

Komisaris Utama: dr. Seno Purnomo,
Direktur Utama: dr. Mahesa Paranadipa Maykel, M.H.Kes,
Direktur Keuangan & Administrasi: Dewi Poernomo Sari, SE, MM
Pemimpin Redaksi: DR. Dr. Aida SD Hoemardani, SpKK(K), FINSDV, FAADV,
Sekretaris Direktur: Indah Permata Sari, SE

Redaksi: dr. Muhamad Angki Firmansyah, dr. Maria Florencia Deslivia, dr. Hayatun Nufus, Sp.PD,
dr. Hari Nugroho, Sp.OG, dr. Gita Nurul Hidayah, dr. Risca Marcelena, dr. Frans Liwang, dr. Naldo Sofian,
dr. Husniah, Sp.ak, **Kepala Divisi Penelitian :** dr. Ekasakti Octohariyanto, MPd, Ked., **Desain Grafis :** Nanung Haryanto,
Pemasaran : Aminah, R. Agung Linggarjati, **Sirkulasi :** Endang Kusnaran,
Keuangan : Kartini, Muhamad Nuh

Kontributor:
dr. Pribakti B., dr. Denny Khusen

Koresponden:
Drs. Zainul Kamal (Jogjakarta), dr. Darmono S.S (Semarang), dr. Dwicha Rahmawansa S. (Surabaya),
dr. Laurentius A. Pramono (Jakarta), dr. Nyityasmono Tri Nugroho, Sp.B (Jerman)

Alamat Redaksi & Sirkulasi:
RUKO MITRA MATRAMAN BLOK B-10
Jl. Pemuda No. 289, Rawamangun, Jakarta Timur 13220, Telp. (021) 2298 5159, PO. BOX. 1202/JKS 12012.
E-mail : medika_gp@yahoo.co.id, Rekening Bank a/n PT. Medika Media Mandiri :
BANK CENTRAL ASIA KCU Wahid Hasyim, Jl KH. Wahid Hasyim No.183 A-B, Jakarta Pusat 10240, No. AC: 028 311 2541

Diterbitkan oleh:
PT. Medika Media Mandiri
Surat Izin Usaha Perdagangan (SIUP) Kecil : Nomor: 117/24.1PK/31.75.01/-1.824.27/e/2016.

REDAKSI KEHORMATAN DAN MITRA BESTARI

Dr. Bisono, Bagian Ilmu Bedah-RSCM/FKUI Jakarta.
Dr. Moh. Adib Khumaidi, SpOT, Fakultas Kedokteran dan Kesehatan UMJ, Bagian Bedah Orthopedi dan Traumatologi RSUD Cengkareng, Banten.
Dr. Otte J. Rachman, Bagian Kardiologi RSCM/FKUI Jakarta.
Prof. Dr. Arjatmo Tjokronegoro, PhD, Bagian Biologi FKUI Jakarta.
Prof. Dr. dr. Budi Santoso, Sp OG(K), Bagian Obstetri dan Ginekologi RSUD dr. Soetomo.
Prof. DR. dr. Fachmi Idris, M.Kes, Kesehatan Masyarakat dan Ilmu Kedokteran Komunitas, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.
Prof. Dr. Hadiarto, Bagian Paru RS Persahabatan, FKUI Jakarta.
Prof. DR. Iskandar Wahidiyat, Bagian Ilmu Kesehatan Anak RSCM/FKUI Jakarta.
Prof. Dr. Junus Alkatiri, Bagian Penyakit Dalam, FK UNHAS Ujung Pandang.
Prof. M. Thaha MD, PhD, FINASIM, FACP, FASN, FK UNAIR Surabaya.
Prof. Dr. Urip Harahap, Apt, Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara.
Prof. DR. R. Utji, Bagian Mikrobiologi, FKUI Jakarta.

Pedoman Umum

- Naskah yang diterima adalah karangan asli yang hanya ditujukan kepada MEDIKA dan belum pernah dipublikasikan (kecuali abstrak atau laporan yang disajikan dalam temu ilmiah).
- Semua makalah yang ditujukan kepada jurnal ini akan melalui proses tanggapan ilmiah dari mitra bestari (peer reviewer) dan/atau tanggapan editorial. Dewan Redaksi berhak melakukan suntingan naskah dalam rupa, gaya, bentuk, dan kejelasan, tanpa mengubah isi.
- Naskah yang tidak dimuat akan dikembalikan jika sebelumnya ada permintaan. Naskah dialamatkan kepada Redaksi Jurnal Kedokteran Indonesia MEDIKA: RUKO MITRA MATRAMAN BLOK B-10, Jl. Matraman Raya Jakarta Timur 13150; e-mail: medika_gp@yahoo.co.id atau redaksi@jurnalmedika.com. Telp: 021-2298 5159. Naskah yang dikirimkan dan urutan nama penulis dianggap sudah mendapat persetujuan publikasi dari semua penulis.
- Naskah dikirimkan dalam bentuk CD atau file program MS-WORD atau yang kompatibel dan 2 (dua) berkas salinan (print out) yang tersusun sesuai urutan: 1) halaman judul; 2) abstrak Indonesia dan Inggris; 3) isi; 4) ucapan terima kasih; 5) daftar pustaka; 6) tabel; 7) gambar dan keterangan.

Penulis

- Pencantuman nama penulis berdasarkan kontribusi yang bermakna dalam:
- Konsep, desain, analisis, dan interpretasi data;
- Penulisan makalah atau revisi kritis bagian isi;
- Pembuatan makalah versi terakhir yang dipublikasikan;
- Setiap perubahan dalam pencantuman nama penulis setelah naskah diserahkan harus menyertakan persetujuan tertulis oleh semua penulis.

Hak Cipta

- Hak cipta seluruh isi naskah yang telah dipublikasikan beralih kepada penerbit MEDIKA dan seluruh isinya tidak boleh direproduksi dalam bentuk apapun tanpa izin penerbit.
- Seluruh pernyataan dalam naskah merupakan tanggung jawab penulis.

Teks

- Naskah ditulis dalam Bahasa Indonesia yang baku, atau, dalam keadaan tertentu dapat ditulis dalam Bahasa Inggris dengan ejaan Amerika.
- Naskah diformat dengan ukuran kertas letter (8 x 11 inci atau 21,8 x 28,2 cm); diketik dengan spasi ganda; dengan huruf Times New Roman ukuran 12.
- Satuan ukuran yang dipakai menggunakan Sistem Internasional (SI).
- Semua teks dibuat dalam dokumen elektronik (WORD atau PDF).
- Kecuali untuk unit pengukuran, penggunaan singkatan sangat tidak dianjurkan kecuali didahului kepanjangannya pada kemunculan pertama.

Naskah dari Luar

ARTIKEL PENELITIAN merupakan laporan hasil penelitian kesehatan dan kedokteran dasar.

- Susunan dimulai dari Judul; Abstrak; Pendahuluan; Metodologi; Hasil; Diskusi; Kesimpulan; dan Ucapan Terima Kasih.
 - Teks tidak melebihi 2700–3500 kata (15–20 halaman).
 - Abstrak berbahasa Indonesia dan Inggris (masing-masing maksimal 200 kata); disusun dalam satu alinea dengan struktur latar belakang, metode, hasil, dan simpulan, tanpa disertai subjudul tersebut; disertai 3–10 kata kunci.
 - Jumlah keseluruhan tabel dan gambar maksimal 5 (lima) buah.
 - Daftar pustaka tidak melebihi 30 buah.
- TINJAUAN PUSTAKA** merupakan tulisan kajian literatur yang komprehensif dan ilmiah dari sebuah topik, dengan penekanan pada perkembangan dalam lima tahun terakhir.
- Tulisan dapat menjelaskan konsep dasar, deteksi atau identifikasi masalah, atau intervensi terapi terkini yang berkembang.
 - Teks tidak melebihi 3500 kata (20 halaman).
 - Gambar dan tabel maksimal 6 (enam) buah.
 - Daftar pustaka yang dimuat tidak melebihi 100 buah.
 - Tidak memerlukan abstrak.

LAPORAN KASUS merupakan laporan kasus yang menarik, yang mungkin ditemui dokter umum, dengan kesulitan diagnosis, serta memberikan suatu pembelajaran. Lebih disukai jika memiliki ilustrasi yang baik. Harus disertakan surat persetujuan publikasi dari pasien atau keluarganya secara tertulis atau secara elektronik.

Tulisan yang Diolah Redaksi

EDITORIAL berisi bahasan tentang sebuah artikel yang secara bersamaan di muat di MEDIKA. Bahasan mengenai substansi, konsep, metodologi, atau pengambilan simpulan.

Nama Obat

- Harus menggunakan nama generik.
- Bila merek tertentu digunakan dalam penelitian, cantumkan nama merek dan produsennya dalam tanda kurung mengikuti penulisan pertama nama generik pada bagian

Metode Statistik

- Metode statistik yang digunakan harus diterangkan dalam bab Metodologi dan untuk metode yang jarang digunakan harus diterangkan secara detail serta diberi keterangan rujukannya.
- Panduannya tercantum di Bailar JC III, Mosteller F. Guidelines for statistical reporting - articles for medical journals: amplifications and explanations. Ann Intern Med 1988;108:266–73.

Daftar Pustaka

- Usia rujukan diutamakan tidak lebih dari lima tahun.
- Daftar rujukan disusun sesuai ketentuan Vancouver.
- Rujukan diberi nomor sesuai urutan pemunculan dalam makalah.
- Nama jurnal disingkat sesuai Index Medicus.
- Cantumkan semua penulis bila berjumlah enam orang atau kurang; tetapi bila tujuh orang atau lebih, cantumkan enam nama pertama dan diikuti dengan "et al."

Semua Naskah yang Dimuat Dalam Majalah Medika tidak Diperbolehkan Disalin atau Diperbanyak Tanpa Seizin Majalah Medika.

EDITORIAL

Kanker Kepala dan Leher, Jenis Kanker yang Juga Perlu Diwaspadai (MP)	84
---	----

ARTIKEL PENELITIAN

Gambaran Klinis pada Kanker Kepala dan Leher di Rumah Sakit Kanker "Dharmas" (RSKD), Jakarta (SEPTIAWATI, TIARLAN SIRAIT, EVLINA SUZANNA)	85
---	----

World Federation For Medical Education: Its Functions and Roles in Developing Future Medical Education Pengembangan Pendidikan Kedokteran Masa Depan (I.OETAMA MARSIS, MARIYA MUBARIKA)	92
---	----

TINJAUAN PUSTAKA

Overactive Bladder (DENNY KHUSEN)	104
---	-----

Peningkatan C-Peptide Pada Krisis Hiperglikemia (ANIK WIDIJANTI, HANI SUSIANTI, KRISTIN INDRIANA, YETI INDRAWATI)	111
---	-----

LAPORAN KASUS

Metode Operasi Haultain Pada Kasus Inversio Uteri Akut Post Partum (PRIBAKTI B, CHALID M, IHYA RIDLO NIZOMY)	117
--	-----

Kanker Kepala dan Leher, Jenis Kanker yang Juga Perlu Diwaspadai

Tanggal 27 Juli mendatang merupakan hari yang diperingati sebagai Hari Kanker Kepala dan Leher Sedunia. Namun banyak pihak yang belum menaruh perhatian banyak kepada kanker jenis ini. Hal ini mungkin disebabkan jenis kanker kepala dan leher bukan kanker di urutan teratas terbanyak dunia sebagaimana kanker payudara dan kanker leher rahim atau serviks. Kanker kepala dan leher saat ini menduduki peringkat keenam kanker terbanyak dunia. Kasusnya per tahun mencapai 500.000, dan perkiraan kematian karena kanker ini sebanyak 300.000 kasus.

Berdasarkan data Kementerian Kesehatan, angka kejadian penyakit kanker di Indonesia (136.2/100.000 penduduk), angka ini berada pada urutan 8 di Asia Tenggara, sedangkan di Asia berada di urutan ke 23. Kejadian tertinggi untuk laki-laki adalah kanker paru (19,4/100.000 penduduk) yang diikuti kanker hati (12,4/100.000 penduduk). Sedangkan pada perempuan yang tertinggi adalah kanker payudara (42,1/100.000 penduduk) diikuti kanker leher rahi (23,4/100.000 penduduk).

Kejadian kanker kepala dan leher di kota Jakarta pada tahun 2005-2007 sebanyak 8,7 per 100.000 penduduk pada laki-laki, sedangkan pada perempuan sebanyak 6,7 per 100.000 penduduk. Kanker kepala dan leher di RS Kanker Dharmais pada rentang tahun 1993-2007 sebesar 15% dari keseluruhan kasus kanker. Penyebab kematian akibat kanker di RS Kanker Dharmais menunjukkan kanker nasofaring menempati peringkat keempat (7,3%) pada laki-laki dan peringkat ketujuh (3,5%) pada perempuan. Pada tahun 2008-2010, frekuensi kanker nasofaring terjadi peningkatan yaitu menempati peringkat kedua (12,6%) pada

laki-laki dan menempati peringkat keenam (2,7%) pada perempuan.

Peningkatan angka kasus kanker kepala dan leher ini perlu mendapat perhatian banyak pihak, terutama pada kaum laki-laki yang memiliki tingkat prevalensi lebih tinggi dibandingkan perempuan. Hal ini menjadi sangat penting karena gejala kanker jenis ini sering tidak disadari yang menyebabkan pendeteksian baru dilakukan ketika sudah mencapai stadium lanjut, akibatnya penanganan penanganannya yang diberikan menjadi terlambat. Hal ini yang menyebabkan angka kematiannya menjadi lebih tinggi.

Terdapat beberapa langkah sebagai upaya pencegahan dan penanganan kanker kepala dan leher lebih dini dapat dilakukan, yaitu 1) rutin melakukan pemeriksaan kesehatan khususnya penanda tumor (tumor marker); 2) lakukan pola hidup sehat seperti menghindari asap rokok atau berhenti merokok, rajin berolah raga dan mengonsumsi makanan dengan asupan nutrisi seimbang.

Pada edisi MEDIKA kali ini, terdapat artikel dengan judul "Gambaran Klinis Pada Kanker Kepala dan Leher di Rumah Sakit Kanker Dharmasi Jakarta". Diharapkan dengan menyimak artikel ini dapat menambah pengetahuan tenaga kesehatan terhadap gejala kanker sehingga dapat dilakukan tindakan lebih cepat guna mengurangi angka kesakitan dan kematian pada pasien pengidap kanker kepala dan leher. Namun di luar itu semua, tindakan pencegahan tentunya lebih baik karena akan lebih meningkatkan produktifitas serta menurunkan akan kesakitan dan kematian akibat kanker. (MP)

Gambaran Klinis pada Kanker Kepala dan Leher di Rumah Sakit Kanker “Dharmais” (RSKD), Jakarta

Abstrak

Kepala dan leher merupakan area kompleks dengan banyak struktur fungsional berbeda yang letaknya berdekatan satu sama lain mencakup pada saluran aerodigestive atas. Tingginya angka ini karena kanker nasofaring dan tiroid termasuk 10 kanker terbanyak pada laki-laki dan perempuan. Frekuensi kasus kanker kepala dan leher di RSKD tahun 1993-2007 adalah 15% dari seluruh kasus keganasan.

Tujuan penelitian untuk mengetahui profil kanker kepala dan leher sehingga dapat tersedianya data dasar bagi penelitian-penelitian selanjutnya.

Penelitian bersifat *cross sectional* menggunakan data tahun 1998-2007 dengan kriteria inklusi adalah pasien baru kanker kepala dan leher yang pertama kali didiagnosis secara klinis di RSKD selanjutnya dengan mikroskopik baik di RSKD atau di rumah sakit lain.

Dari 262 kasus sebesar 55.73% pada laki-laki dan 44.27% perempuan. Pada laki-laki kasus terbanyak pada usia 45-59 tahun dan dibawah 45 tahun. Gambaran klinis yang paling sering muncul baik pada laki-laki dan perempuan adalah benjolan.

Rasio kanker kepala dan leher adalah 1 : 0,8, dengan usia kejadian terjadi di usia produktif. Kanker nasofaring terbanyak pada laki-laki sedangkan tiroid pada perempuan. Gambaran klinis utama adalah berupa benjolan.

Kata kunci: kanker kepala dan leher, gambaran klinis, registrasi kanker

Abstract

Head and neck is a complex area with many different functional structures adjacent to each other covering the upper aerodigestive tract. Nasopharynx and thyroid cancers include in the top ten of cancer types in Jakarta. The frequency in DNCH in 1993-2007 was 15% of all malignancies.

The aim of research is to know clinical features of head and neck cancer to provide the basic data for further studies.

The cross sectional study conducted using data in 1998-2007 with inclusion criteria were new patients of head and neck cancer that were first diagnosed clinically in DNCH and continued to the microscopic either in DNCH or other hospitals.

Out of 262, the percentage of male and female are 55.73% and 44.27% respectively. In male, most cases were 45-59 years old and under 45 years (43.97%). Lump was the most common clinical feature.

The ratio of head and neck cancers between male and female are 1: 0.8, while the age of cancer occurs at the productive to elderly age. The most common cancer in head and neck cancer in male is nasopharyngeal cancer, while in female is thyroid. The most common clinical feature in both sexes is lump.

Keywords: head and neck cancers, clinical features, cancer registration

**SEPTIAWATI,
TIARLAN SIRAIT,
EVLINA SUZANNA**

Subbagian Registrasi
Kanker, Bagian Penelitian
dan Pengembangan,
RSKD

Latar Belakang

Anatomi kepala dan leher sangat kompleks karena banyak struktur fungsional yang berbeda yang terletak berdekatan satu sama lain. Organ pencernaan, pernapasan, saraf, dan sistem endokrin hanya berjarak beberapa milimeter satu sama lain. Kanker kepala dan leher mencakup pada saluran aerodigestive atas, yakni bibir, rongga mulut, kelenjar ludah, orofaring, nasofaring, hipofaring, rongga hidung, sinus paranasal, laring, dan tiroid.¹ Letak yang berdekatan menyebabkan gejala yang muncul saling tumpang tindih diantara lokasi di kepala dan leher, sehingga diperlukan pemeriksaan lebih lanjut untuk menentukan lokasi primer kanker.

Di Amerika Serikat hampir 75.000 kasus baru dari kanker kepala dan leher didiagnosis tahun 2001 dengan sekitar 30.000 kasus kematian akibatnya.² Kasus kanker kepala dan leher yang paling banyak terjadi di Amerika Serikat adalah tiroid (29%), laring (15%), dan mukosa orofaringeal (12%).² Di Belanda kejadian kanker kepala dan leher termasuk dalam sepuluh besar kanker terbanyak, dimana kanker laring merupakan kasus yang paling banyak terjadi pada laki-laki, sedangkan pada perempuan adalah tiroid.³ Sebanyak 912 kasus meninggal akibat kanker kepala dan leher di Belanda pada tahun 2000.⁴ Di Korea kejadian kanker kepala dan leher menduduki peringkat keenam, dimana kanker laring paling banyak pada laki-laki dan kanker tiroid paling banyak terjadi pada perempuan.³ Sedangkan, di Thailand, statistik dari *National Cancer Institute of Thailand* menyatakan kejadian kanker kepala dan leher menduduki peringkat keempat dari semua keganasan⁵ dengan hampir 1.500 kasus meninggal dari karsinoma bibir-rongga mulut dan faring tiap tahunnya.⁶ Kasus kanker kepala dan leher yang paling banyak terjadi di Thailand adalah kanker nasofaring pada laki-laki dan kanker tiroid pada perempuan.²

Laki-laki berisiko 2-3 kali lebih tinggi dibanding perempuan pada kanker nasofaring.⁷ Kejadian kanker kepala dan leher di kota Jakarta pada tahun 2005-2007 adalah sebanyak 8.7 per 100.000 penduduk pada laki-laki dan 6.7 per 100.000 penduduk pada perempuan.⁸ Kanker kepala dan leher di RS Kanker Dharmais pada tahun 1993-

2007 adalah sebesar 15% dari keseluruhan kasus kanker dengan persentase sebesar 25.6% dan 9.0% masing-masing pada laki-laki dan perempuan. Rasio kasus kanker kepala dan leher di RS Kanker Dharmais pada laki-laki dan perempuan adalah 1.6 : 1 masing-masing frekuensinya sebesar 60.9% dan 38.2%.⁹ Penyebab kematian akibat kanker di RS Kanker Dharmais pada tahun 1993-1997 menunjukkan bahwa kanker nasofaring menempati peringkat keempat (7.3%) pada kematian laki-laki dan menempati peringkat ketujuh (3.5%) pada kematian perempuan. Tahun 1998-2002 kanker nasofaring menempati peringkat ketiga pada laki-laki (10.7%) dan peringkat ketujuh pada perempuan (3.2%). Pada kasus tahun 2003-2007, kematian akibat kanker nasofaring menempati peringkat ketiga (8.5%).¹⁰ Frekuensi kanker nasofaring di RS Kanker Dharmais pada tahun 2008-2010 menempati peringkat kedua (12.6%) pada laki-laki dan menempati peringkat keenam (2.7%) pada perempuan.⁹

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui distribusi gambaran demografi dan gambaran klinis pada kanker kepala dan leher tahun 1998-2007.

