9YtC1ghDhoAXAAeACAafgCiAHMBpIBBzluMi4wLjGYAQCgAQGqAQdnd3Mtd2l6yAEIwAEB&sclient=gws-wiz&ved=0ahUKEwi64a_9nszxAhVJ7HMBhd2XCIgQ4dUDCA0&uact=5#

15. Sholichah, N. U. (2018). Hubungan Paparan Pestisida dengan Kejadian Kelainan Kongenital di Kabupaten Jember. *Repository. Unej.Ac.Id*
16. Riskesdas, K. (2013). *Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar*. Retrieved from <https://www.litbang.kemkes.go.id/laporan-riset-kesehatan-dasar-riskesdas/>
17. Kembaren, L. (2012). Add 7500 people with cleft lip per year. *National Journal*. 11, 11.
18. Kunjana, T., & Zuliyanto, A. (2017). Studi Komparatif Kejadian Celah Orofisial Menurut Tingkat Konsumsi Suplemen Asam Folat. *Sainteks*, 159–168.
19. Aspirini, R. R., Susanti, E. Y., & Prihanti, G. S. (2018). Hubungan Jenis Kelamin dan gambaran celah bibir non sindromik cleft center FK UMM. *Unimus*, 9–15. jurnal.unimus.ac.id
20. Indrayani, R., Ningrum, P. T., Ellyke, E., Marufi, I., Moelyaningrum, A. D., Hartanti, R. I., ... Syamila, A. I. (2020). Kejadian Mild Cognitive Impairment pada Petani Tembakau Pengguna Pestisida di Kabupaten Jember. *Media Kesehatan Masyarakat Indonesia*, 16, 76.
21. Benitez. F.J, Acero. J.L, Real F.J, G. C. (2008). Nanofiltration processes applied to the removal of phenyl-ureas in natural waters. *Journal of Hazardous Materials*, 165, 714–723.
22. Nazer, J., & Cifuentes, L. (2011). Estudio epidemiológico global del síndrome de Down. *Revista Chilena de Pediatría*.
23. Widyasari, N., Moelyaningrum, A. D., & Pujiati, R. S. (2013). Analisis potensi pencemaran timbal (pb) pada tanah , air lindi dan air tanah (sumur monitoring) di tpa pakusari

Makalah hasil penelitian tidak lebih dari 30 halaman yang diketik dengan spasi ganda jarak tepi-tepi kertas dengan tulisan adalah 2,5 cm dengan huruf times new roman ukuran 12 poin pada kertas A4 (21x29,7 cm). Komunikasi singkat dan laporan pendahuluan tidak lebih dari 10 halaman yang diketik sama seperti di atas. Tinjauan Pustaka dan laporan kasus tidak lebih dari 20 halaman. Penulis diminta mengirimkan tiga eksemplar naskah kepada editor yang dilengkapi dengan disket berisi naskah tersebut dan pernyataan tertulis yang ditandatangani oleh semua penulis bahwa naskah tersebut belum dipublikasikan. Makalah dialamatkan kepada redaksi Jurnal Rekonstruksi & Estetik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Jl. Mayjend Prof. Dr. Moestopo No. 6-8, Surabaya60131. Makalah disampaikan dalam format word document (*.docx) dan dua berkas salinan (print out).

Naskah disusun dengan urutan sebagai berikut :