Materi dan Metode

Penelitian dilakukan secara *cross sectional* dengan mengumpulkan data pasien kanker kepala dan leher dengan diagnosis tahun 1998-2007. Data didapatkan dari data sekunder di Sub bagian Registrasi Kanker bagian Penelitian dan Pengembangan Rumah Sakit Kanker Dharmais. Data tersebut merupakan hasil dari kegiatan Registrasi Kanker berbasis Rumah Sakit yang kemudian akan dilengkapi dari rekam medik pasien yang dimaksud. Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Kanker Dharmais pada bulan Agustus – November 2012. Klasifikasi kasus mengikuti sistem pengkodean ICD-O-3, September 2011 (*International Classification of Disease for Oncology 3rd Edition*) dimana kode perilaku tumor untuk keganasan adalah/3. Penelitian ini akan memberikan gambaran mengenai demografi pasien (jenis kelamin, usia, tempat tinggal, status perkawinan, status pendidikan terakhir) dan gambaran klinis yang dikeluhkan pasien. Sampel

penelitian dengan kriteria inklusi adalah pasien baru kanker kepala dan leher yang pertama kali didiagnosis secara klinis di RS Kanker Dharmais selanjutnya telah dilakukan pemeriksaan mikroskopik dan belum pernah diterapi. Dari 3,720 kasus kanker kepala dan leher hanya 262 kasus yang masuk kriteria inklusi. Data diolah secara univariat dengan menggunakan perangkat lunak *Microsoft office Excel* dan ditampilkan dalam bentuk tabel.

Hasil Penelitian

Pada studi ini kasus kanker kepala dan leher lebih umum terjadi pada laki-laki daripada perempuan dengan rasio 1 : 0.8. Kemudian, puncak

Tabel 1. Distribusi kasus berdasarkan jenis kelamin, kelompok usia, domisili, status pernikahan dan pendidikan

Demografi	Total
	262 (100)
Jenis Kelamin	
Laki-laki	146 (55.7)
Perempuan	116 (44.3)
Usia	
< 45 Tahun	95 (36.3)
45 - 59 Tahun	98 (37.4)
> 59 Tahun	69 (26.3)
Domisili	
Jakarta	111 (42.4)
Luar Jakarta	151 (57.6)
Status Pernikahan	
Menikah	213 (81.3)
Janda/duda	21 (8)
Lajang	24 (9.2)
Tidak diketahui	4 (1.5)
Pendidikan	
Tidak sekolah	1 (0.4)
Tidak tamat SD	1 (0.4)
Tamat SD	51 (19.5)
Tamat SMP	33 (12.6)
Tamat SMA	89 (34)
Tamat Diploma/Perguruan Tinggi	49 (18.7)
Tidak diketahui	38 (14.5)

Tabel 2. Distribusi kasus berdasarkan jenis kelamin dan topografi

Topografi pada kanker kepala dan leher	Laki-laki		Perempuan		Total	
	N	%	n	%	N	%
Nasofaring	67	45.89	28	24.14	95	36.26
Tiroid	6	4.11	42	36.21	48	18.32
Rongga Mulut	23	15.75	22	18.97	45	17.18
Tonsil-Orofaring	19	13.01	7	6.03	26	9.92
Kelenjar Liur	12	8.22	11	9.48	23	8.78
Rongga Hidung	8	5.48	5	4.31	13	4.96
Laring	9	6.16	1	0.86	10	3.82
Hipofaring	2	1.37	-	-	2	0.76
Total	146	55.73	116	44.27	262	100.00

kasus terjadi pada kelompok usia 45-59 tahun (37.4%). Sebagian besar berstatus menikah (81.3%), berdomisili di luar Jakarta (57.6%) dan pendidikan terakhir SLTA (34%).

Pada studi ini jumlah kasus berdasarkan jenis kelamin dan topografi pada kanker kepala dan leher mendapatkan proporsi terbanyak kanker nasofaring adalah pada laki-laki, sedangkan kanker tiroid terbanyak pada perempuan.

Tabel 3 menunjukkan distribusi gambaran klinis kanker kepala dan leher yang paling sering muncul adalah benjolan di leher sebesar 46.6% dan paling umum terjadi pada kanker tiroid dan nasofaring masing-masing sebesar 66.7% dan 62.1%. Sedangkan, tidak ditemukan benjolan pada kanker hipofaring. Gangguan pendengaran paling sering terjadi pada kanker nasofaring sebesar 45.3% dan mimisan paling sering terjadi pada kanker rongga mulut diikuti oleh kanker nasofaring masing-masing sebesar 53.8% dan 38.9%. Kemudian, gangguan pernafasan dan sulit menelan terjadi di seluruh topografi di kanker kepala dan leher. Gangguan pernafasan dan perubahan suara paling sering ditemukan pada kanker laring sebesar 40% dan 70%. Sedangkan, sulit menelan paling sering ditemukan pada kanker orofaring.

Pada studi ini jumlah kasus berdasarkan tipe histologi, karsinoma tidak berdiferensiasi merupakan histologi yang paling umum untuk kasus kanker kepala leher yang terjadi pada kanker nasofaring. Sedangkan, adenokarsinoma

Tabel 3. Distribusi gambaran klinis pada kanker kepala dan leher berdasarkan topografi

Gambaran Klinis	Total																	
	Rongga Mulut		Kelenjar Liur		Orofaring		Nasofaring		Hipofaring		Rongga Hidung		laring		Tiroid		Kepala dan Leher	
	45	23	26	95	2	13	10	48	262	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Benjolan di leher	5	11.1	5	21.7	18	69.2	59	62.1	-	-	2	15.4	1	10	32	66.7	122	46.6
Gangguan pendengaran	1	2.2	-	-	4	15.4	43	45.3	2	100	2	15.4	-	-	-	-	52	19.8
Mimisan	-	-	-	-	4	15.4	37	38.9	-	-	7	53.8	-	-	-	-	48	18.3
Gangguan pernafasan	3	6.7	2	8.7	4	15.4	22	23.2	1	50	7	53.8	4	40	4	8.3	47	17.9
Sulit menelan	5	11.1	1	4.3	6	23.1	8	8.4	1	50	2	15.4	1	10	5	10.4	29	11.1
Sakit kepala	3	6.7	1	4.3	1	3.8	20	21.1	-	-	2	15.4	-	-	2	4.2	29	11.1
Perubahan suara	2	4.4	-	-	5	19.2	6	6.3	1	50	-	-	7	70	2	4.2	23	8.8
Gangguan penglihatan	-	-	-	-	1	3.8	15	15.8	-	-	1	7.7	-	-	-	-	17	6.5

Tabel 4. Distribusi kasus kepala dan leher berdasarkan tipe histologi

Tipe Histologi	n= 262	%
Karsinoma tidak berdiferensiasi	66	25.19
Adenokarsinoma papilari	32	12.21
Karsinoma sel skuamosa berkeratin	31	11.83
Karsinoma sel skuamosa tidak berkeratin	29	11.07
Karsinoma sel skuamosa, NOS	24	9.16
Limfoma malignum, sel-B besar, difus, NOS	15	5.73
lainnya	65	24.81

papilari terbanyak kedua karena terjadi pada kanker tiroid yang menjadi kasus terbanyak kedua pada studi ini.

DISKUSI

Gambaran Demografi

Dari 262 kasus kanker kepala dan leher di RS Kanker Dharmais didapatkan perbandingan kasus antara laki-laki dan perempuan 1 : 0.8 dengan persentase sebesar 55.73% dan 44.27%. Hal ini serupa dengan angka kejadian di negara, seperti Amerika, Belanda dan Thailand menunjukkan rasio kejadian laki-laki dan perempuan masing-masing, yaitu 1:0.8, 2:1 dan 1:0.6.³ Sedangkan, Data registrasi kanker berbasis rumah sakit, RS Kanker Dharmais mendapatkan rasio antara laki-laki dan perempuan 1.6:1.⁹ Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa kejadian kanker kepala

dan leher didominasi oleh laki-laki.

Pada studi ini kanker tiroid adalah kanker paling banyak ditemukan pada perempuan (tabel 2). Rata-rata umur pada saat diagnosis adalah 40 tahun.¹¹ Sedangkan, kasus kanker nasofaring paling banyak ditemukan pada laki-laki (tabel 2). Dalam kelompok berisiko tinggi, kejadian kanker nasofaring meningkat setelah usia 30 tahun dan puncaknya pada 40-60 tahun, selanjutnya menurun.^{12,13} Sedangkan, data 15 tahun (tahun 1993-2007) registrasi kanker berbasis rumah sakit, RS Kanker Dharmais menemukan puncak kejadian untuk kanker kepala dan leher pada laki-laki diusia antara 45-59 tahun sebesar 37.89% dan usia <45 tahun sebesar 45.92% pada perempuan.⁹ Sedangkan, studi ini menemukan untuk keseluruhan kanker kepala dan leher puncak usia kejadian pada kelompok usia 45-59 tahun dan diikuti kelompok usia dibawah 45 tahun. Dengan demikian, kejadian kanker kepala dan leher terjadi diusia produktif dan setengah baya.

Gambaran Klinis

Sebagaimana anatomi dari kepala dan leher yang kompleks karena banyak struktur fungsional yang berbeda namun terletak dekat satu sama lain, seperti pencernaan, pernapasan, saraf, dan sistem endokrin yang terletak dalam milimeter satu sama lain.¹ Kanker kepala dan leher merusak fungsi penting tersebut, seperti berbicara, bernafas, penglihatan, pendengaran, makan dan

menelan. Letak yang berdekatan menyebabkan gejala yang muncul saling tumpang tindih diantara lokasi di kepala dan leher, sehingga diperlukan pemeriksaan lebih lanjut untuk menentukan lokasi primer kanker.

Sebagian besar kanker kepala dan leher stadium dini sering tanpa gejala dan gejala sering muncul pada stadium lanjut. Pada kanker nasofaring umumnya tetap tidak terdiagnosis sampai terjadi metastasis ke kelenjar getah bening (KGB) di leher. Benjolan di leher, obstruksi hidung, epistaksis atau mimisan dan gangguan pendengaran adalah gejala yang muncul paling umum. Penglihatan ganda, wajah layu dan sakit kepala dapat muncul pada stadium akhir.^{7,12} Hal tersebut sesuai dengan hasil studi yang memperoleh gambaran klinis yang paling sering ditemukan pada kanker nasofaring diantaranya benjolan di leher diikuti gangguan pendengaran dan mimisan. Studi (Lee AWM et al, 1997) menunjukkan pembesaran KGB leher adalah gejala paling umum di kanker nasofaring 74.5%.¹⁴ Sedangkan, (Zuberi LM, 2004) menunjukkan massa di leher ditemukan pada kanker tiroid sebesar 31.0%.¹⁵ Pada kanker tiroid ketika berkembang, gejala mencakup benjolan atau nodul di depan leher, suara serak atau kesulitan berbicara, kesulitan menelan atau bernapas, dan nyeri di tenggorokan atau leher.¹⁶ Hampir disetiap lokasi pada kanker kepala dan leher mendapati benjolan di leher sebagai gejala yang umum.^{12,14,15,16,17,18,19}

Posisi massa di leher dapat menunjukkan lokasi primernya. KGB regional dari kepala dan leher diberi nama sesuai dengan posisinya di leher, berhubungan dengan segitiga leher dan vena jugularis internal. KGB regional dari kepala dan leher adalah KGB submandibula, ditemukan di segitiga submandibula (KGB level I), KGB jugularis atas (KGB level II), tengah (KGB level III) dan bawah (KGB level IV) dan KGB segitiga posterior ditemukan dalam segitiga leher posterior (KGB level V. Limfe dari mukosa semua lokasi kepala dan leher mengalir ke daerah KGB leher. Limfe dari mukosa rongga hidung, sinus dan rongga mulut mengalir ke KGB submandibular (level I) sedangkan limfe dari faring keseluruhan (nasofaring, orofaring dan hipofaring) dan laring mengalir ke KGB jugularis atas (level II). Selain itu,

nasofaring juga mengalir ke segitiga posterior leher (KGB level V). Tiroid terjadi di KGB jugular bawah.²⁰ Dengan demikian, asal benjolan dapat muncul dari setiap lokasi kepala dan leher. Hal ini serupa dengan studi ini yang memperoleh benjolan di leher sebagai gejala yang paling umum disemua lokasi kanker kepala dan leher. Selain benjolan di leher, gejala yang ditemukan pada kanker kepala dan leher, seperti perdarahan di hidung/mimisan, gangguan pernafasan, gangguan saat menelan, perubahan suara, gangguan saraf dan gangguan terkait saluran pernafasan bagian atas lainnya.^{12,14,15,16,17,18,19,21}

Berdasarkan WHO tahun 1991, karsinoma nasofaring dibagi ke dalam tiga jenis¹² : Karsinoma sel skuamosa berkeratin (tipe I), Karsinoma sel skuamosa tidak berkeratin (tipe 2) yang dikategorikan menjadi dua. berdiferensiasi dan tidak berdiferensiasi dan karsinoma sel skuamosa basal (tipe 3).¹² karsinoma tidak berdiferensiasi (*undifferentiated*) dengan penyumbang terbesar dari kanker nasofaring. Hal ini sejalan dengan Studi (Adham M. et al, 2012) terhadap kasus kanker nasofaring di RSCM menemukan tipe histologi yang paling banyak adalah karsinoma tidak berdiferensiasi sebesar 85.0%.²² Kejadian Karsinoma tidak berdiferensiasi dihubungkan dengan infeksi virus Epstein Bar (EBV).¹²

Sedangkan, adenokarsinoma papilari adalah penyumbang terbesar kanker tiroid. Hal ini sesuai dengan literatur bahwa kanker tiroid papilari menyumbang sekitar 80-90% dari semua keganasan tiroid, paling sering muncul pada orang dewasa dan juga pada anak-anak dan remaja.²³ Kanker tiroid terjadi lebih umum tiga kali pada perempuan dibandingkan laki-laki. Kejadian adenokarsinoma papilari biasanya dikaitkan dengan riwayat hubungan keluarga pertama yang memiliki kanker, seperti kejadian kanker payudara pada usia muda meningkatkan kejadian kanker tiroid setelah lima tahun didiagnosis.²⁴

Kemudian, karsinoma sel skuamosa merupakan penyumbang terbesar untuk kanker kepala dan leher lainnya, salah satunya mengenai bibir-rongga mulut. Berdasarkan literatur menyatakan lebih 90% kanker kepala dan leher adalah karsinoma sel skuamosa.^{12,25} Studi (Santos HBP, et al, 2016) menemukan bahwa merokok dengan atau

mengonsumsi alkohol pada KSS rongga mulut pada pasien usia muda (<45 tahun) dan bagian yang paling umum terkena adalah lidah.²⁶ Namun, beberapa studi telah menyatakan bahwa pasien usia muda (<45 tahun) pada KSS rongga mulut kemungkinan pasien yang tidak merokok dan peminum, tetapi disebabkan faktor risiko lainnya, seperti riwayat keluarga, asupan gizi yang tidak seimbang dan infeksi oleh HPV.^{27,28,29} Sedangkan, merokok dan konsumsi alkohol sudah dinyatakan menjadi faktor risiko yang penting untuk KSS pada orang usia lanjut.

Etiologi kanker kepala dan leher sangat kompleks yang erat kaitannya dengan karakteristik banyak faktor. Faktor risiko tersebut diantaranya merokok, konsumsi alkohol, kebersihan mulut yang tidak baik, infeksi virus (HPV, HSV, and EBV) dan makanan yang diawetkan dengan garam.¹²

Laki-laki memiliki risiko lebih besar terhadap jenis kanker ini daripada perempuan. Namun, pada studi ini persentasenya tidak begitu jauh. Berdasarkan laporan, Indonesia adalah negara tertinggi ketiga dengan perokok aktif terbanyak di dunia, dengan persentase 63% pada laki-laki dan 5% pada perempuan. Banyaknya perokok aktif sejalan dengan meningkatnya perokok pasif. Lebih dari 30% anak Indonesia dilaporkan merokok sebelum usia 10 tahun. Hal ini diperkuat dengan proses terbentuknya sel kanker dalam tubuh manusia yang disebut karsinogenesis berkisar antara 10-30 tahun.³⁰ Dengan diperolehnya puncak usia terjadinya kanker kepala dan leher 45-59 tahun dan dibawah usia 45 tahun, kemungkinan sebagian besar sudah merokok dibawah usia 15 tahun untuk dapat memiliki resiko terjadinya kanker kepala dan leher di puncak usia tersebut. Selain dari merokok, sebagian besar pasien berdomisili di Jakarta dan sekitarnya. Hal ini memungkinkan lebih besar terpajan dengan banyak jenis asap, seperti industri, polusi dan sebagainya yang berperan kuat terhadap karsinogenesis. Namun, kekurangan dari studi ini tidak mengambil variabel merokok, alkohol atau faktor risiko lainnya dari kanker kepala dan leher. Dengan demikian, baik laki-laki maupun perempuan mempunyai peluang yang sama besar untuk terjadinya kanker kepala dan leher.

Kesimpulan

Pada kanker daerah kepala dan leher kasus lebih umum terjadi pada laki-laki dari perempuan, terjadi pada usia produktif dan tengah baya. Sebagian besar baik pada laki-laki dan perempuan merupakan tamatan SMA, telah menikah dan berdomisili di luar Jakarta. Kanker nasofaring terbanyak pada laki-laki sedangkan tiroid pada perempuan. Gambaran klinis yang sering muncul baik pada laki-laki maupun perempuan adalah benjolan di leher dengan frekuensi yang hampir sama terjadi pada kanker nasofaring dan tiroid. Benjolan dileher tidak ditemukan pada kanker hipofaring.

Daftar Pustaka

1. National Cancer Institute. SEER Training Modules. <http://training.seer.cancer.gov/head-neck/anatomy>. Diunduh pada tanggal 19 September 2012.
2. Davies L, Welch HG. Epidemiology of head and neck cancer in the United States. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2006;135:451-457.
3. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX [Editorial]. CI5-IX-Age Specific Table, IARC 2007; 9.
4. Visser O, Siesling S, Dijk JAAMV. (Eds.): Eleventh report of the Netherlands Cancer Registry. Incidence of cancer in the Netherlands 1999/2000. VIKC, 2003.
5. Martin N. Cancer Incidence and Leading Sites. In: *Cancer in Thailand. Vol.III, 1995-1997, Vol. 3* (ed. Patel, N.): 9-18 (National Cancer Institute, Thailand, Bangkok, 2000).
6. Health Information Unit, B.o.H.P.a.S. Number of Death and Death Rates per 100,000 Population by Sex and Causes of Death. t.t.R. ICD Mortality Tabulation List 1, ed.10 (Ministry of Public Health, Bangkok, Thailand, 2003).
7. Tuncer AM, Moore M, Qiao YL, Yoo KY, Tajima K, Ozgul N, Gultekin M. (Eds.): Asian Pacific Organization for Cancer Prevention. Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer Report* 2010; 5.1.14: 268-273.
8. Data belum dipublikasikan. Nilai ASR berdasarkan data Registrasi Kanker Berbasis Populasi Jakarta Tahun 2005-2007.
9. Data belum dipublikasi. Registrasi Kanker Berbasis Rumah Sakit RSKD tahun 1993-2007.
10. Suzanna E, Sirait T, Rahayu PS, Shalmon G, Anwar E, Andalusia R, et al. Registrasi Kanker Berbasis Rumah Sakit di Rumah Sakit Kanker "Dharmais" - Pusat Kanker Nasional, 1993-2007. 2012;(6 Suppl):179-205.
11. Wahid FI, Hussain M, Khan A, Khan IA. Frequency of hypopharyngeal carcinoma in patients presenting with dysphagia. *Pak J Surg* 2012;28(1):17-20.
12. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. (Eds.): World Health Organization classification of Tumors. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. Lyon: IARC Press; 2005.

13. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM (2001). *Globocan 2000: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*.
14. Lee AWM, Foo W, Law SCK, Poon YF, Sze WM, O SK, Tung SY, Lau WH. Nasopharyngeal carcinoma-presenting symptoms and duration before diagnosis. *HKMJ* 1997;3:355-61.
15. Zuberi LM, Yawar A, Islam N, Jabbar A. Clinical Presentation of Thyroid Cancer Patients in Pakistan - AKUH Experience. *JPMA* 2004;54: 526.
16. Facts about Thyroid Cancer. <http://www.thyca.org/thyroid-cancerfacts.htm>. Diunduh dari pada tanggal 14 Januari 2013.
17. To VSH, Chan JYW, Tsang RKY, Wei WI. Review of Salivary Glands Neoplasms. *ISRN Otolaryngology* 2012; 1-6.
18. Ferlito A, Rinaldo A. The pathology and management of subglottic cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2000;257:168-173.
19. Barnes L, Brandwein M, Som PM (2001). *Surgical Pathology of the Head and Neck*. 2nd ed. Marcel Dekker Inc: New York.
20. Vlantis AC, Ng Siu-kwan. The common head and neck cancers. *The Hong Kong Practitioner* November. 2006;28:464-474.
21. Marklund L, Hammarstedt L. Impact of HPV in Oropharyngeal Cancer. *Journal of Oncology* 2011;6 pages.
22. Adham M, Antonius N, Kurniawan, Muhtadi AI, Roezin A, Hermani B, et al. Nasopharyngeal Carcinoma in Indonesia : Epidemiology, Incidence, Sign and Symptoms at Presentation. *Chin J Cancer* 2012;31:185-196.
23. Wartofsky L. Increasing world incidence of thyroid cancer: Increased detection or higher radiation exposure?. *HORMONES* 2010;9(2):103-108.
24. <https://www.cancer.net/cancer-types/thyroid-cancer/risk-factors>. Diunduh pada tanggal 8 November 2018.
25. Mendelhall VM, Mancuso AA, Parsons JT, Stringer SP, Cassisi NJ: Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head & neck primary site. *Head Neck* 1998; 20(8): 739-744.
26. Santos HBP, dos Santos TKG, Paz AR, Cavalcanti YW, Nonaka CFW, Godoy GP, Alves PM. Clinical findings and risk factors to oral squamous cell carcinoma in young patients: A 12-year retrospective analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2016; 21(2): e151-6.
27. Majchrzak E, Szybiak B, Wegner A, Pienkowski P, Pazdrowski J, Luczewski L. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma in young adults: a review of the literature. *Radiol Oncol.* 2014;48:1-10.
28. Kaminagakura E, Villa LL, Andreoli MA, Sobrinho JS, Vartanian JG, Soares FA. High-risk human papillomavirus in oral squamous cell carcinoma of young patients. *Int J Cancer.* 2012;130:1726-32.
29. Nelke KH, Lysenko L, Leszczyszyn J, Gerber H. Human papillomavirus and its influence on head and neck cancer predisposition. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2013;67:610-6.
30. https://en.wikipedia.org/wiki/Smoking_in_Indonesia diunduh pada tanggal 8 November 2018.

World Federation For Medical Education: Its Functions and Roles in Developing Future Medical Education Pengembangan Pendidikan Kedokteran Masa Depan*

I. OETAMA MARSIS MARIYA MUBARIKA*

Professor of the
Department of Obstetrics
& Gynecology,
Faculty of Medicine,
Christian University of
Indonesia, Jakarta.
Members of the College
of Obstetrics & Gyne-
cology Indonesia (KOGI).
Former Chairman of
Executive Board of Indo-
nesian Medica Associa-
tion (PB IDI) 2018-2021.
Chairman of Executive
Board of Indonesian
Medical Association
(PB IDI) 2015-2018.
*Executive Board of
Indonesian Medical
Association (PB IDI)
(2015-2018; 2018-2021).

Abstract

In the era of globalization, medical education has continued to develop steadily. In 2009, the number of medical schools was recorded to increase by 34%, compared to the same number in 1953 in which there were 566 medical schools. Such an increase raises questions over the quality and safety of medical practice and its health workforce. Therefore, World Federation for Medical Education (WFME) attempted to draw up guidelines for standardized global accreditation of international medical education in the effort to improve the quality of medical education throughout the world. According to John Hopkins University School of Medicine, WFME standards in 2005 and its revisions in 2012 and 2015 cannot yet be used as standard evaluation, as testified from minority numbers at 5.6%. It was cited that WFME needed to continuously revise its global standards in the effort to enter the era of global industry 4.0 and the 21st medicine.

Therefore, the aim of this literature study-based paper is to provide a picture of the global standards of WFME accreditation for the medical education at present and in the future (industrial revolution 4.0 — the 21st medical education).

Keywords: WFME, accreditation, global standards, industrial revolution 4.0

Abstrak

Diera globalisasi saat ini, Pendidikan kedokteran terus berkembang. Pada tahun 2009, Jumlah pendidikan kedokteran meningkat sebesar 34%, dibandingkan dengan jumlah yang sama pada tahun 1953 terdapat 566 pendidikan kedokteran. Peningkatan tersebut, menimbulkan pertanyaan terkait kualitas dan keselamatan kerja serta praktik medis dan kesehatannya. Oleh karena itu, Federasi Dunia untuk Pendidikan Kedokteran menyusun pedoman standar akreditasi dunia pendidikan kedokteran skala Internasional dalam upaya meningkatkan kualitas pendidikan kedokteran di seluruh dunia. Menurut John Hopkins universitas pendidikan kedokteran, WFME menggunakan standar pada tahun 2005, yang kemudian terdapat revisi tahun 2012, namun pada tahun 2015 belum dapat digunakan sebagai standar evaluasi, seperti menjadi saksi dari jumlah minoritas pada angka 5.6%. Dengan begitu WFME diperlukan untuk terus merevisi standar global dalam upaya untuk masuk era global industri 4.0 dan 21 tahun pendidikan kedokteran.

Maka, tujuan penulisan penelitian ini untuk mewakili gambaran dari globalisasi standar akreditasi WFME untuk pendidikan kedokteran saat ini dan masa depan (revolusi industri 4.0-21 tahun pendidikan kedokteran).

Kata kunci: WFMW, akreditasi, standar global, revolusi inndustri 4.0

Introduction

Education in the field of medicine has continued to develop steadily in globalization era. A great number of people seek higher and better education outside of their country's border. In addition, over the last two decades the number of medical schools has continued to increase in several countries in the world. It was recorded in World Directory of Medical Schools in 1953 that there were 566 medical schools. The number of medical schools has continued to rise rapidly over the past two decades. In 2009, it was recorded an increase of approximately 34% from the early number. However, such a change in the numbers requires a further study on the quality of medical education, which still presents challenges from various accreditation standards.¹

The increase in the number of medical schools caused globalization in the field of medicine, indicated by the increased number of physicians migrating and cross-border education. Such a rise in the number of medical school raises questions over the quality of medical practice and health workforce. The development of marketing and international competency has been oriented toward Industrial Revolution 4.0.

Industrial Revolution 4.0 occurred as a result of development of automatic and intelligent production.² Therefore, World Federation for Medical Education (WFME) had launched a guidance program to standardize global accreditation of international medical education in the effort to improve the quality of medical education in the world.³ WFME is an organization dedicated to improving the quality of medical education, supported by the objectives of this organization, namely to provide an international forum in order to improve that quality.⁴ WFME has come up with guidelines for making available standards capable of assessing the strengths, weaknesses, and needs which should be improved at both medical institutions and their medical educational program.⁵ Global standards of WFME require periodic studies, such as independent evaluation or review of certain guidelines. The government of Indonesia also employs national standards and guidelines oriented toward global WFME standards. All medical programs in Indonesia are

obligated to pass through periodic national accreditation process every five years. Each medical school in Indonesia must be able to identify its weakness and seek its sustainable improvement. On the other hand, only 20 out of 71 (28%) medical schools, which have been accredited, earned grade "A" — the highest grade of accreditation.⁶

The aim of this paper, which is based on literature study, is to provide a picture on the global standards of WFME in order that medical education at present and in the future may benefit from them (industrial revolution 4.0 — the 21st medical education).

The Roles and Functions of World Federation for Medical Education

WFME was established in 1972 by World Medical Association (WMA) and World Health Organization (WHO). This organization is dedicated to improving the quality of medical education, and currently is led by Dr. David Gordon, who graduated from University of Cambridge, United Kingdom. WFME is an organization that is expected to provide a reference of international standardization. WFME has six regional associations of medical education, which are similar to WHO.⁴ The function of WFME is to provide a platform for improving medical education, and within the global context this will be employed by institutions responsible in the field of medicine.^{7,8,9}

WFME has put together a program of the standardized global accreditation in medical education, which has been approved by WHO and WMA. That program has three functions:^{7,8,9}

1. To galvanize organizations and institutions into fulfilling their responsibilities in medical education to plan changes and improve quality in accordance with international recommendation,
2. To establish national and/or international evaluation system, accreditation, and recognition of medical education institutions, and to ensure the minimum quality standards at medical education programs,
3. To ensure the safety of medical practice and quality of medical personnel with a reference to the standards of global medical education.

Global standards of WFME encompass all stages of medical education, i.e., basic medical education, graduate medical education, and continuing medical education. This trilogy is directed at facilitating the relations between stages of medical education.⁷ In the future, it is necessary for WFME to lay the groundwork for establishing medical education standards as we are entering industrial revolution 4.0.

Discussion

In 2005, both WHO and WFME came to agree to forge collaborations in putting together strategies aimed at designing long-term framework for medical education. One of items in the framework is to direct national and regional institutions and organizations to establish programs, or to introduce system for accreditation. One of the requirements for the accreditation system to be implemented is that the system should be reliable and recognized by medical schools, students, professionals, and healthcare system, as well as public.¹⁰

According to John Hopkins University School of Medicine, WFME standards of 2005 and their revision of 2012 are not feasible to be implemented for evaluation plans. According to the analysis in its journal, only one standard which meets the requirements for program evaluation from the viewpoint of its graduates. Analysis of WFME 2015 standards found minority standards by only 5.6%. This is understandable in light of the fact that it may be challenging logistically, or it may require intensive resources for medical schools to monitor their own graduates, and accreditation institutes do not see it as part of medical school's responsibilities.¹¹

Basic medical curriculum constitutes the foundation of medical education aimed at producing medical personnel, particularly competent physicians. Generally, laymen do not pay any particular attention to the concepts of "doctor" and "medical specialist". However, there is a significant difference between the concepts of doctor and medical specialist, and its process toward specialization. According to the organization of European Union of Medical Specialists, process toward medical specialization varies from country to country. These variations could be observed in policies of

admission, duration, terminology, diploma significance, and license, general structure of medical school, as well as residence training.

The confusion arises when the same term is used to refer to various stages in medical training, with different levels of competence and responsibilities.¹² In the same vein, Opalek et al in 2018 asserted that the system and model of medical education, and license for practice vary from one country to another. Duration of the graduate medical programs may vary considerably, ranging from three to nine years. Even at a more advance level, a graduate degree could be earned in a direct fashion.¹³

Documents such as practice license and degree can be used as a proof that a student has completed his or her medical education, but does not show any evidence regarding content from education, experience, and competence of the medical personnel. What is required is the transcript from the student's medical school of origin, but several institutions do not provide such transcripts. The existing documents may vary in their format, as they come from different countries in the world. This contributes further to the difficulty in the effort to conduct interpretation and comparison. Even the same degree title may represent different level and type of training in various countries across the world.^{12,13}

One thing that should be considered in this BME program is concerned with its curriculum. Wilkes et al indicated that curriculum is the foundation of an education institution and better quality of implementation could serve as an indicator of the success of an education institution. There are a number of definitions from curriculum management. According to Stansbury and Huenecke, curriculum is a process consisting of four phases: 1) identifying and establishing objectives, 2) identifying process for medical specialty education in achieving its objectives, 3) identifying management technique for its curriculum process, and 4) continuous evaluation and reevaluation of its objectives, process, management technique.¹⁴ According to Dunne et al, the objective of curriculum of medical education is to produce graduates who are well-equipped with knowledge, ability in problem-solving, and professional attitudes in

order to serve as a doctor. In United Kingdom, the medical education system attempted maintain two different orientations simultaneously: a) task orientation in which the emphasis is placed on complex and mixed scientific assignments, and b) socio-emotional orientation in which the emphasis is placed on the development of care-givers.¹⁵

Weggemans et al in 2017 identified six countries for the purpose of comparing medical education system, i.e., United States, Canada, United Kingdom, Australia, the Netherlands, and Germany. These countries represent the forefront in the development of medical education in the world, and were selected because they have made enormous contributions to the literature of international medical education.¹²

As shown in Table 1, there are differences in the number of years to be taken in several countries in completing the stage of undergraduate medical school. In their journal, Dunne et al affirmed that in the Netherlands and Germany, the duration of medical school prior to earning graduate degree is six years, including clinical rotation in which medical students would acquire knowledge and competence to work as junior doctor after graduating. (15) Chenot et al showed that in Germany, medical education is structured not around period of years of study, but semesters or trimesters of study. It will take up to six years or 12 semesters and three months to complete the whole curriculum of medical education. Such curriculum consists of basic science (2 years), clinical science (3 years), and clinical year (1 year).¹⁶

By contrast, according to Weggemans et al, in Australia and United Kingdom, medical school may take 5 up to 6 years. (12) It was obvious from the study by Dunne et al that in United Kingdom, the General Medical Council's Recommendations for Tomorrow's Doctor has come up with innovation for British medical school. This school introduced an integrated system of five years, making possible for faster contact with patients, communication competence, and disease prevention. This has resulted in growing numbers of students interested in medical world, to the extent that it necessitates an expansion of clinical teaching at education hospital. (15) In Australia, the process of completing medical school is different from that in the United States and Europe. According to Geffen, Australia entails mandatory internship program which follows in the direction of the British system. This internship program has gradually been introduced by the states and regions in Australia with a view to shifting junior doctors from "understand" to "work" under supervision.¹⁷

In the United States and Canada, medical schools could be completed within the period of four years, or even shorter: three years. However, in these two countries, students are not allowed to pursue their medical education immediately after completing senior high school, but they must attend graduate school for four years — usually at biomedical faculty.¹² Similar to the results found by Dezee et al, in the United States after completing senior high school at the age of 18 years,

Table 1. Comparison of Medical Education in Several Countries¹²

Country	Under-graduate Medical school	Postgraduate				National Licensing Examination	Admission policy	National competency framework
		Internship	Work experience positions	Residency				
				Family medicine/ GP training	Other specialist training			
Australia	5-6 years	1 year	Optional	3-4 years	3-7 years	-	Open market	-
Canada	3-4 years	-	-	2 years	4-6 years	MCCQE ^a	CaRMS ^b	CanMEDS ^c
Germany	6 years	-	-	5 years	5-6 years	State exam	Open market	-
The Netherlands	6 years	-	Optional	3 years	4-6 years	-	Open market	CanMEDS ^c
UK	5-6 years	2 years	Optional	3 years	3-8 years	-	Open market	Good Medical Practice
USA	4 years	-	-	3 years	3-7 years	USMLE ^d	NRMP ^e	ACGME ^f Competencies

a. MCCQE: Medical Council of Canada Qualifying Examination (<http://mcc.ca/examinations/>)

b. CaRMS: Canadian Resident Matching Service (www.carms.ca)

c. CanMEDS: Canadian Medical Educational Directives for Specialists (<http://www.royalcollege.ca/rcsite/canmeds-e>)

d. USMLE: United States Medical Licensing Examination (www.usmle.org)

e. NRMP: National Resident Matching Program (<http://www.nrmp.org/>)

f. ACGME: Accreditation Council for Graduate Medical Education (www.acgme.org)

students must enter university and complete 4 years of graduate school of science education prior to entry into medical school, although there are several schools that treat the first year of medical school as already included in the last year school of science education. Afterwards, prospective students may register and enter school of clinical medicine, known as Allopathic Medical School in the United States. Allopathic Medical School is comprised of 4-year program accredited by Liaison Committee on Medical Education (LCME). Here, students will have an average of 21 hours per week under direct instruction for 38 weeks during pre-clinic years. On the other hand, during clinical years students may spend 38-47 weeks for a year under direct instruction. At pre-clinic time, usually instructions could take the form of lecture, case-based learning, and laboratory experiences (such as use of cadaver). During clinical years, students may directly enter clerkship of specialization, such as internal medicine and general surgery, accompanied by training in that specialization during the final year. During the period of clerkship, students work as interns with consultants or residents.¹⁸

According to Weggemans et al, it is not until students have graduated from medical school that they can start their postgraduate medical education (PME).¹² PME is a stage at which doctors may develop their competence under supervision after completing their basic medical education, and usually they are monitored and must follow specific rules and regulations. PME is the final preparation for certification before obtaining license in order to become a doctor. It should be emphasized that lifelong learning is an incredibly important aspect in the field of medical education, which means that after completing PME students must pursue continuing medical education.⁸ According to WFME evaluation by Damen et al in 2011, only 13% of postgraduate trainings could be conducted at out-patient healthcare facilities (for residents). Therefore, it is considered that a number of residents do not have adequate competence and self-confidence.²⁰

In Indonesia, general practitioner (GP) is a physician who does not have to have graduated from formal and professional training. Recently,

GP has been introduced here. Therefore, it is important to draw up strategies in providing residence training for GPs. In the study conducted by Claramita et al in 2018, it was found that there were significant improvements in GPs who attended weekly clinical update for 40 weeks, compared with those who did not.²²

According to presentations by Weggemans et al in 2017, in Australia and United Kingdom, medical schools are obligated to be followed by internship program prior to entry into postgraduate training. In Australia, internship program lasts for 1 year, which is known as Postgraduate Year 1 (PGY1). During this first year, interns undergo a number of rotations in order to gain experiences from a variety of medical sciences. Completion of this internship constitutes the prerequisite for junior doctor in Australia to earn the title of general practitioner from Medical Board of Australia (MBA). By contrast, in United Kingdom, graduates of medical schools must undergo what is known as Foundation Program. During the first year of Foundation Program (F1), students of medical school will undergo a transition to become independent general practitioners. Upon completion of F1 program students will be registered as full junior doctors by General Medical Council (GMC). In the second year (F2), junior doctors will have the opportunity to develop their capacity, enhance their responsibilities toward patients, and begin to make their own decisions independently. After completing F2 program, these junior doctors will earn award from Foundation Achievement of Competence Document (FACD), and in turn will be eligible to register at specialist program or undergo training program of general practitioner.¹²

In Australia, the Netherlands and United Kingdom, junior doctors may acquire necessary experience by working as a fully-registered GP before getting into PME training. Furthermore, in Australia, junior doctors who have completed PGY1 may continue to work for at least one year at government-owned hospitals and public health services. Meanwhile, in the Netherlands, full registration is awarded after graduating from medical school. The final year represents a transition year, in which students can attend the same program as

internship with higher level of responsibilities toward patients. By this year, students will have reached a level to be eligible for starting residence. There is no formal program, such as internship for junior doctors, as those implemented in Australia and United Kingdom.¹²

In the Netherlands, upon graduating from medical school, students are eligible to obtain full registration and acquire national license certificate. In Australia and United Kingdom, students who have graduated from medical school will be required to complete one or two years at clinic prior to obtaining full registration. On the other hand, in Canada, United States, and Germany, they must undergo examinations beforehand. For instance, the Medical Council of Canada Qualifying Examination (MCQE) which constitutes a prerequisite for obtaining medical practice license in Canada. MCQE consists of 2 stages: the first stage comprises computer test taken after completing medical school. This test is aimed to assess the knowledge, ability, and attitudes of medical graduated prior to undertaking medical practice at postgraduate medical education (PME). Further, MCQE stage II can be taken after students completing at least 12 months of PME program. The second stage of test consists of clinical station and is required for obtaining practice license.