- a) **Judul dan Artikel** dalam bahasa Indonesia. Dalam halaman judul, berisi judul makalah yang ditulis ringkas dan tidak menggunakan singkatan. Nama penulis yang dicantumkan haruslah orang yang ikut bertanggung jawab terhadap isi makalah dan telah memberikan kontribusi dan substansial dalam konsep dan desain atau analisis dan intepretasi data, penulisan makalah atau melakukan revisi, pembuatan makalah versi terakhir yang akan dipublikasikan. Nama penulis dan institusi atau lembaga untuk korespondensi dilengkapi nomer telepon, faks, dan email.
- b) **Abstrak** dibuat dalam bahasa Indonesia dan Inggris berbentuk abstrak terstruktur, memuat inti pendahuluan, metode, hasil terpenting dan simpulan utama (tidak lebih dari 250 kata untuk hasil penelitian dan 150 kata untuk laporan kasus, komunikasi singkat atau laporan pendahuluan. Disertai kata kunci (3-10 kata) (Abstract beserta key word).
- c) **Isi makalah** tersusun dalam urutan : judul, pendahuluan, metode, hasil, diskusi dan kesimpulan. Tidak diperkenankan menggunakan singkatan yang tidak lazim. Data hasil ukur menggunakan sistem unit internasional. Angka di awal kalimat ditulis lengkap dalam huruf tereja. Pencantuman nomor daftar pustaka, nomor gambar dan table tersusun sesuai urutan kemunculan isi. Gunakan angka arab yang ditulis *superscript* untuk merujuk daftar pustaka.
- d) **Metode** mengandung klarifikasi bahan yang digunakan dan bagan dari eksperimen. Referensi harus disertakan untuk metode yang tidak diketahui.
- e) **Metode Statistik.** Metode statistic yang digunakan harus diterangkan dalam bab metodologi dan untuk metode yang jarang digunakan harus diterangkan secara detail serta diberi keterangan rujukannya.
- f) **Hasil Diskusi** harus dapat menjelaskan hasil dari penelitian.
- g) **Ucapan Terima Kasih** terbatas untuk pemberi bantuan teknis dan atau dana serta dukungan dari pemimpin institusi.
- h) **Daftar pustaka** disusun sesuai dengan ketentuan Vancouver. Sebaiknya tidak lebih dari 25 buah dan berupa rujukan terbaru dalam suatu decade terakhir. Rujukan diberi nomor sesuai urutan pemunculannya dalam narasi. Hindari penggunaan abstrak dan komunikasi pribadi kecuali sangat esensial. Nama jurnal disingkat sesuai yang tercantum dalam Index Medicus. Rujukan yang telah diterima namun belum diterbitkan dalam suatu jurnal

ditulis sesuai aturan dan tambahan : Inpress. Dalam membaca contoh ini dan nantinya dalam menulis rujukan harap diperhatikan urutan letak penulis, judul artikel, nama jurnal (nama buku), tahun, volume (nomer) dan halaman serta tanda baca di antaranya. Cantumkan nama semua penulis bila tidak lebih dari 6 orang; bila lebih dari 6 orang penulis, tulis nama 6 penulis pertama diikuti oleh *et al.*

- i) **Gambar dan tabel**, beserta keterangannya. Disajikan dalam lembar terpisah. Judul table diletakkan di atas dan setiap table teridentifikasi dengan nomer yang ditulis dalam bahasa arab. Setiap singkatan dalam table diberi keterangan sesuai urutan alphabet berupa catatan di bawah tabel. Gambar diberi nomer dengan angka arab dan nama/keterangan yang ditulis di bawah. Foto bila ada disertakan dalam kertas kilap dan diberi keterangan seperti gambar. Keterangan pada gambar dan tabel harus cukup informative, sehingga mudah untuk dimengerti. Permintaan pemuatan gambar berwarna akan dikenakan biaya reproduksi. Foto dikirimkan dalam kemasan yang baik; kerusakan bukan tanggung jawab redaksi. Gambar dalam bentuk grafik harus asli (bukan hasil fotocopy) dengan ukuran lebar (sisi horizontal) maksimum 8,5 centimeter. Angka dan huruf keterangan gambar menggunakan huruf bertipe Times New Roman berukuran 8 poin. Gambar dalam bentuk foto hitam putih dicetak pada kertas licin berukuran kartu pos. Angka huruf yang digunakan dalam tabel juga menggunakan huruf bertipe Times New Roman berukuran 8 poin.

Contoh penulisan daftar rujukan

Artikel dalam jurnal

Cantumkan 6 penulis pertama kemudian diikuti dengan et al.

Bila lebih dari 6 penulis :

1. Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Friedl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow up. Br J Cancer 1996 ; 73: 1006-12.

Organisasi sebagai penulis

1. The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996, 164: 282 - 4.

Tanpa nama penulis

1. Cancer in South Africa (editorial). S Afr Med J 1994; 84 : 15

Buku dan monograf

Penulis perorangan

1. Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nded. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Editor sebagai penulis

1. Norman IJ, Redfern SJ. Mental health care for elderly people. New York : Churchil Livingstone ; 1996.

Organisasi sebagai penulis dan penerbit

1. Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington (DC) : The Institute ; 1992.

Bab dalam buku

1. Philips SJ, Whsnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension : pathophysiology, diagnose and management. 2nd ed. New York : Raven Press; 1995. P. 465-78