In the United States, there are several examinations to be taken for obtaining medical practice license, i.e., United States Medical Licensing Examination (USMLE) which can be completed during period of medical school, and one year after graduating from medical school. Meanwhile in Germany, examination for obtaining practice license is called state examination comprised of three parts. The first part is taken during pre-clinic period from BME, while the second part is completed at the time of entering the final year (6th year), and the third part is taken after completing the final year.¹² According to Flum et al, in Germany, in which health system at the first level has not fully developed, the standards for a five-year mandatory FM postgraduate training have not yet existed.

In order to improve the quality of health services, America Institute of Medicine recommended an improved education for professional

health workers. Family Medicine (FM) represents a health specialty which requires ability and competence in the field of both clinic and non-clinic. To ensure an effective management of patients, a standardized FM training program is required. In 2013, World Organization of Family Doctor defined standards for FM postgraduate by using global standards of PME WFME as its reference.²¹

CPD is a concept that is broader in its coverage than Continuing Medical Education (CME). This program is aimed to ensure the competence of medical personnel, and their practice ability. CPD is oriented toward continuing development of various aspects in medical practice, covering knowledge and competence in medical practice, and professionalism which are required for delivering high-quality performance. (8, 18) In contrast to WFME in 2005 whose function is to maintain knowledge and competence, WFME 2015 also affirms that CPD not only involves educational activities to enhance medical competence, but also management, team building, professionalism, interpersonal communication, technology, and teaching.²³

In 2005, Curran and Fleet presented an evaluation of Internet-based CPD. Prior to that, the competence of medical personnel in Internet was still very limited. It was found that 40% of correspondents of CPD evaluation survey had not used computer in their daily life. Thus, it was recommended to create an online CPD program, preceded by a training in the current technology of computerization. In addition, participation in CPD program is associated with a significant increase in doctor's self-confidence and competence. The effectivity of Internet-based CPD reached 57.8%.²⁴

Approximately 9,000 medical personnel who had been enrolled were obligated to attend CPD program — the final stage of medical training and education.¹⁷ CPD had put forward a concept that all medical personnel should be committed to continuing knowledge-intensive learning as medical professional members. However, up to the present in several countries, consistent strategies or consensus on planning documents and regulations of continuing medical education have not yet existed.¹⁹ In fact, many of medical

personnel do not have time to attend CPD. However, recently the number of accredited on-line CPD programs has been growing to cater for medical personnel with limited time available.²³

According to Tulgan et al, hospital communities in the United States have made commitment to make available independent CPD programs for their medical personnel. One of the providers of accreditation program in the United States is Baystate Health Systems (BHS), i.e., the third academic center. BHS is in charge of 3 national accreditations of the United States, i.e., Accreditation Council for Continuing Medical Education (ACCME), American Nurses Credentialing Center (ANCC), and Accreditation Council for Pharmacy Education (ACPE).²⁵

Silva et al reported that in the United Kingdom, CPD programs for physicians have also undergone changes in the effort to meet the requirement to maintain their practice license, and improve their competence. Familiarity with the latest CPD program could help doctors to demonstrate themselves individually that they are keeping abreast with the latest development, and meet the requirement of practice through annual evaluation system and re-validation every 5 years. The evaluation mechanism which was developed by UK National Health Service assesses how doctors have been performing in meeting learning standards.²⁶

In the same journal in Canada in the early 2000, Royal College of Physicians of Canada drew up a program known as Maintenance of Certification Program. Through this program, all medical personnel are required to meet the need of professional competence, and have their track recorded at CPD program. The same is true with the programs conducted by Australia and New Zealand.²⁶

In the 21st century, the world should be ready for the global industrial revolution 4.0. This revolution includes, among others, physical, digital, and biological aspects based on information and communication technology (ICT).²⁷ Similar to other branches of industry, health service has been enhancing its data and confidentiality increasingly. The application of artificial intelligence (AI) offers opportunities to improve health

services and change their services. AI is a branch of computer science which is concerned with development of system, and will serve as what humans do, such as solving problems, making considerations, and introduction. AI will affect many areas of health services such as pre-clinic trials, clinical pathology, meet with patients, and population-level application.²⁸

Usually, AI is associated with sophisticated technological robots and science fiction. AI offers opportunities to health professional to identify and diagnose diseases more efficiently and provide more effective treatment.²⁹ The benefits of using AI is to help physicians and medical staff in providing the current information from journals and books in order to create the up-to-date management. The use of AI is also beneficial for studying various existing medical data, in order to conduct analysis and generate ideas which will be beneficial in health services.³⁰ AI can also be used to conduct diagnosis based on data with similar symptoms. In addition, the use of AI system may reduce the probability of mistake in conducting diagnosis and management due to human errors.³¹

The use AI in health sector has been applied in several areas:

1. Radiology: radiological data is stored for a period of time and prepared for being studied by AI system. AI may reduce the amount of costs and time in analyzing scan results and may even propose the most suitable management. AI has been proved to be able to detect conditions of pneumonia, breast cancer, and skin cancer, as well as problems of eye health.³²
2. Echocardiography: ultrasonics system based on trial data at John Radcliffe Hospital in Oxford. The use of AI in detecting abnormalities in pulse and in diagnosing coronary heart disease.³³
3. Mental condition: AI could be used to analyze speaking pattern in order to predict psychotic disorder and to identify and monitor neurological symptoms, such as Parkinson's disease.³⁴
4. Surgery: the use of surgery with robot equipped with AI program has begun to be studied with the purpose of closing surgical wounds.³⁵

In the study conducted at Harvard Medical School, it was found that algorithm with deep learning at AI has the ability to diagnose diseases at least as well as medical staff at the department of cardiology, dermatology, and oncology. However, we need to emphasize the importance of combining that algorithm with physician's knowledge. Algorithm with deep learning at AI has success rate of 92.5%, compared with the success rate in examinations conducted by pathologists themselves which stand at 96.6%. In the examinations which combined deep learning and pathological examinations by experts, the success rate achieved was 99.5%, or 85% reduction in human errors.³⁶

Biomedical engineering has also been developing rapidly in the era of industrial revolution 4.0. It is expected that health biotechnology (HBT) in developing countries will not only increase economic yields, but also provide solutions to the local health problems which are unthinkable by developed countries. Advances in the field of biotechnology also have growing potential to contribute to the problem-solving in various fields. Biotechnology in the field of health, or health biotechnology (HBT), is a crucial field of technology in the world, and accounts for 60% of all global marketing in 2012. One example is Mexico which has been able to develop antitoxin to spider and snake. This antitoxin could reduce 32,000 deaths annually due to spider and snake attacks in Mexico.³⁸

In the United States, a new model in the field of medicine in the 21st century which is dubbed the future health services was proposed by Snyderman and Williams in 2003. Motivation behind this transformation of health services is the desire to shift toward management of disease risks and to provide better health services for acute and chronic diseases.³⁹

One of the latest innovations is Mobile Health Clinics (MHCs), i.e., health services which could help reduce the inequality of health in the vulnerable population, and individuals with chronic diseases. In fact, several studies have concluded that MHCs have considerable impacts in the following context: providing emergency care, preventive health care, and initiating management

of chronic diseases. Up to the present, approximately 36% of clinics have been registered in online database. By providing services which are immediately required to clients — oftentimes free-of-charge and without complicated documents— many MHCs are able to serve individuals who may not have time, resources, and motivation to take a trip to traditional clinics. In addition, MHCs also have the advantages of mobile clinic model in making effective arrangements for management of chronic diseases. For example, management of hypertension is notoriously difficult for the patient to comply with. Nationally only 50% of people diagnosed with hypertension had controlled conditions, although 80% of patients with uncontrolled hypertension were insured. In a cohort of 5,000 patients visiting Family Van between 2010 and 2012, it was found that those who had hypertension experienced an average reduction of 10.7 mmHg and 6.2 mmHg, respectively for systolic and diastolic blood pressures, during their follow-up visits. This reduction is associated with the reduced risks of myocardial infarction and stroke, by 32.2% and 44.6% respectively.⁴⁰

Finally, MHC has the potential to offer a number of benefits in cost reduction for healthcare system, by encouraging the initiation of patient care, improving patient's ability to take care of him/herself, dispensing with necessity to visit emergency and care units at hospital, and improving their clients' quality of life. However, MHC still suffered a number of shortcomings, such as increased risks of patient care which cannot be tracked down, space constraints and clinic structure, as well as challenges in the planning of logistics or work force that has competence in working in the field of health services.⁴⁰

In addition, a concept known as "aging-in-place" has attracted attention among elderly communities. Health service equipment using sophisticated technology has been confirmed, and in-house hospital will be more recognized by the public in the coming 10 years. This is a human center in which human beings serve as the center — the intelligent information tool which will interact with humans through network. However, this strategy should be considered thoroughly in order to minimize the possible risks that may occur. It is

necessary for WFME to develop a model for health services at home which is in line with the needs of elderly communities, and set up a legal supporting institutional system, including consensus among experts by certifying clinical evidence and standard clinical procedure to utilize medical information and health service application. Specifically, experts at universities and hospital should take a leading role in utilizing evidence-based clinical trials, and achieve consensus through consultation with health professionals at primary care and health authorities. The acceptable principles should be developed to use health information, while ensuring that private information is clearly protected.²⁷

Previously, WFME conference has never been conducted outside of Europe and the United States. Therefore, the recent WFME conference in April 2019 was conducted in Korea in the hope that it would offer new perspectives in the field of education in Korea and Asia in the 21st century.⁴ However, up to the present there are several issues that still run counter to industrial revolution 4.0, primarily because this revolution will change

the paradigm of medical education system by replacing the role of human beings and their abilities.²⁷

The era of industrial revolution 4.0 also changes our perspectives of education. The changes brought about by this industrial revolution are not only concerned with teaching methods, but more essentially changes in our outlook on the education itself. The above-mentioned changes in the mindset of human beings at the 21st century require a fundamental change in the national education. P21 (Partnership for 21st Century Learning) has been developing a learning framework at the 21st century, which requires students to possess skills, knowledge, and ability in the field of technology, media and information, learning skills, and innovation as well as life skills or career. This learning framework also entails skills, knowledge, and expertise which should be mastered by students in order to be successful in their life and career. Figure 1 (41) shows a schema developed by the 21st century learning, which emphasizes core subject 3R.

In the context of education, 3R stands for

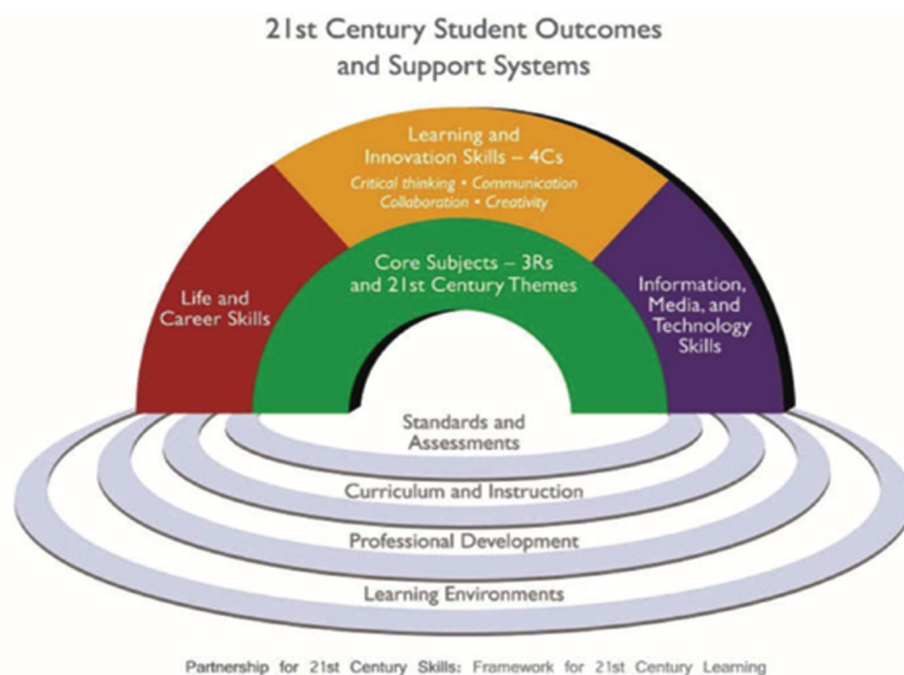


Figure 1. Learning Framework at 21stCentury

reading, writing, and arithmetic, taken from strong pronunciation of "R" in each word. From the subjects of reading and writing emerges the notion of modern education, i.e., literacy used as learning to understand notions through the medium of words. From the subject of arithmetic emerges modern education associated with numbers, which means that it is possible to understand through mathematics. In education, there is no single term relevant to literacy and numeracy which can express the ability to do something (writing). 3R, which is adapted from the 18th and 19th centuries, is the same as the functional skill of literacy and numeracy encountered in the modern educational system at present. Furthermore, in order to highlight the functions of core subjects in the context of the 21st century skills, 3R is translated into life and career skills, learning and innovation skills, and information, media and technology skills.⁴¹

The 21st century skills are considered to be capable of strengthening social capital and intellectual capital, usually abbreviated as 4C: communication, collaboration, critical thinking and problem solving, and creativity and innovation. Operationally, 4C is outlined into four categories of steps. First, method of thinking, including creation, innovation, critical attitude, problem-solving, decision making, proactive learning. Second, method of work, including communication, collaboration, and team working. Third, way of life as both local and global citizens. And, fourth, tools for developing the 21st skills, i.e.,

information technology, digital network, and literacy.⁴¹

Higher Order Thinking Skill (HOTS)-oriented learning was developed as part of the efforts to improve learning quality and graduate's quality, and is directed to strengthen education of character to deal with industrial revolution 4.0. One way to improve the quality of students is through the teacher's efforts that are focused on the improvement of learning quality in classroom oriented toward HOTS. This design for improving learning quality is an attempt to improve student's quality, which will in turn contribute to the improved quality of education in Indonesia. Therefore, it is necessary to develop a teacher's manual which will provide skills in developing HOTS-oriented learning. The objective of this manual to improve the quality of learning, which will in turn enhance the quality of graduates.

Conclusions

1. WFME is an organization dedicated to improving the quality of medical education. According to the data of John Hopkins University School of Medicine, only one standard that meets the requirements of program evaluation from the viewpoint of the outcome of the graduates. Standard WFME analysis in 2015 also found the minority standard of 5.6%. This was revised by WFME in 2015. However, another problem that emerged is that the existing documents are different in their formats across the countries in the world, leading

Table 2. Map of competences and skills in 4Cs in accordance with P21

Framework of 21st Century Skills	Thinking Competence of P21
Creative Thinking and Innovation	Students are able to produce, develop and implement their ideas creatively both independently and in group.
Critical Thinking and Problem Solving	Students are able to identify, analyze, interpret, evaluate evidence, arguments, claims and data presented broadly through in-depth study, and reflect them in their daily life.
Communication	Students are able to communicate their ideas effectively using oral and written media, and technology
Collaboration	Students are able to work together in a group in solving the problems encountered.

to the increased difficulty in making interpretations and comparisons. Furthermore, this should be the subject of WFME discussion to ensure the equal designation of stages in medical education. It was said WFME has improved the quality worldwide; however, a revision is still needed in the future, particularly in order to deal with industrial revolution 4.0 (BME, PGME, CPD).

2. In the past, the capacity of medical personnel in the Internet was still very limited. It was explained that Anderson et al found that approximately 40% of the correspondents of CPD evaluation survey did not use computer in their daily life. The latest introduction of CPD program could facilitate physicians individually to demonstrate that they are already keeping in step with the times, and may meet the requirements for practice through annual evaluation system and its revalidation every 5 years. This has been shown to improve the quality of medical personnel in enhancing their competence.
3. The application of artificial intelligence (AI) offers the opportunity to improve health services and transform its method of delivering the services. In the study conducted at Harvard Medical School, a combined examination between deep learning and pathological examination by experts was found to have a success rate of 99.5%. In order to keep abreast with the development of industrial revolution 4.0, the perspectives on the education should be revised. P21 (Partnership for 21st Century Learning) has developed a learning framework for the 21st century, i.e., life and career skills. WFME needs to draw up standards for the development of medical education in the future.

References

1. Rizwan et al. Globalization of Medical Education: Current Trends and Opportunities for Medical Students. *J Medic Educ Training* 2018; 2:035.
2. Piccarozzi et al. Industry 4.0 in Management Studies: A Systematic Literature Review Sustainability. 2018;10:382.
3. Karle Hans. Relevance of the WFME Global Standards in Medical Education to the South East Asian Region. *J Med Edu South East Asian*, Inaugural Issue 2016;3:1-7.
4. Ahn Duck-Sun. Introduction to the 2019 World Federation for Medical Education World Conference. *J Educ Eval Health Prof* 2019;16:1.
5. Buwalda N, Braspenning. The development of a Collective Quality System: Challenges and Lessons Learned; a qualitative study. *J et al. BMC Medical Education* 2017;17:126.
6. Mustika R et al. The Odyssey of Medical Education in Indonesia. *The Asia Pacific Scholar* 2019;4:1.
7. WFME. Basic Medical Education: WFME Global Standar untuk Peningkatan Kualitas, Revision 2015. Denmark: WFME.
8. WFME. Postgraduate Medical Education: WFME Global Standar untuk Peningkatan Kualitas, Revision 2015. Denmark: WFME.
9. WFME. Continuing Professional Development: WFME Global Standar untuk Peningkatan Kualitas, Revision 2015. Denmark: WFME.
10. WHO/WFME Guidelines for Accreditation of BME. Copenhagen:2004.
11. Tackett et al. Designing an evaluation framework for WFME basic standards for medical education. *Medical Teacher*. 2016;38:3:291-296
12. Weggemans M et al. The Postgraduate medical education pathway: an international comparison. *GMS Journal for Medical Education* 2017, Vol. 34(5).
13. Opalek A et al. A data Model for Medical School and their Programs: Structuring Data to Inform Medical Regulation Worldwide. *J Med Regulation* 2018;104.
14. Changiz Et Al. Curriculum Management/Monitoring In Undergraduate Medical Education! A Systematized Review. *BMC Medical Education*:2019;19:60.
15. Dunne F et al. Assessment of the Undergraduate Medical Education Environment in Large UK Medical School. *Health Education Journal* 65(2) 2006 149-158.
16. Chenot F. Undergraduate Medical Education in Germany. *GMS German Medical Science* 2019:7.
17. Geffen L. A Brief History of Medical Education and Training in Australia. *MJA Centenary*:2014;201(1).
18. Kent J Dezee et al. Medical Education in the USA. *Medical Teacher J*. 2012; 34:521-5
19. Claramita Et Al. Preparatory Graduate Professional Training In General Practice By Using The 'Experiential Learning' Framework. *Asia Pac Fam Med* 2018;17:4
20. Damen et al. Evidence based post graduate training. A systematic review of reviews based on the WFME quality framework. *BMC Medical Education* 2011, 11:80.
21. Flum E, Berger S, Szecsenyi J, Marquard S, Steinhäuser J (2016) Training Standards Statements of Family Medicine Postgraduate Training – A Review of Existing Documents Worldwide. *PLoS ONE*. 2016;11(7)
22. Varetto T et al. Continuing Medical Education Committee and UEMS-EACCME. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40:470-474.
23. Filipe H et al. Continuing Professional Development: Best Practice. *Middle East Asian J Med*:2014;21.
24. Curran V, Fleet L. A Review Of Evaluation Outcomes Of Web-Based Continuing Medical Education. *Blackwell Publishing Ltd Medical Education* 2005; 39: 561-567

25. Tulgan H. Preserving Continuing Medical Education In A U.S. Community Hospital: A Successful Model And An Alert. *Journal Of European CME*.2019;8.
26. Silva et al. Continuing medical and Professional Development in the European Union. *Pharmaceutical Medicine*:2016.
27. Lee J, Lim J.The Prospect of The Fourth industrial Revolution and Home Healthcare in Super-Aged Society. *Annals of Geriatric Medicine and Research*: 2017;21(3):95-100.
28. An Overview of Clinical Applications of Artificial Intelligence. Ottawa CADTH issues in emerging health technologies: 2018;174.
29. Mahomed S. Healthcare, Artificial Intelligence and the Fourth Industrial Revolution: Ethical, Social and Legal Considerations. *South African Journal of Bioethics and Law* 2018; 11(2):93.
30. Jha S, Topol EJ. Adapting to Artificial Intelligence: radiologists and pathologists as information specialists. *JAMA* 2016;316: 2353-4.
31. Graber ML, Franklin N, Gordon R. Diagnostic error in internal medicine. *Arch Intern Med* 2005;165:1493-9.
32. Lee CS, Nagy PG, Weaver SJ, et al. Cognitive and system factors contributing to diagnostic errors in radiology. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201:611-7.
33. Neill DB. Using artificial intelligence to improve hospital inpatient care. *IEEE Intell Syst* 2013;28:92-5.
34. Written evidence from Royal College of Radiologists (AIC0146) to the House of Lords Select Committee on Artificial Intelligence.
35. Esteva A, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks *Nature*.2017;542: 115.
36. Bertalan Mesko . The role of artificial intelligence in precision medicine, *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development*, 2017;2:5, 239-241.
37. Naser MA, Sayed AM, Wahba AA, Eldosoky MAA (2018) Breast Tumors Diagnosis Using Finite Element Modeling. *J Biomedical Sci Vol 7 No 2*:5.
38. Dante et al. The rise of health biotechnology research in Latin America: A scientometric analysis of health biotechnology production and impact in Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Cuba and Mexico. *PLoS ONE*:2018;13(2).
39. Jones et al. 21st Century Medicine: A New Model for Medical Education and Practice. *The Institute for Functional Medicine: America*:2009.
40. Yu et al. The scope and impact of mobile health clinics in the United States: a literature review. *International Journal for Equity in Health* (2017) 16:178.
41. Bialik M, Fadel C Skills for the 21st Century: What Should Students Learn?. *Center for Curriculum Redesign Boston, Massachusetts* 2015.
42. J. Mourtos, N. DeJong Okamoto & J. Rhee. 2004. *Defining, teaching, and assessing problem solving skills*. San Jose State University San Jose, California.

Overactive Bladder

Abstrak

Overaktivitas kandung kemih memiliki dampak signifikan pada kualitas hidup bagi sebagian besar pasien. Penting bagi dokter untuk mengetahui cara mengidentifikasi dan mengelola pasien dengan kondisi ini. Patofisiologi penyakit ini bervariasi antara faktor neurogenik, miogenik, atau idiopatik. Biasanya hanya evaluasi klinis dasar dan riwayat pasien yang baik diperlukan untuk mendiagnosis OAB. Manajemen OAB memerlukan modifikasi perilaku dan, jika perlu farmakoterapi dapat ditambahkan. Jika seorang pasien tidak menanggapi pengobatan yang dimulai oleh dokter perawatan primer, maka ia harus dirujuk ke spesialis di OAB untuk menjalani penyelidikan dan perawatan lebih lanjut.

Kata kunci: Overaktivitas kandung kemih, modifikasi perilaku, farmakoterapi

Abstract

Overactive bladder (OAB) has a significant impact on quality of life for most patients. It is important for physicians to know how to identify and manage patients with this condition. The pathophysiology of this disease entity varies between neurogenic, myogenic, or idiopathic factors. Usually only basic clinical evaluations and a good patient history are necessary to diagnose OAB. Management of OAB requires behavioral modification and, if necessary, pharmacotherapy may be added. If a patient does not respond to treatment initiated by a primary care physician, then he or she should be referred to a specialist in OAB to undergo further investigations and treatments.

Keyword: Overactive bladder, behavioral modification, pharmacotherapy

Overactive bladder (OAB) atau Overaktivitas kandung kemih merupakan terminologi umum yang mencakup gejala-gejala *urinary urgency*, frekuensi, nocturia dan atau inkontinensia urgensi. Prevalensi tinggi pada wanita dan meningkat seiring bertambahnya usia, hingga mencapai 40% pada usia diatas 70 tahun. OAB berdampak signifikan pada kualitas hidup, begitupula terhadap sistem kesehatan. Biaya pertahun yang harus dikeluarkan mencapai 66 juta US Dollar. Biaya ini berhubungan dengan biaya rutin penggunaan pembalut dan popok pasien, begitupula dengan meningkatnya resiko jatuh, fraktur, infeksi dan penurunan daya fisik. Pasien sangat mengeluhkan adanya OAB dan tatalaksana yang tepat dan efektif diperlukan sesuai dengan kebutuhan pasien. Hal ini berdampak besar pada pasien dan sistem kesehatan.¹

Pada 2010, *International Urogynecological Association (IUGA)* bersama *International Continence Society (ICS)* menyusun suatu panduan bersama mengenai definisi/nomenklatur gejala berkaitan OAB, meliputi:^{2,3}

1. Peningkatan frekuensi berkemih siang hari: Adanya keluhan frekuensi berkemih lebih sering pada jam aktivitas/siang hari.

DENNY KHUSEN

Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia RS Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

2. Nocturia: Adanya gangguan tidur karena frekuensi berkemih satu kali atau lebih di malam hari. Setiap berkemih diawali dan diakhiri dengan tidur.
3. Urgensi: Adanya keluhan ingin berkemih tiba-tiba dan tidak dapat ditahan.
4. Sindrome *Overactive bladder* (OAB, Urgensi): Adanya urgensi untuk berkemih, umumnya diikuti frekuensi dan urgensi, dapat disertai atau tanpa inkontinensia urin, tanpa adanya infeksi saluran kemih ataupun kelainan lainnya.
5. Inkontinensia urgensi: Adanya keluhan keluarnya urin secara involunter yang berhubungan dengan urgensi.

Penyebab tersering overaktivitas kandung kemih adalah idiopatik. Kondisi neurologis meliputi Sclerosis Multiple, Parkinson dan Trauma saraf spinal dapat memberikan gejala yang sama, namun menggunakan terminologi overaktivitas detrusor neurogenic. Penegakkan diagnosis dan tatalaksana pada kondisi tersebut tidak dibahas dalam pembahasan ini. Pada pembahasan ini akan membahas evaluasi OAB dan algoritma tatalaksana serta pilihan terapi pada OAB non-neurogenik beserta literatur terbaru yang mendukung.¹⁻³

Evaluasi

Evaluasi pasien dengan OAB meliputi pemeriksaan medis menyeluruh, pembedahan, kondisi ginekologi, pengobatan dan riwayat tatalaksana sebelumnya. Kunci utama penegakkan diagnosis dan tatalaksana meliputi anamnesis detail terhadap gejala frekuensi, urgensi dan kebocoran berkemih, terutama pada tahap apa keluhan sangat dirasa mengganggu pasien.⁴

Pemeriksaan fisik harus meliputi pemeriksaan panggul, terutama terhadap adanya massa di daerah panggul, ada atau tidaknya prolapse uteri, dan atau penilaian retensio urine (residu urine > 200 cc). Urinalisis dan kultur urin perlu dievaluasi untuk menyingkirkan infeksi yang dapat bertumpang tindih ataupun memperberat gejala. Pemeriksaan penunjang lainnya yang cukup berperan adalah catatan harian berkemih, terutama dalam 72 jam. Pemeriksaan ini untuk menilai kecukupan asupan cairan,

faktor pemicu, pola berkemih dan pola kebocoran urin. Pemeriksaan urodinamik dan cystoscopy tidak dianjurkan untuk penilaian awal pasien-pasien tanpa komplikasi, namun pemeriksaan dipertimbangkan dilakukan pada pasien dengan komplikasi ataupun kasus-kasus berulang.^{4,5}

Tatalaksana

Berdasarkan review literature yang ada maka tatalaksana meliputi:⁶

1. Lini pertama: Modifikasi gaya hidup/perilaku (Manajemen asupan cairan, latihan tahanan kandung kemih, terapi otot-otot dasar panggul), yang dapat pula dikombinasikan dengan pemberian anti muscarinic.
2. Lini kedua: Medikamentosa anti muscarinic (Darifenacin, Fesoterodine, Oxybutynin, Solifenacin, Tolterodine, Trospium atau terapi transdermal). Tidak ada preferensi spesifik diantara medikamentosa tersebut, terkecuali jika dilakukan pemberian tambahan atau peningkatan dosis, maka dianjurkan penggunaan dengan indikasi khusus.
3. Lini ketiga: Neuromodulasi sacral, stimulasi Saraf Percutaneus Tibia (saraf perifer), toksin botulinum intravesica.
4. Tambahan: Jarang diterapkan, pada kasus jarang diantaranya aplikasi indwelling catheter, diversifikasi dan cystoplasty augmentasi.

Modifikasi perilaku

Rekomendasi awal yang diterapkan pada pasien dan merupakan poin penting dalam diskusi adalah latihan tahanan kandung kemih (secara bertahap mulai dari memperlambat frekuensi hingga interval 2-3 jam) serta manajemen asupan cairan (menghindari konsumsi alcohol, caffeine dan memenuhi kebutuhan cairan 1.5-2 L/hari). Pada pasien-pasien dengan keluhan utama nocturia, diperlukan pula penilaian volume berkemih dan asupan cairan setelah pukul 18.00. Hal ini menjadi acuan tatalaksana. Sebagai contoh : pasien yang mengeluh terbangun hingga 3-4 kali sepanjang malam dan volume saat berkemih mencapai 300-400 ml, mengindikasikan adanya polyuria nocturnal. Hal ini menunjukkan hal yang berbeda jika kita mengkonsumsi cairan dalam

jumlah banyak sebelum tidur dan atau berkemih dengan volume sedikit setiap kalinya.^{6,7}

Terapi latihan fisik untuk menguatkan otot dasar panggul (*Pelvic floor muscle therapy/PFMT*) merupakan latihan yang umumnya menggunakan alat-alat dengan resiko rendah. Validitas data yang ada mengenai latihan otot dasar panggul masih bercampur. Tinjauan Cochrane terbaru saat ini menyimpulkan adanya perbedaan pada penyembuhan dan perbaikan kondisi setelah dilakukan PFMT dibandingkan dengan kontrol memberikan dampak baik bagi wanita. Ada beberapa bukti baru, bahwa latihan fisik otot dasar panggul memberikan efek yang lebih besar pada stress inkontinensia, dibandingkan untuk OAB dan inkontinensia urgensi.^{6,8}

Penurunan berat badan merupakan salah satu modifikasi perilaku yang mendapat perhatian dalam upaya memperbaiki inkontinensia. Hasil penelitian cohort menunjukkan adanya penurunan 5% berat badan mengurangi inkontinensia hingga 50%. Hasil penelitian terbaru yang dilakukan PRIDE (*Program to Reduce Incontinence by Diet and Exercise*), 338 wanita *overweight* dan obesitas dengan minimal 10 kali episode inkontinensia/minggu diikutsertakan dalam program penurunan berat badan intensif selama 6 bulan dan 4 kelas sesi edukasi. Kelompok dengan intervensi mengalami penurunan 8% berbanding 1.6% pada kelompok kontrol dan reduksi inkontinensia (meliputi stress dan inkontinensia urgensi) 47% berbanding 28% ($p = 0.01$). sebagai catatan, wanita dengan inkontinensia urgensi mengalami reduksi inkontinensia dari 42% hingga 26%, mengarah menurun namun tidak mencapai significant ($p = 0.14$).⁶⁻⁸

Terapi Farmakologi^{6,7,9}

Anti muscarinic

Dahulu, terapi farmakologis pilihan pertama pada inkontinensia urgensi adalah anti muscarinic. Target kerja anti muscarinic adalah blok reseptor intravesica yang mengatur kontraksi bladder. Efektifitas terapi cukup baik dengan menurunkan gejala antara 40 hingga 60%. Rerata keberhasilan mencapai kontinensia dengan rentang 5 hingga 59%. Sebagai tambahan, karena

adanya efek samping mulut kering, mata kering dan konstipasi, hanya 25% pengguna yang tetap melanjutkan terapi hingga 1 tahun.

Dalam menentukan penggunaan obat anti muscarinic yang akan diberikan, didapatkan berbagai data-data pendukung dalam pemilihannya, terutama untuk penggunaan jangka panjang ataupun dosis melebihi yang dianjurkan. Hasil uji coba oleh OBJECT (*Overactive bladder: Judging Effective Control and Treatment*), uji coba multicenter secara acak-tersamar ganda, menunjukkan Oxybutinin 10 mg ER lebih superior dibandingkan Tolterodine 2 mg IR. Solifenacine 5 mg dan 10 mg-dosis yang diperpanjang, menunjukkan lebih superior dibandingkan Tolterodine 2 mg.

Perbandingan tambahan meliputi percobaan OPERA dan STAR. OPERA (*Overactive bladder : Performance of extended release agents*) secara langsung membandingkan Oxybutinin dengan Tolterodine. Oxybutinin lebih baik dalam mengurangi frekuensi berkemih, namun lebih tinggi timbulnya komplikasi mulut yang kering (23% berbanding 17%). Percobaan STAR membandingkan Solifenacine 5 mg atau 10 mg dengan Tolterodine 4 mg. Hasil penelitian, dari 1.177 pasien dipilih secara acak dengan membagi pada kelompok dengan dosis Solifenacine, menunjukkan perbaikan kondisi yang lebih baik dengan menurunnya episode urgensi, episode incontinensia urgensi, seluruh episode inkontinensia dan meningkatnya rerata volume berkemih. Namun, belum banyak data yang mendukung keuntungan satu medikamentosa tertentu terhadap yang lain. Panduan AUA saat ini tidak secara khusus membedakan antara terapi anti cholinergic yang satu dengan lainnya.

Jika mempertimbangkan efek samping, Oxybutinin (memiliki afinitas kuat terhadap reseptor dikelenjar parotis) menimbulkan efek samping tinggi terjadinya kekeringan mulut (hingga mencapai 61%), sedangkan Darifenacin memiliki efek samping tinggi terjadinya konstipasi (mencapai 17%). Tempelan transdermal (*Transdermal patch*) atau gel mengandung Oxybutinin dapat menurunkan efek samping tersebut dengan tetap menjaga efektifitas kerja obat. Sebagai catatan, Oxybutinin transdermal (Oxytrol 3.9 mg) saat ini telah disetujui dan tersedia diseluruh

tempat di USA. Terapi medikamentosa dengan Trospium 40 mg/hari, Oxybutinin gel 100 mg/hari dan Fesoterodine 4 mg/hari merupakan formulasi paling menguntungkan, berdasarkan data meta-analysis terbaru dengan merangkum keseimbangan efektivitas dan efek samping. Namun, belum ada data anti muscarinic yang paling unggul dan panduan AUA tidak merekomendasikan anti muscarinic tertentu yang paling unggul.

Secara menyeluruh, penggunaan anticholinergic sangat berperan, walaupun terbatas dengan adanya efek samping. Kontraindikasi utama penggunaan anti muscarinic adalah adanya glaucoma sudut sempit yang tidak tertatalaksana. Kondisi lain yang juga perlu mendapat perhatian adanya gangguan pengosongan lambung, kelemahan dan atau gangguan kognitif.

β-3 Agonist

Mirabegron merupakan golongan β-3 Agonist pertama untuk terapi OAB, hingga > 30 tahun. Medikamentosa ini disetujui FDA untuk OAB pada Juni 2012. Berbeda dari anti muscarinic, golongan ini bekerja pada reseptor β-3 di kubah kandung kemih yang menimbulkan efek relaksasi detrusor. Medikamentosa ini memberikan alternatif pengganti anti muscarinic karena menurunnya kepatuhan terapi setelah 1 tahun hingga 25-50% akibat efek samping.

Mirabegron telah diuji hingga 4 tahap percobaan III dan menunjukkan efektifitas dan keamanan yang baik. Penelitian ini meliputi perbandingan terhadap placebo yang menyerupai Tolterodine. Jika dilihat dari efek samping, Mirabegron memiliki efek samping lebih sedikit

terjadinya kekeringan mulut (*dry mouth*) dibandingkan Tolterodine (2.3-2.8% berbanding 8.6%). Secara spesifik, diantara 1329 pasien yang dipilih secara acak diberikan Mirabegron 50 mg, 100 mg atau placebo, terjadi penurunan episode inkontinensia $-1.47 (\pm 0.11)$, $-1.63 (\pm 0.12)$ dan $-1.13 (\pm 0.11)$ secara statistic signifikan. Pada penelitian lain secara acak tersamar ganda, digunakan dosis 25 mg, 50 mg dibandingkan dengan placebo. Dari 1306 pasien rerata episode inkontinensia dan mikturisi berkurang secara statistik pada kelompok mirabegron. Pada kelompok mirabegron dosis 50 mg, bukan 25 mg, terjadi peningkatan rata-rata volume berkemih, dibandingkan placebo.

Mirabegron juga memiliki keamanan dan tolerabilitas yang baik. Efek samping yang terjadi diantaranya peningkatan tekanan darah (0.8-0.9 x/menit) dan peningkatan tekanan darah (Sistolik 1.5 mmHg dan Diastolik 1.0 mmHg), namun terjadinya hipertensi secara keseluruhan lebih rendah pada kelompok Mirabegron dibandingkan placebo. Tidak ada dari hasil penelitian yang menunjukkan peningkatan resiko terhadap jantung. Pertimbangan utama penggunaan obat alternatif adanya resiko hipertensi dengan tekanan darah tidak terkontrol ($>180/110$ mmHg). Namun, walaupun terpantau adanya peningkatan tekanan darah, efek secara klinis tidak muncul secara signifikan.

Botox intravesica

Toksin Onabotulinum (BTX-A), suatu serotipe neurotoksin yang dihasilkan *Clostridium botulinum*, banyak digunakan pada penanganan OAB berulang karena keamanan dan efektifitasnya. Bukti konsep penggunaan BTX-A pada saluran kemih bagian bawah berdasarkan tinjauan pustaka mengenai Neurogenic bladder dan penggunaannya meluas hingga kasus non-neurogenic.^{6,10}

BTX-A menghalangi pelepasan acetylcholine pada hubungan presinaptik neuromuscular, sehingga menurunkan overaktivitas detrusor dan inkontinensia. Hal ini meningkatkan kerja jalur sensoris urothelial afferent dan mengurangi respon hipersensitifitas, sehingga menjelaskan

Tabel 1. Terapi Anti Cholinergic

Nama Obat	Rentang Dosis
Oxybutynin	2.5 – 5 mg IR/hari; 3x/hari 5 atau 10 atau 15 mg ER/hari
Tolterodine	4 mg ER/hari
Solifenacin	5-10 mg/hari
Trospium	20 mg malam; dapat ditingkatkan hingga 2x/hari
Darifenacin	7.5 atau 15 mg/hari
Fesoterodine	4 atau 8 mg/hari
Oxybutynin transdermal	3.9 mg temple/4 hari
Oxybutynin gel	84 mg pada gel 3%/hari 100 mg pada 10% gel/hari

Tabel 2. Hasil uji klinis fase III, Mirabegron

Author/year	Comparison groups (n)	Study time	Decrease incontinence episodes/24 h	Decrease in voids/24 h	Increase mean voided volume (ml)	Adverse outcomes/additional
Nitti et al. (2013) [12]	Placebo vs. 50 mg vs. 100 mg mirabegron (n=1,329)	12 weeks	-1.47/-1.63 in 50 and 100 mg groups vs. -1.13 in placebo (p<0.05)	-1.66/-1.75 in 50 and 100 mg groups vs. -1.05 in placebo (p<0.05)	18.2/18.0 in 50 and 100 mg groups vs. 7.0 in placebo (p<0.05)	Well tolerated. 1-2 bpm elevation in HR in mirabegron group. No difference in cardiovascular events
Chapple et al. (2012) [20]	50 mg or 100 mg mirabegron vs. tolterodine 4 mg ER (n=2,444)	12 months	-1.01/-1.24 for 50 and 100 mg mirabegron and -1.26 for tolterodine (no formal statistical comparison)	-1.27/-1.41 for 50 and 100 mg mirabegron and -1.39 for tolterodine (no formal statistical comparison)	17.5/21.5 for 50 and 100 mg mirabegron and 18.1 for tolterodine (no formal statistical comparison)	Tolterodine group with more dry mouth. Rates of hypertension, headache and constipation similar among all. No increased cardiovascular adverse events
Khullar et al. (2013) [21]	Placebo vs. 50 mg or 100 mg mirabegron or tolterodine 4 mg ER (n=1,978)	12 weeks	-1.57/-1.46 for 50 and 100 mg mirabegron vs. -1.17 placebo (p<0.05) Tolterodine -1.27 vs. placebo (ns) *no direct comparisons between mirabegron and tolterodine	-1.93/-1.77 for 50 and 100 mg mirabegron vs. -1.37 placebo (p<0.05) vs. tolterodine -1.57 (ns) *no direct comparisons between mirabegron and tolterodine	Mean increase vs. placebo in 50 mg/100 mg mirabegron/tolterodine =11.9/13.2/12.6 (p<0.05)	Changes in systolic and diastolic BP <1.5 mmHg were similar across treatment groups. No significant increase in cardiovascular events
Herschorn et al. (2013) [22]	Placebo vs. 25 or 50 mg mirabegron (n=1,306)	12 weeks	-1.36/-1.38 in 25 and 50 mg mirabegron vs. -0.96 placebo (p<0.05)	-1.65/-1.60 in 25 and 50 mg mirabegron vs. -1.18 placebo (p<0.05)	12.8 in 25 mg (ns); 20.7 in 50 mg dose (p<0.001)	No increase in cardiovascular events. Increase in BP: 1.5 mmHg SBP and 1.0 mmHg DBP with 0.8-0.9 bpm. Increase in HR in mirabegron groups

mengapa BTX-A efektif dalam mengurangi urgensi berkemih, mengurangi frekuensi dan meningkatkan kapasitas kandung kemih.^{6,7,10}

Efektivitas dan keamanan BTX-A telah dibuktikan pada banyak hasil penelitian. Efektifitas terapi didefinisikan dengan > 50% gejala hilang, dengan rentang 60-80% dan rerata kemampuan berkemih atau kontinensia mencapai 22%. Pada kasus neurogenic, dosis digunakan 200-300 unit. Namun, pada kasus OAB non-neurogenic dosis optimal kemanan dan efektifitas sebesar 100 unit. Dosis yang lebih tinggi berhubungan dengan meningkatnya resiko retensio urine hingga dibutuhkan penggunaan kateterisasi. Pada salah satu penelitian, penggunaan 200 unit pada 28 wanita, meningkatkan resiko hingga 43%.^{6-8,10}

Saat ini sedang dilakukan penelitian acak dengan melibatkan 242 wanita, secara langsung membandingkan penggunaan Terapi Anti muscarinic dengan BTX-A pada percobaan ABC, meliputi: Anti kolinergik dibandingkan dengan Toksin Botulinum-A dalam percobaan tatalaksana inkontinensia urin urgensi yang mengganggu.

Pasien dengan overaktivitas bladder idiopatik berulang dipilih secara acak untuk mendapatkan terapi dengan anti muscarinic disertai pemberian injeksi saline intravesica dibandingkan dengan 100 unit BTX-A disertai pil placebo. Pada bulan ke-6 pasien yang mendapat terapi BTX-A lebih banyak mengalami retensio (27% berbanding 13%; $p = 0.003$), sebaliknya mengalami penurunan episode inkontinensia/hari (penurunan hingga 3.4x/hari dan 3.3x/hari; batasan 5x/hari). Hasil lainnya menunjukkan adanya peningkatan infeksi saluran kemih (mencapai 33%) dan penggunaan kateter intermitten hingga 2 bulan (5%). Hasil ini tinggi pada kelompok yang mendapat terapi BTX-A. Pada analisis efektivitas biaya yang dikeluarkan, efektivitas biaya yang dikeluarkan pada kedua kelompok hampir sama pada 6 bulan pertama terapi, namun setelah jangka waktu tersebut (asumsi penggunaan BTX-A 9 bulan), penggunaan BTX-A lebih menguntungkan dalam segi efektivitas biaya.^{6,7,10}

Pada penggunaan BTX-A, kontraindikasi penting atau pertimbangan penting adalah infeksi

traktus urinarius, keganasan, sumbatan, kehamilan dan kelainan sambungan neuromuscular, seperti *Myasthenia gravis* (Adanya auto-antibodi terhadap reseptor acetylcholine) dan *Syndroma Lambert-Eaton* (Kegagalan saraf melepaskan acetylcholine).^{6,10}

Stimulasi Saraf Sacralis (*InterStim Therapy*)

InterStim merupakan bentuk neuromodulator saraf sacralis yang disetujui oleh FDA dalam penanganan: Urgensi/Frekuensi, Inkontinensia urgensi, Retensio urin non-obstruktif dan inkontinensia fekal. Alat yang digunakan terdiri dari 1 kabel utama dengan 4 elektroda, yang diletakkan disepanjang saraf sacralis, terutama S3. Alat tersebut akan dihubungkan ke *Implantable Pulse generator* (IPG), yang diletakkan pada sisi atas bokong, sehingga dapat memberikan stimulasi elektrik tanpa rasa nyeri. Prosedur tindakan meliputi 2 proses, yaitu: Evaluasi saraf percutaneous (*Office Setting*) atau tatalaksana tahap I (*Operating theater*), dimana pasien mencapai efektifitas terapi (gejala hilang hingga > 50%) sebelum dilakukan pemasangan IPG. Dasar penggunaan konsep InterStim adalah aplikasi penggunaan pada hewan yang dilakukan Tanagho dan Schmidt pada 1970 dan mulai disetujui penggunaannya untuk kandung kemih oleh FDA pada 1997.^{6,11}

Beberapa keuntungan telah diperkenalkan, seperti penggunaan *tined lead* (Ujung tembaga) mengurangi invasi prosedur dan penggunaan baterai IPG yang lebih kecil, sehingga lebih nyaman. Pada salah satu penelitian acak silang terhadap penggunaan stilet lengkung atau lurus saat operasi, didapatkan penggunaan stilet lengkung memberikan hasil yang lebih baik. Selain itu, keamanan prosedur Interstim juga sangat baik. Pada hasil penelitian terbaru saat ini, komplikasi besar serta morbiditas sangat jarang didapatkan, infeksi sekitar 3% (sebelumnya 10%) dan nyeri kronik mendekati 8% (sebelumnya mencapai 16%).^{6,7,11}

Mekanisme kerja InterStim meliputi modulasi saraf somatic afferent pada saraf pudendus, sehingga menambahkan efek mekanisme hambatan atau mengaktifkan kembali fungsi berkemih dengan menghilangkan reflex abnormal (keduanya mengembalikan fisiologis normal berkemih).

Sebagai tambahan, saat ini sedang dikembangkan penelitian penggunaan InterStim pada susunan saraf pusat untuk memodulasi fungsi belajar. Namun, belum didapatkan mekanisme yang jelas mengenai fungsi InterStim tersebut.^{6,10,11}

Efektifitas neuromodulasi saraf sacral banyak didukung oleh hasil penelitian uji klinis yang dilakukan. Pada beberapa publikasi didapatkan tingkat keberhasilan dalam penanganan urgensi/frekuensi dan inkontinensia urgensi dengan rentang 56-68% (hingga mencapai 80%). Efektifitas pada pasien dengan retensio urin rata-rata 70% dan inkontinensia fekal mencapai 85%. Keberhasilan terapi didefinisikan sebagai hilangnya gejala hingga 50% atau lebih.^{6,10,11}

Penelitian yang dilakukan saat ini dengan membandingkan penelitian InSite dengan InterStim terhadap standard terapi medis (medikamentosa anti muscarinic). Pada 147 pasien dengan overaktivitas bladder dipilih secara acak didapatkan pasien yang mendapat terapi InterStim memiliki efektifitas terapi yang lebih tinggi 61% berbanding 42% ($p < 0.05$). Pasien juga memiliki perbaikan kualitas hidup secara signifikan hingga 86% berbanding 44% dengan yang mendapat terapi standard ($p < 0.001$).^{10,11}

Stimulasi Perifer/Saraf Percutaneous Tibia (PTNS)

PTNS merupakan bentuk lain terapi neuromodulasi untuk overaktivitas bladder. Prosedur tindakan menggunakan jarum 34 G, diletakkan 5 cm di atas malleolus media sebagai akses saraf tibia posterior dan dapat menstimulasi cabang saraf L₄ hingga S₃. Stimulasi ini dilakukan pada poliklinik selama 30 menit, pada jam kerja selama 12 jam dan dilanjutkan berkala setiap bulan setelahnya.^{7,12}

Salah satu penelitian, *The SUmIT (Study of Urgent PC vs Sham Effectiveness in Treatment of Overactive Bladder Symptoms)* membandingkan dengan stimulasi sham. Dari 220 wanita dipilih secara acak dari 2 kelompok, dan setelah 13 minggu, didapatkan efektifitas terapi yang lebih baik pada kelompok PTNS hingga 54.5% (berbanding 20.9% pada Sham). Efektifitas terapi didefinisikan sebagai perbaikan gejala secara cukup baik hingga signifikan. Hal ini juga dilihat dari catatan harian berkemih

yang secara statistic menunjukkan pengurangan yang signifikan pada semua parameter OAB. Hasil penelitian ini juga mendukung dari segi keamanan, yang ditunjukkan dengan 6 kasus dengan efek samping terapi dari total 110 kasus. Efek samping terapi meliputi mear, perasaan geli, perdarahan pada luka tusukan atau ketidaknyamanan.^{6,7,12}

Pada penelitian juga dilakukan pengamatan berkelanjutan dalam 12 minggu terapi disertai sesi bulanan. Berdasarkan penelitian, 33 prosedur PTNS dengan terapi berkelanjutan tiap bulan selama 1 tahun dapat mempertahankan efektifitas terapi. Hasil ini lebih baik dibandingkan terapi medikamentoas anti muscarinic. Pada 100 orang dewasa dipilih secara acak untuk menjalani terapi PTNS atau Tolterodine 4 mg/hari, didapatkan tingkat keberhasilan hingga 79.5% pada PTNS, berbanding 54.8% pada Tolterodine ($p = 0.01$). Sebagai catatan, tidak ada efek placebo ataupun terapi sham dan tidak ada kesamaran yang mempengaruhi hasil penelitian.^{4,7,12}

Kesimpulan

Overactive bladder (OAB) atau overaktifitas kandung kemih menunjukkan adanya kronisitas, yang secara signifikan mempengaruhi kualitas hidup. Namun dalam tatalaksananya didapatkan banyak alternatif pilihan terapi. Dalam melakukan terapi konservatif sangat dianjurkan kecermatan dan kehati-hatian, sebelum memutuskan terapi yang lebih invasif (seperti anjuran Panduan AUA). Dalam penentuan pilihan terapi sangat diperlukan pengetahuan yang luas dan alternatif pilihan kerja yang tersedia. Hal yang penting untuk dilakukan adalah mendiskusikan harapan pasien dengan realistis, dimana sebagian besar alternatif pilihan terapi bersifat mengurangi gejala dibandingkan menyembuhkan. Penilaian berkala dan teratur serta penilaian kembali kemajuan terapi dan tingkat kepuasan sangat penting untuk menjamin kepatuhan. Keberhasilan optimal terapi seringkali

dibutuhkan tidak satu terapi, melainkan kombinasi terapi.

Daftar Pustaka

1. Peyronnet B, Mironska E, Chapple C, Cardozo L, Oelke M, et al. A Comprehensive Review of Overactive Bladder Pathophysiology: On the Way to Tailored Treatment. *Eur Urol*. 2019;S0302-2838(19)30186-1.
2. Chang YH, Siu JJ, Hsiao PJ, Chang CH, Chou EC. Review of underactive bladder. *J Formos Med Assoc*. 2018;117(3):178-84.
3. Uren AD, Drake MJ. Definition and symptoms of underactive bladder. *Investig Clin Urol*. 2017;58(Suppl 2):S61-S7.
4. Yousefichajjan P, Khosrobeigi A, Soltani M, Ghandi Y, Mojtahedi F. Evaluation of blood pressure in children with idiopathic overactive bladder syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2018;29(3):540-4.
5. Sheyn D, Hijaz AK, Hazlett J, Dawodu K, El-Nashar S. Evaluation of Urine Choline Levels in Women With and Without Overactive Bladder Syndrome. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2018.
6. Pratt TS, Suskind AM. Management of Overactive Bladder in Older Women. *Curr Urol Rep*. 2018;19(11):92.
7. Marcelissen T, Cornu JN, Antunes-Lopes T, Geavlete B, Delongchamps NB. Management of Idiopathic Overactive Bladder Syndrome: What Is the Optimal Strategy After Failure of Conservative Treatment? *Eur Urol Focus*. 2018;4(5):760-7.
8. Leron E, Weintraub AY, Mastrolia SA, Schwarzman P. Overactive Bladder Syndrome: Evaluation and Management. *Curr Urol*. 2018;11(13):117-25.
9. Margulis AV, Linder M, Arana A, Pottegård A, Berglind IA, Bui CL. Patterns of use of antimuscarinic drugs to treat overactive bladder in Denmark, Sweden, and the United Kingdom. *PLoS One*. 2018;13(9):e0204456.
10. Szczypior M, Połom W, Markuszewski M, Ciura K, Buszewska-Forajta M. Overactive bladder treatment: application of methylene blue to improve the injection technique of onabotulinum toxin A. *Scand J Urol*. 2017;51(6):474-8.
11. Wein AJ. Re: Results of a Prospective, Randomized, Multicenter Study Evaluating Sacral Neuromodulation with InterStim Therapy Compared to Standard Medical Therapy at 6-Months in Subjects with Mild Symptoms of Overactive Bladder. *J Urol*. 2015;194(4):1051-2.
12. MacDiarmid SA, John MS, Yoo PB. A pilot feasibility study of treating overactive bladder patients with percutaneous saphenous nerve stimulation. *Neurourol Urodyn*. 2018;37(5):1815-20.

Peningkatan C-Peptide pada Krisis Hiperglikemia

Abstrak

Pendahuluan: *Hyperglycemic hyperosmolar syndrome* (HHS) ditandai peningkatan glukosa serum, hiperosmolalitas tanpa ketosis, jarang terjadi pada anak. Poliuria & polidipsia bertahap dari HHS sering membuat sindrom ini tidak dikenali dengan segera. Tumor yang memproduksi hormon adrenocorticotropin & atau *hyper-cortisolism* dapat memicu timbulnya HHS.

Kasus: Anak laki-laki 13 tahun datang ke Rumah Sakit dengan keluhan kelemahan badan dan sering berkemih selama 5 hari. Pasien berat badannya menurun dalam beberapa minggu terakhir. Pada pemeriksaan fisik ditemukan pernapasan meningkat, tidak ditemukan *moon face*, *buffalo hump*. Laboratorium menunjukkan hiperglikemia, peningkatan HbA1c, C-peptide, dan kortisol, disertai penurunan T₃ total, T₄ bebas dengan TSH normal, azotemia, hipernatremia, hipokalemia, proteinuria, leukosituria, hematuria dan silinder granular. Foto thoraks menggambarkan kongesti pulmonum. Hasil USG abdominal menunjukkan kelainan parenkim ginjal bilateral. MRI kepala memperlihatkan perbesaran pituitari tanpa *bright spot* pada pituitari posterior. Diagnosis diabetes insipidus sentral, DD *infundibulo neurohypophyseal system* karena infeksi atau inflamasi

Diskusi: Berdasarkan anamnesa, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan lain mengesankan anak laki-laki 13 tahun dengan perbesaran kelenjar pituitari disertai *hypercortisolism* yang bermanifestasi klinis sebagai HHS, diikuti dengan hipotiroid sentral DD *Non thyroidal illness (NTI)*, serta *acute kidney injury*. Peningkatan C-peptide sebagai respon hiperglikemia karena *hypercortisolism*. Hipernatremia pada pasien ini disebabkan oleh suspek hipernatremia hipervolemia karena *Cushing's syndrome* DD hiperaldosteronism.

Simpulan: Dx Tumor pituitarisme posterior yang menyebabkan HHS dengan C-peptide meningkat disertai hipotiroid sentral DD NTI

Saran : pemeriksaan selanjutnya yaitu ACTH, aldosteron, plasma renin activity (PRA), hapusan darah tepi, hitung retikulosit, ferritin, monitoring tes fungsi ginjal dan tes fungsi tiroid, serta tes stimulasi TRH.

Kata kunci : HHS, *hypercortisolism*, peningkatan C-peptide, Tumor pituitari

Abstract

Introduction: Hyperglycemic hyperosmolar syndrome (HHS) is characterized by elevated serum glucose, hyperosmolality without ketosis, rare in children. Symptoms of polyuria, gradual polydipsia of HHS often make unrecognized immediately. Tumors that produce adrenocorticotropin or hypercortisolism hormones can lead to HHS

Case: A 13-year-old boy came to hospital with complaints of weakness, frequent urination since 5 days ago. Patients weight loss in recent weeks. Physical examination found increased respiration, no moon face and buffalo hump. Laboratory results : hyperglycemia, elevated HbA1c, C-peptide, and cortisol, total T3, free T4 reduction with normal TSH, azotemia, hypernatremia and hypokalemia, proteinuria, leukocytosis, haematuria and granular cast. A thoracic rontgen photo illustrates pulmonary congestion. Abdominal ultrasound results conclude bilateral renal parenchymal deformity, without bilateral artery stenosis. MRI: Pituitary enlargement with absent of posterior pituitary bright spot Dx Central diabetes insipidus DD Disruption of infundibulo neuro hypophyseal system due to infection DD inflammation.

Discussion: Based on anamnesis, physical examination, and other tests suggest a 13-year-old boys with pituitary gland enlargement with hypercortisolism manifested clinically as HHS and followed by

**ANIK WIDIJANTI¹,
HANI SUSIANTI¹,
KRISTIN INDRIANA²,
YETI INDRAWATI²**

¹Bagian Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran
Universitas Brawijaya/
Rumah Sakit Umum
Daerah Dr. Saiful Anwar,
Malang.

²PPDS Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran
Universitas Brawijaya/
Rumah Sakit Umum
Daerah Dr. Saiful Anwar,
Malang.

central hypothyroidism DD NTI, and acute kidney injury. Increased C-Peptide in response to hyperglycemia due to hypercortisolism. Hyponatremia in this patient may be caused by suspect hyponatremia hypervolemia due to cushing's syndrome DD hyperaldosteronism

Conclusion: Tumor pituitaria posterior with HHS, increased C-peptide, Central hipotiroid DD NTI

Suggestion: Subsequent screening suggestions were ACTH, aldosterone, plasma renin activity (PRA), blood smear, reticulocyte count, ferritin, monitoring of renal function tests and thyroid function tests, as well as the TRH stimulation test.

Keywords: HHS, hypercortisolism, elevated C-peptide, Pituitary tumor

Pendahuluan

Hyperglycemic hyperosmolar syndrome (HHS) merupakan suatu sindrom penyakit yang ditandai dengan peningkatan ekstrem pada kadar glukosa serum dan hiperosmolaritas tanpa ketosis yang nyata. HHS jarang dijumpai pada anak-anak dibandingkan dengan Diabetik Ketoasidosis (DKA). Pada sebuah laporan kasus, frekuensi timbulnya HHS pada anak-anak adalah 8 dari 190 pasien (4,2%). Tidak seperti gejala DKA pada umumnya (hiperventilasi, muntah, dan nyeri abdomen), yang cenderung membawa anak-anak pada perhatian medis khusus, sehingga cepat terdiagnosis. Sedangkan peningkatan poliuria dan polidipsia dari HHS mungkin tidak segera dapat dikenali, karena onsetnya lebih lambat. Akibatnya baik dehidrasi dan kehilangan elektrolit yang berat ditemukan pada HHS.¹ Beberapa kasus menunjukkan bahwa tumor penghasil hormon *adrenocorticotrophic* dan *Cushing's syndrome* merupakan penyakit penyerta yang dapat memicu HHS.²

Insulin dan C-peptide disintesa pada retikulum endoplasmik kasar dari sel beta *Langerhans* pankreas. Secara normal, 90-97% dari produk yang dilepaskan dari sel beta adalah C-peptide dan insulin pada jumlah yang *equimolar*. C-peptide secara biologi tidak aktif, dimana waktu paruhnya lebih panjang yaitu sekitar 30 menit dibandingkan dengan insulin (4-9 menit). Peningkatan kadar C-peptide dapat sebagai respon terhadap kadar glukosa darah yang tinggi akibat asupan glukosa dan atau resistensi insulin. Peningkatan C-peptide juga dapat ditemukan pada kasus insulinoma, dan disertai dengan penurunan kadar kalium, *Cushing*

syndrome, dan gagal ginjal.⁴

Hipotiroid sentral ditandai dengan kurangnya stimulasi TSH terhadap kelenjar tiroid, akibat dari disfungsi hipotalamus atau pituitari. Penyebab tersering adalah adanya masa di pituitari.⁵

Laporan kasus ini akan membahas mengenai peningkatan kadar C-Peptide pada anak laki-laki yang berusia 13 tahun dengan krisis hiperglikemia pada tumor pituitari posterior.

Kasus

Seorang anak laki-laki berusia 13 tahun datang ke Rumah Sakit dengan keluhan kelemahan badan sejak 5 hari yang lalu. Dia mengalami kesulitan berdiri & berjalan karena kelemahan otot. Pasien juga mengeluh sering berkemih sejak 5 hari sebelum dirawat, di mana volume urin dapat mencapai sekitar 1 L dalam semalam. Pasien juga terlihat lebih kurus dalam beberapa minggu terakhir, tanpa ada riwayat peningkatan nafsu makan. Tidak ada riwayat diabetes, gangguan ginjal, batuk kronis dan kelainan bawaan dalam keluarga pasien. Pada pemeriksaan fisik ditemukan peningkatan pernapasan, tidak terdapat gambaran *moon face*, *buffalo hump*, dan edema mata kaki.

Laboratorium menunjukkan anemia normokrom normositik, hiperglikemia, peningkatan HbA1c, C-peptide, dan kortisol, penurunan T3 total, T4 bebas dengan normal TSH, asidosis metabolik yang terkompensasi, peningkatan serum osmolalitas, azotemia, hipernatremia dan hipokalemia. Pada pemeriksaan urinalisis didapatkan gambaran proteinuria, leukosituria, hematuria dan silinder granular.

Tabel 1 : Hasil pemeriksaan hematologi

Hematologi	11/09	19/09	26/09	Rujukan
Hemoglobin	12,30	8,30	10,20	13,4 - 17,7 g/dl
Eritrosit	4,40	2,98	3,47	4,0 - 5,5.10 ⁶ /µl
Hematokrit	42,90	26,20	33,40	40 - 47 %
MCV	97,50	87,90	96,30	80 - 93 fl
MCH	28,00	27,90	29,40	27 - 31 pg
MCHC	28,70	31,70	30,50	32 - 36 g/dL
RDW	14,20	14,00	20,10	11,5 - 14,5 %
Leukosit	13,25	7,23	8,15	4,5 - 13,0 x 10 ³ /µl
Trombosit	190	209	379	142 - 424 x 10 ³ /µl
Hitung jenis	1/-/76/20/3	6/-/46/44/4	8/-/44/45/3	0.4/0.1/51.67/25.33/2.5

Tabel 2: Hasil pemeriksaan kimia klinik

Kimia Klinik	11/09	12/09	13/09	14/09	16/09	17/09	Rujukan
AST/SGOT	13						0 – 33 U/L
ALT/SGPT	23						0 – 33 U/L
Albumin	3,79						3,8 – 5,4 g/dL
GD sewaktu	569	300	293	273	208	203	<200 mg/dL
Ureum	123,3	121,9	122,3	150,2	107,2	150,8	15 – 36 mg/dL
Kreatinin	2,09	2,52	2,48	2,89	2,58	2,68	< 0,87 mg/dL
eGFR	28,3	23,4	23,8	20,4	22,9	22,0	
Kalsium	10,4		9,8		9,8	9,5	8,4 – 10,2 mg/dL
Fospor	4,0						2,9 – 5,1 mg/dL

Tabel 3 : Hasil pemeriksaan kimia klinik

Kimia Klinik	18/09	20/09	22/09	24/09	27/09	Rujukan
Albumin			2,80		4,25	3,8 – 5,4 g/dL
GD sewaktu	205	166	185	148	99	<200 mg/dL
GD puasa				122		60 - 100 mg/dL
Ureum	141,0	135,8	68,0	116,6	78,9	15 – 36 mg/dL
Kreatinin	1,74	1,68	0,84	1,20	0,82	< 0,87 mg/dL
eGFR	33,9	35,2	70,3	49,2	72,0	
Kalsium	9,1	9,8		10,8	10,3	8,4 – 10,2 mg/dL
Fospor	5,1	4,2		5,0	4,6	2,9 – 5,1 mg/dL

$$\text{Effective serum osmolality} = 2 \text{ measured Na (mEq/l)} + \text{glucose (mg/dl)}/18 \\ (2 \times 186) + (569/18) = 403,6 \text{ mOsm/kg}$$

Foto torak menggambarkan *Congesti pulmonum*. Hasil USG abdomen menyimpulkan kelainan parenkim ginjal bilateral, tanpa tanda stenosis arteri. MRI kepala memperlihatkan **perbesaran pituitari tanpa bright spot pada pituitari posterior**. Di diagnosis MRI: Diabetes Insipidus sentral, DD *infundibulo neurohypophyseal system* karena infeksi atau inflamasi

Diskusi

DKA ditandai dengan trias hiperglikemia, ketonaemia, asidosis *anion gap*, sedangkan HHS dengan hiperosmolar dan dehidrasi. HHS adalah koma hiperglikemik hiperosmolar non ketotik, tapi sering juga dijumpai tanpa koma, disebut juga status hiperglikemik hiperosmolar non ketotik, dapat juga ditemukan ketonemia moderat pada beberapa pasien HHS. Terdapat perbedaan gejala klinik dan hasil pemeriksaan laboratorium tetapi gambarannya sering tumpang tindih. DKA me-

rupakan komplikasi DM yang mengancam nyawa. Hal ini dapat terjadi akibat dari defisiensi insulin baik relatif maupun absolut.^{6,7}

DKA lebih sering terjadi pada DM tipe 1 meskipun dapat juga terjadi pada DM tipe 2 sesudah penyakit medik atau pembedahan. Sebaliknya HHS lebih sering terjadi pada DM tipe 2, meskipun dapat juga terjadi pada DM tipe 1 yang seraca simultan terjadi bersama.⁶

Pada HHS faktor presipitasi umum adalah terapi insulin *inadekuat* dan penyakit yang mendasarinya. HHS berkembang lebih lambat dibanding DKA dan lebih tidak nyata, kontribusi penting untuk komplikasi adalah penurunan asupan air, terutama pada pasien usia lanjut, yang cenderung secara *gradual* terjadi dehidrasi berat. Pasien tersebut mengalami salah satu penurunan mekanisme haus atau tak mampu mendapat air karena keterbatasan fisik atau neurologik.⁶

Tabel 4 : Urinalisis

Urinalisis	11/09	16/09	17/09	Rujukan
Kekeruhan-warna	Keruh-kuning	Jernih-kuning	Jernih-kuning	
pH	5,5	5,5	5,0	4,5-8,0
Berat Jenis	≥1,030	≥1,030	1,025	1,005-1,030
Glukosa	Trace	negative	negative	negative
Protein	2+	2+	2+	negative
Keton	negative	negative	negative	negative
Bilirubin	negative	negative	negative	negative
Urobilinogen	negative	negative	negative	negative
Nitrit	negative	negative	negative	negative
Leukosit	1+	negative	negative	negative
Darah / blood	3+	3+	2+	negative
Epitel	4,0	22,7	7,4	≤3/lpf
Silinder	Hialin: 4-6 Granuler: 2-4	Granuler: 4-6	negative	
Eritrosit	47,3 (eumorphic)	339,5 (eumorphic)	14,8 (eumorphic)	≤3/hpf
Leukosit	17,3	8,0	3,4	≤5/hpf
Kristal	-	-	-	
Bakteri	25,9	410,9	0,9	≤93x10 ³ /ml

Pada HHS kadar glukosa darahnya bisa lebih dari 600 mg/dl dan sering lebih dari 1000 mg/dl. Derajat hiperglikemia menggambarkan derajat dehidrasi dan hiperosmolalitas. Pasien gagal ginjal biasanya mempunyai hiperglikemia berat karena klirens glukosa ginjal yang jelek. Pasien tersebut biasanya tidak berkembang menjadi hiperosmolar karena kurangnya osmotik diuresis, dan status mentalnya pada HHS cenderung kurang dipengaruhi dibanding dengan pasien yang fungsi ginjalnya lebih baik.⁶

HHS menunjukkan berbagai derajat kerusakan neurologik, sedangkan pada DKA hanya yang berat sampai koma. Pada awal penyakit DKA sering menunjukkan pemeriksaan neurologik normal.⁶ Perbedaan ini disebabkan karena hiperosmolar berat pada HHS menyebabkan dehidrasi selular akibat perpindahan osmotik air dari cairan rongga intraselular ke rongga ekstraselular.⁶ Jika osmolalitasnya normal dan pasien menunjukkan defisit neurologik berat, maka dibutuhkan untuk menyingkirkan patologik neurologis yang mendasarinya. Pada pasien lansia terutama rentan untuk kelainan tersebut. Kelainan neurologi meliputi,

Tabel 5 : Analisa gas darah

Analisa Gas Darah	11/09	Rujukan
pH	7,39	7,35 - 7,45
pCO ₂	32,8	35 - 45 mmHg
pO ₂	73,1	80 - 100 mmHg
Bikarbonat (HCO ₃)	20,1	21 - 28 mmol/L
Base excess	-5,0	(-3) - (+3)
O ₂ sat	94,6	> 95%

$$\text{Anion gap} = (\text{Na}) - (\text{Cl} + \text{HCO}_3) \text{ (mEq/l)}$$

$$186 - (150 + 20,1) = 15,9$$

Tabel 6 : Pengukuran Hormon

Hormon	13/09	14/09	15/09	22/09	Rujukan
C-peptide	14,73				1,1 - 4,4 ng/mL
Kortisol		1298 (04:00 pm)	876,30 (10:00 am)		07.00 - 10.00 am: 171 - 536 nmol/L 04.00 - 08.00 pm: 64 - 327 nmol/L
T3 total				0,72	0,91 - 2,18 ng/mL
T4 bebas				0,83	0,98 - 1,63 ng/dL
TSH				0,88	0,51 - 4,30 µIU/mL

Tabel 7 : pemeriksaan elektrolit serum

Elektrolit serum	11/09	13/09	15/09	16/09	17/09	Rujukan
Natrium	186 (197)	186 (191)	180	176	165	136 - 145 mmol/L
Kalium	3,79	3,72	3,01	3,80	3,29	3,5 - 5,0 mmol/L
Klorida	>150	>150	149	140	126	98 - 106 mmol/L

Tabel 8 : pemeriksaan elektrolit urine

Elektrolit Urine	16/09	Rujukan
Natrium	39,10	40 - 220 mEq/L
Kalium	65,45	25 - 125 mEq/L
Klorida	75,90	110 - 250 mEq/L

iritabel, gelisah, *stupor*, kedut otot, hiper-refleksi, kekakuan, kejang dan koma.⁶ Gejala klinik & simptom menggambarkan keduanya beratnya hiperosmolaritas dan kecepatan perkembangannya.⁶

Sindrom hiperkortisolisme merupakan suatu gangguan multi sistem yang ditandai dengan peningkatan kadar glukokortikoid yang berlebihan. Dapat dikelompokkan menjadi 3 kelompok, yaitu hiperkortisolisme primer yang mana gangguan terjadi pada adrenal yang menyebabkan kadar kortisol serum yang tinggi dengan ACTH plasma yang rendah, hiperkortisolisme sekunder yang mana terjadi gangguan pada pituitari yang menyebabkan peningkatan sekresi ACTH, dan yang ketiga adalah hiperkortisolisme tersier yang mana terjadi gangguan pada hipotalamus yang menyebabkan produksi CRH yang berlebihan atau menurun. Terdapat juga istilah hiperkortisolisme subklinis dimana terjadi perubahan sekresi *axis hipotalamus-hipofisis-adrenal* tanpa adanya gejala atau tanda klasik dari kelebihan kortisol yang nyata, seperti obesitas, *moon face*, *buffalo hump*, edema mata kaki. Pada pasien ini tampak gambaran *hipergychemic hyperosmolar syndrome* yang mana jarang sekali ditemukan pada anak-anak. Beberapa jurnal menunjukkan bahwa HHS dapat timbul akibat adanya tumor penghasil hormon *adrenocorticotropic* ataupun *Cushing's syndrome*. Berdasarkan hasil MRI kepala, disimpulkan bahwa

pada pasien terjadi perbesaran kelenjar pituitari dengan ketiadaan pituitari posterior, yang mungkin berkaitan dengan peningkatan kadar kortisol pada pasien ini. Kadar kortisol yang meningkat dapat menyebabkan hiperglikemia karena peningkatan glukoneogenesis, penurunan *uptake* dan penggunaan glukosa di jaringan. Dapat timbul dehidrasi ringan sampai berat yang kemudian menyebabkan peningkatan osmolaritas plasma dan kerusakan ginjal. Pada pasien ditemukan peningkatan kadar ureum dan kreatinin serum yang dalam perjalanan penyakitnya terjadi perbaikan, adanya proteinuria, silinder granular dan hialin yang mengesankan suatu *acute kidney injury*.¹

Peningkatan kadar C-peptide pada pasien ini dapat sebagai respon terhadap kadar glukosa darah yang tinggi akibat asupan glukosa dan atau resistensi insulin.⁴ Selain itu pada pasien ini ditemukan peningkatan kadar natrium serum. Mekanisme terjadinya hipernatremia dapat dibagi menjadi 3 hal, yang pertama akibat kehilangan cairan ekstrarenal seperti karena diare, muntah. Yang kedua akibat diuresis karena penyebab osmotik seperti penggunaan diuretic dan manitol, hiperglikemia, uremia, ataupun penyebab non osmotik seperti diabetes insipidus. Yang ketiga akibat *overload* sodium baik karena pemberian cairan infus yang mengandung sodium bikarbonat atau salin hipertonik, ataupun hiper aldosteronisme atau *Cushing's syndrome*.¹ Untuk membedakan *Cushing's syndrome* dengan hiperaldosteronism. Disarankan pemeriksaan selanjutnya yaitu ACTH, aldosteron, *plasma renin activity* (PRA),

Peningkatan osmolalitas serum yang juga ditandai dengan hipernatremia, berkorelasi dengan derajat kerusakan neurologi pada HHS. Osmolalitas serum ditentukan dengan konsentrasi *solute* plasma yang berbeda. Pada subyek normal garam sodium, glukosa dan urea adalah *solute* primer di sirkulasi.⁶ Peningkatan osmolalitas serum > 320 mosmol/Kg nampak pada pasien dengan kelainan neurologik dan khas untuk HHS.⁶ Osmolalitas serum jarang > 400 mosmol/kg. Defisit neurologik, dari *confius* sampai koma dapat terlihat juga pada DKA, peningkatan yang kurang nyata dari osmolalitas serum, yang menggambarkan derajat asidosis.⁶ Pada pasien ini terdapat

osmolaritas serum 403,6 mOsm/kg dengan kadar natrium awalnya 186 mmol/L, gambaran ini sesuai dengan HHS.

Pada pasien awalnya Hb 12,3 g/dl tetapi setelah teratasi hiperosmolarnya Hb nya menjadi anemia (8,3 – 10,2 g/dl) (tabel 1). Untuk mencari penyebab anemianya perlu dilakukan pemeriksaan hapusan darah tepi serta hitung retikulosit, kalau perlu juga *Serum Iron (SI)* dan *Total Iron Binding capacity TIBC* dan feritin.

Penurunan kadar T4 bebas, T3 total dan kadar TSH yang normal mengarah pada hipotiroidism sentral yang dapat timbul akibat lesi di pituitari/hipotalamus. Lesi massa pituitari khususnya adenoma pituitari adalah penyebab paling umum dari hipotiroidisme sentral.³ Kelainan tiroid seperti ini dapat juga dijumpai pada *Non Thyroidal Illness (NTI)* dengan ditandai penurunan T3 dan T4 di mana TSH dapat bervariasi.⁸ Untuk membedakan keduanya perlu dilakukan serta tes stimulasi TRH.

Acute Kidney Injury (AKI) ditandai dengan penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR) akibat dari retensi sampah nitrogen, ditandai dengan peningkatan kreatinin serum 0,3 mg/dl dalam 24 jam atau peningkatan kreatinin serum 25 % (> 1,5 kali nilai dasar), dimana terjadi dalam periode 7 hari, atau volume urine < 0,5 ml/kg BB perjam selama 6 jam.⁹ Ini sesuai dengan pasien di mana pada awalnya datang ke RS kadar kreatinin serumnya 1,79 mg/dl, setelah pengobatan 9 hari kemudian menjadi normal yaitu 0,89 mg/dl. (lihat tabel 3)

Insulin dan C-peptide disintesa pada retikulum endoplasmik kasar dari sel beta Langerhans pankreas. Secara normal, 90-97% dari produk yang dilepaskan dari sel beta adalah C-peptide dan insulin pada jumlah yang equimolar. C-peptide secara biologi tidak aktif, dimana waktu paruhnya lebih panjang yaitu sekitar 30 menit dibandingkan dengan insulin (4-9 menit). Peningkatan kadar C-peptide dapat sebagai respon terhadap kadar glukosa darah yang tinggi akibat asupan glukosa dan atau resistensi insulin. Selain itu juga dapat ditemukan pada kasus insulinoma,

dan disertai dengan penurunan kadar kalium, *Cushing syndrome*, dan gagal ginjal.⁴ Hal ini juga terjadi pada pasien ini di mana terdapat peningkatan kadar C-peptide (lihat tabel 6), yang diduga akibat *Cushing's Syndrome* dari Tumor pituitari.

Kesimpulan

Telah didiskusikan anak laki-laki berusia 13 tahun dengan perbesaran kelenjar pituitari disertai *hypercortisolism* yang bermanifestasi klinis sebagai *hyperglycemic hyperosmolar syndrome (HHS)* dan diikuti dengan hipotiroid sentral DD NTI, serta *acute kidney injury*. Peningkatan C-Peptide sebagai respon hiperglikemia karena *hypercortisolism*. Hipernatremia pada pasien ini disebabkan oleh suspek hipernatremia hipervolemia karena *cushing's syndrome DD/hiperaldosteronism*. Saran pemeriksaan selanjutnya yaitu ACTH, aldosteron, *plasma renin activity (PRA)*, hapusan darah tepi, hitung retikulosit, feritin, monitoring tes fungsi ginjal dan tes fungsi tiroid, serta tes stimulasi TRH.

Daftar Pustaka

1. Hyperglycemic Hyperosmolar Syndrome in Children: Pathophysiological Considerations and Suggested Guidelines for Treatment. *The Journal of Pediatrics* 2011; 158 (1): 9 – 14.
2. Stoner, Gregg D. Hyperosmolar hyperglycemic state. *Am Fam Physician*, 2005, 71.9: 1723-30.
3. Gooch, Brent R. Cushing's syndrome manifesting as pseudo-central hypothyroidism and hyperosmolar diabetic coma. *Endocrine Practice*, 2002, 8.2: 119-123.
4. Akinlade, Akinyele Taofiq, et al. Serum C-peptide assay of patients with hyperglycemic emergencies at the Lagos State University Teaching Hospital (LASUTH), Ikeja. *International archives of medicine*, 2014, 7.1: 50.
5. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2011 Jul; 15(2): S99-S106.
6. Maletkovic J, Drexler A. Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2013 ; 42 : 677-695.
7. Brooke J, Stiell M, Ojo O. Evaluation of the Accuracy of Capillary Hydroxybutyrate Measurement Compare with Other Measurements in the Diagnosis of Diabetic Ketoacidosis : A Systematic Review. *Int.J.Environ. Res. Public Health* 2016 ; 13 : 837-846.
8. *Henry's Clinical Diagnosis And Management* 22nd edition. 2011.
9. KDIGO, 2012.

Metode Operasi Haultain pada Kasus Inversio Uteri Akut Post Partum

Abstrak

Kasus seorang wanita berusia 26 tahun rujukan rumah sakit kabupaten yang sebelumnya melahirkan ditolong oleh bidan di puskesmas dengan diagnosa perdarahan post partum dan syok hipovolemik. Pada pemeriksaan fisik didapatkan tinggi uterus post partum 3 jari atas simfisis pubis dengan kontraksi uterus yang buruk disertai perdarahan pervaginam dan didapatkan massa lunak di dalam vagina. Pada pemeriksaan ultrasonografi tidak ditemukan fundus uterus dan mengesankan inversio uteri. Dilakukan tindakan stabilisasi pasien dengan resusitasi cairan dan direncanakan untuk reposisi manual pervaginam di kamar operasi dibawah pengaruh anestesi. Tindakan reposisi manual pervaginam gagal dan reposisi uterus berhasil dilakukan perabdominal dengan metode operasi Haultain.

Kata kunci : Metode Operasi Haultain, Inversio Uteri, Perdarahan Post Partum

Abstract.

Case of 26 years old female was referred from district hospital who had been delivered by midwife at Public Health Centre with diagnostic post partum hemorrhage and hypovolemic shock. We found fundal height post partum is 3 fingers above symphysis with bad uterine contraction, pervaginam bleeding and confirmed a soft mass with protruding inside vagina at local examination. The ultrasound cannot presence the fundus of uterus dan impressed an uterine inversion. Stabilization for the patient done with fluid resuscitation dan planned for manual reposition in operation room under general anesthesia. Pervaginam repositioning was unsuccessful and we did perabdominam reposition success which managed by Haultain's methode.

Keyword : Haultain's Methode, Uterine Inversion, Post Partum Hemorrhage

Pendahuluan

Inversio uteri didefinisikan sebagai masuknya bagian dalam dari fundus uteri ke dalam cavum uteri sampai vagina. Inversio uteri akut post partum merupakan kasus yang jarang terjadi namun dapat mengancam nyawa, hal ini dihubungkan dengan tarikan tali pusat yang tidak terkendali sebelum lepasnya plasenta.^{1,2} Insidensi inversio akut post partum yang dilaporkan dari literatur bervariasi dari 1 per 1.584 Persalinan sampai dengan setidaknya 1 per 20.000 persalinan.³

Inversio uteri akut post partum dapat terjadi inkomplit maupun komplit. Inversio uteri disebut sebagai inkomplit jika fundus terbalik namun tidak melewati keluar dari servik dan inversio uteri disebut sebagai komplit jika fundus uteri terbalik melewati servik.⁴ Inversio uteri diklasifikasikan menjadi empat stadium yaitu: stadium 1: fundus uteri terbalik namun masih berada

**PRIBAKTI B,
CHALID M,
IHYA RIDLO NIZOMY**

Departemen Obstetri dan
Ginekologi FK Universitas
Lambung Mangkurat
Banjarmasin

dalam cavum uteri stadium 2: inversio komplit melewati servik, stadium 3: fundus uteri terbalik menonjol di vulva dan, stadium 4: fundus uterus dan dinding vagina melewati vulva.⁵ Diagnosis inversio uteri bisa ditegakkan dengan pemeriksaan fisik dengan melakukan pemeriksaan dalam vagina dimana ditemukan massa yang keluar dari servik. Magnetic Resonance Image (MRI) dan Ultrasonografi merupakan alat penunjang dalam mendiagnosis inversio uteri.^{6,7}

Laporan Kasus

Seorang wanita 26 tahun P1A0 post partum 7 jam sebelum masuk RSUD Ulin Banjarmasin, dirujuk dari rumah sakit kabupaten dengan diagnosis perdarahan post partum dan syok hipovolemik. Riwayat pasien melahirkan bayi laki-laki pervaginam dengan kondisi bayi baik. Persalinan dilakukan oleh bidan di Puskesmas. Saat melahirkan plasenta pasien mengalami komplikasi perdarahan. Pasien mengalami perdarahan disertai dengan nyeri perut setelah plasenta lahir kemudian pasien dirujuk ke rumah sakit kabupaten.

Saat di IGD rumah sakit kabupaten, pasien dalam kondisi syok hipovolemik (Tekanan darah 70/40, denyut nadi 120x/menit, Respirasi Rate 34x/menit, Temperatur 37°C). Pasien diberikan resusitasi cairan, pemberian uterotonika, dan pemasangan *ball tamponade* divagina pasien telah mendapat transfusi PRC dan dikelola selama 3 jam kemudian dirujuk ke RSUD Ulin Banjarmasin. Saat tiba di RSUD Ulin Banjarmasin, tanda vital pasien membaik (Tekanan darah 100/60, denyut nadi 152 x/ menit, Respirasi Rate 26x/menit dan Temperatur 37°C). Dilakukan pemeriksaan vagina *toucher* setelah *ball tamponade* dilepaskan didapatkan massa lunak di dalam vulva. Pemeriksaan palpasi abdomen teraba uterus 3 jari di atas simfisis. Pada pemeriksaan USG perabdominan menunjukkan tidak tampaknya fundus uterus di rongga panggul.

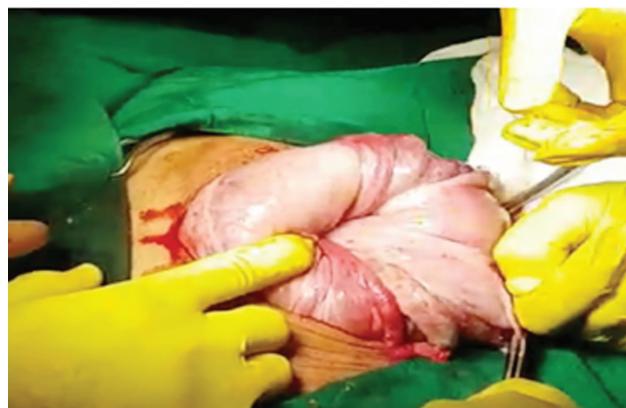
Pasien kemudian ditatalaksana dengan diagnosis inversio uteri akut post partum inkomplit. Pada pemeriksaan darah rutin ditemukan kadar hemoglobin 5,2 gr/dl. Dilakukan perbaikan keadaan umum dengan pemberian cairan dan transfusi darah. Tatalaksana untuk reposisi uterus dilakukan di kamar operasi secara manual dengan



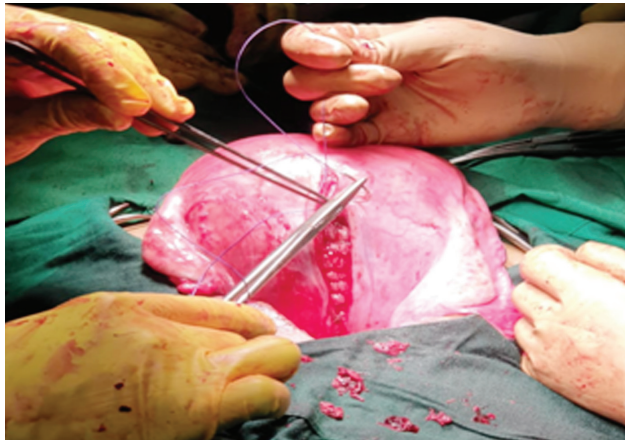
Gambar 1. Tampak inversio uteri dengan fundus uteri dan tuba falopii masuk ke dalam cavum uteri



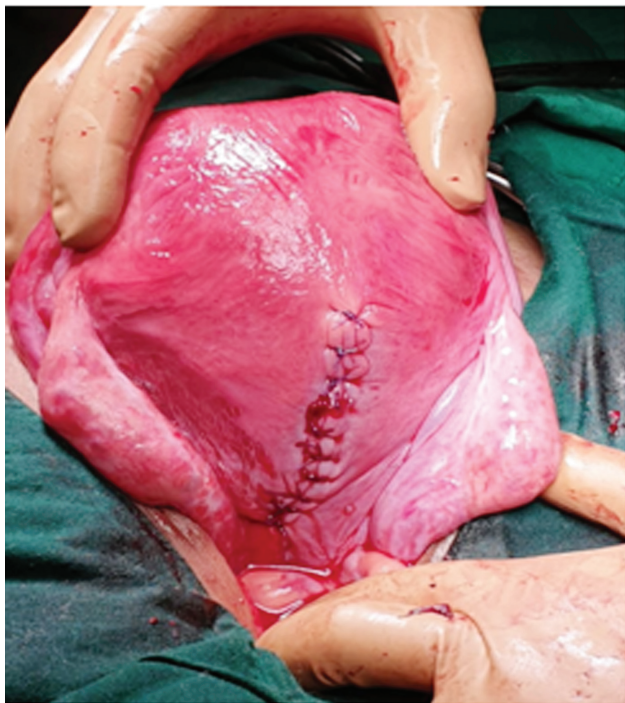
Gambar 2. Insisi di corpus uteri posterior untuk melepaskan konstiksi cincin servik



Gambar 3. Reposisi Fundus Uteri dengan menekan bagian inversio fundus dari cavum uteri melewati insisi di bagian posterior uterus.



Gambar 4. Penjahitan 2 lapis corpus uteri posterior setelah di lakukan reposisi inversio



Gambar 5. Inversio uteri berhasil di reposisi dengan jahitan insisi di corpus uteri posterior

anestesi general namun tidak berhasil. Maka, diputuskan untuk melakukan reposisi uteri perabdominam dengan metode operasi Haultain. Pada durante operasi laparotomi didapatkan fundus uteri dan tuba falopii masuk kedalam cavum uteri. Dilakukan insisi pada sisi posterior dari korpus uteri sampai cincin konstiksi servik, kemudian dilakukan penekanan fundus uteri yang

terbalik dengan memasukkan jari operator lewat luka insisi tersebut. Ditemukan sisa selaput plasenta pada cavum uteri, kemudian uterus dijahit 2 lapis dengan benang chromic 1.0 dengan jahitan simpul interrupted. Dilakukan pencucian cavum abomen dengan Na Cl 0,9%, dilanjutkan penutupan luka insisi abdomen lapis demi lapis. Pasca operasi, keadaan hemodinamik stabil dan pasien dipulangkan pada hari ke-3 dengan kondisi baik.

Diskusi

Penanganan optimal pada kasus inversio uteri akut postpartum adalah Pemberian cairan pparenteral secara agresif, transfusi darah dan pengembalian uterus secara cepat. Pendekatan penanganan adalah dengan menagatasi syok secara cepat dan tepat lalu diikuti dengan pengembalian uterus. Langkah pengembalian uterus lebih lanjut adalah dengan pemberian tokolisis untuk merelaksasikan uterus. Tokolitik yang paling sering digunakan adalah magnesium sulfat atau terbutaline, karena oabat-obatan inilah yang paling sering dijumpai di kamar bersalin. Obat-obatan ini merelaksasi uterus dan cincin servikal. Selain itu tokolitik dapat dilakukan dengan menggunakan anastesi umum, agonis beta 2 adrenergik, dan nitogliserin. Semakin terlambat penanganan yang diberikan semakin besar risiko kehilangan darah dan kolapsnya sistem kardiovaskular ibu dan skuele yang ditimbulkan. Dan juga semakin lama keteralamabatannya bagian bawah uterus dan atau serviks semakin berkontraksi, maka bagian fundus yang terjepit akan semakin oedem dibandingkan sebelumnya, maka dari itu penundaan penatalaksanaan akan membuat pengembalian uterus semakin sulit. Pengembalian uterus akan menjadi sangat mudah bila dilakukan secara langsung dan tindakan tindakan manipulasi untuk mengembalikan uterus ke posisi anatomis semula dapat dihindari. Peluang untuk melakukan tindakan langsung reposisi pervaginam adalah sebesar 22-43%.⁸

Satu-satunya pengecualian pada kasus inversio uteri akut postpartum adalah ketika plasenta tetap menempel pada uterus. Bila reposisi langsung tidak berhasil, upaya lebih lanjut harus menunggu hingga hemodinamika pasien stabil. Koreksi manual dari inversion uteri akut postpartum yang

dikenal dengan Johnson Manuver, yaitu berupa mendorong fundus uteri yang terinversi melalui cincin serviks dengan tekanan menuju ke umbilicus. Terdapat Beberapa kontroversi seperti yang telah disebut sebelumnya mengenai apakah plasenta harus diambil sebelum reposisi uterus. Secara umum disebutkan pengambilan plasenta sebelum reposisi akan meningkatkan kehilangan darah dan memperburuk hemodinamika. Pada kasus ini telah dicoba untuk dilakukan pervaginam namun tidak berhasil untuk mengembalikan uterus ke posisi anatomi semula. Reposisi manual pervaginam dengan atau tanpa anestesi seringkali berhasil dalam mengkoreksi inversio dari fundus uteri. Pada kasus yang tidak berhasil dengan reposisi manual pervaginam, inversio uteri dapat dilakukan koreksi dengan prosedur pembedahan perabdominam.⁸

Pada kasus ini diagnosis dari inversio uteri akut post partum ditegakkan dari gejala klinis berupa syok hipovolemik dan perdarahan disertai nyeri hebat, uterus teraba namun tidak sesuai perabaan ukuran uterus normal post partum, disertai ada massa lunak di dalam vagina yang diperkuat dengan hasil pemeriksaan ultrasonografi yang mendukung inversio uteri post partum.⁹

Berbagai macam etiologi telah dihubungkan dengan kejadian inversio uteri termasuk tali pusat yang pendek, implantasi plasenta di fundus, traksi berlebihan dari tali pusat, penekanan fundus, plasenta adhesif, atonia uteri, dan kelainan bawaan jaringan ikat (sindrom Marfan, sindrom Ehlers-Danlos).¹⁰ Pada kasus ini, etiologi terjadinya inversio uteri akut post partum disebabkan oleh traksi berlebihan dari tali pusat saat melahirkan plasenta.

Reposisi perabdominam umumnya dilakukan bila reposisi manual pervaginam gagal. Teknik reposisi perabdominal yang sering dilakukan adalah prosedur Haultain. Sejarah metode operasi Haultain pertama kali diperkenalkan pada tahun 1901. Metode ini cukup sederhana yaitu dengan melakukan insisi bagian posterior uterus sampai konstiksi cincin servik, sehingga memungkinkan secara manual dapat mereposisi uterus melalui insisi pada bagian posterior uterus tersebut.^{9,11} Banyaknya kejadian kasus inversio uteri akut postpartum yang dilaporkan adalah seringnya

dikaitkan dengan tidak tepatnya dari manajemen kala tiga persalinan (MAK III) saat pelepasan plasenta. Inversio uteri akut postpartum terjadi akibat tarikan talipusat dimana saat itu tidak ada tanda-tanda pelepasan plasenta dan kontraksi uterus tidak ada.

Kesimpulan

Inversio uteri akut post partum merupakan komplikasi obstetri yang jarang terjadi, namun dapat mengancam nyawa. Ini karena umumnya terjadi perdarahan hebat yang mengakibatkan syok hipovolemik. Pengenalan cepat terhadap kondisi dan usaha yang cepat untuk mengkoreksi inversio uterus akan membuat prognosa pasien menjadi lebih baik.

Daftar Pustaka

1. Baskett TF. Acute Uterine Inversion: A Review of 40 Cases. *J Obstet Gynaecol Can.* 2002; 24(12):953-956.
2. Ziki E, Madombi S, Chidhakwa E, Madziyire MG, Zakazaka N. Reduction of subacute uterine inversion by Haultain's method: A case report. *S Afr J Obstet Gynaecol.* 2017;23(3):78-79
3. Witteveen T, van Stralen G, Zwart J, van Roosmalen J. Puerperal uterine inversion in the Netherlands: a nationwide cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013; 92(3):334-7.
4. Katdare P, Valecha SM, Gandhewar M, Dhingra D. Chronic non-puerperal uterine inversion: recommendations for diagnosis and management. *Global J Med Res Gynecol Obstet.* 2013; 13:1-3.
5. Zhang X, Sun L, Chen X, Hua K.. Uterus preserving reposition of non-puerperal uterine inversion under laparoscope: a case report and literature review. *Gynecologic and Obstetric Investigation.* 2015. 79:206-209.
6. Hu CF, Lin H. Ultrasound diagnosis of complete uterine inversion in a nulliparous woman. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* 2012; 91:379-381.
7. Latika C, Richa V, Kallol KR, Sunesh K. Uterine Adenofibroma: An Unusual Cause of Nonpuerperal Uterine Inversion in Postmenopausal Female *Journal of Midlife Health.* 2017; 8(2): 95-97.
8. Pribakti B. Tatalaksana Inversio Uteri dengan Pendekatan Literatur, *Kapita Selekta Uroginekologi.* Grafika Wangi Kalimantan. Banjarmasin 2015,hal 41-49.
9. Bouchikhi HS, B Fakhir, H Chaara, H Bouguern, A Banani, and MA Melhouf. Uterine Inversion; A case report. *Libyan J Med.* 2008; 3(1):58-9.
10. Shrinivas G, kannan Y, dan Nutan W. Study of inversion of uterus in tertiary care hospital. *Journal of evolution of medical and dental sciences.* 2015; 4(98):16305-8.
11. Karl MW, dan Rochester NY. The Haultain Operation For Inversion of The Uterus. *American Journal of Obstetric and Gynecology.* 1934; 738-743.