



Folia Medica Indonesiana <foliamedica@gmail.com>

FULLTEXT JURNAL Dr. NURWASIS, dr., Sp.M(K)

2 messages

Dep Mata unair <depmataunair@yahoo.com>
To: "foliamedica@gmail.com" <foliamedica@gmail.com>

Tue, Sep 17, 2019 at 2:34 PM

 **Fulltext jurnal.docx**
38K

Folia Medica Indonesiana <foliamedica@gmail.com>
To: Dep Mata unair <depmataunair@yahoo.com>


Tue, Sep 24, 2019 at 9:24 AM

Selamat siang,

Kami telah menerima naskah untuk disubmit pada Folia Medica Indonesiana dengan judul : THE EFFECT OF BEVACIZUMAB ON ANGIOGENESIS INTRABECULECTOMY AREA (Experimental Study in Oryctolagus Cuniculus)", dengan penulis Nurwasis, Diana Yuliawati, Evelyn Komaratih, Heriyawati. Untuk kelengkapan administrasi, mohon mengisi formulir terlampir. Formulir dapat disken dan dikirimkan kembali ke kami melalui email ini. Terima kasih.

Sekretariat FMI

On Tue, Sep 17, 2019 at 2:34 PM Dep Mata unair <depmataunair@yahoo.com> wrote:

 **F0 - F3 - Pemohonan Pemuatan Naskah and Disclaimer.docx**
22K



Folia Medica Indonesiana <foliamedica@gmail.com>

Hasil Review FMI

1 message

Folia Medica Indonesiana <foliamedica@gmail.com>

Fri, Nov 15, 2019 at 9:43 AM

To: nurwasisspm@yahoo.com

Yth dr Nurwasis

Berikut kami kirimkan hasil review naskah saudara di Folia Medica Indonesiana. Mohon diperbaiki sesuai dengan saran dari reviewer.

Atas perhatiannya kami sampaikan terima kasih.

Salam
Sekretariat FMI

 **Hasil review.pdf**
5470K



Folia Medica Indonesiana <foliamedica@gmail.com>

Hasil Review Naskah FMI

2 messages

Folia Medica Indonesiana <foliamedica@gmail.com>
To: nurdinzuhri@yahoo.co.id

Mon, Mar 29, 2021 at 7:43 AM

Dear Authors

Bersama ini kami kirimkan hasil review untuk naskah dengan judul " Difference of Heat Shock Protein 70 serum level Between PACG and OAG patients : Indonesia Single center Experience ". Mohon ditindaklanjuti sesuai dengan saran reviewer. Atas perhatiannya kami sampaikan terima kasih.

Salam

--

Folia Medica Indonesiana
Secretariat
Faculty of Medicine, Universitas Airlangga
Jalan Prof Dr Moestopo 47, Surabaya, Indonesia
<https://e-journal.unair.ac.id/FMI/>

2 attachments



20046 Review Naskah.pdf
6185K



20046 F5 (untuk penulis).pdf
191K

nurdin zuhri <nurdinzuhri@yahoo.co.id>
To: Folia Medica Indonesiana <foliamedica@gmail.com>

Mon, May 17, 2021 at 9:52 AM

terima kasih,
berikut kami sertakan revisinya

[Quoted text hidden]



revisi-1 Folia Medica Indonesiana -dr Nurdin.doc
144K

of Eye, - - - ? - - -

↔

THE EFFECT OF BEVACIZUMAB ON ANGIOGENESIS IN TRABECULECTOMY AREA (Experimental Study in *Oryctolagus Cuniculus*)

Animal

which were

the aim of
this

ABSTRACT

Introduction and objective : The wound healing process is the most common cause of glaucoma surgery failure that causes the incapability of controlling the IOP and progressive optic nerve damage. This study is aimed to examine the effect of Bevacizumab injection to the angiogenesis which the amount and density of blood vessel as the indicators after trabeculectomy procedure.

Method : This was a true experimental study using 16 eyes of 16 New Zealand White Rabbit eye treated by trabeculectomy procedure, with eight eyes as the control group using Balanced Saline Solution (BSS) and eight eyes as the treatment group using Bevacizumab. It was injected subconjunctiva after the trabeculectomy. At the end of the study all rabbits in each group were sacrificed, the eye was enucleated and the bleb area was dissected, and then processed for histological studies. The amount and density of blood vessel were evaluated using haematoxyllin eosin methode at day 14 after the eyes was done for trabeculectomy procedure.

Result : The mean of amount of blood vessel in control group was $22,63 \pm 11,02$ and treatment group was $14,75 \pm 4,92$ ($p=0.043$). The mean of density of blood vessel in control group was $19,10 \pm 1,69$ % and treatment group was $16,53 \pm 2,90$ % ($p=0.029$), The result shows there were statistically significant difference between the two groups ($p<0.05$).

Conclusion : The subconjunctival Bevacizumab injection after trabeculectomy reduce the amount and density of blood vessel compared with subconjunctival BSS injection only, thus it is potential in preventing subconjunctival fibrosis after trabeculectomy.

Keyword : Bevacizumab, angiogenesis, amount of blood vessel, density of blood vessel, Trabeculectomy

PENDAHULUAN

Modulasi penyembuhan luka pada operasi trabekulektomi adalah untuk mencegah dan menekan pembentukan fibrosis subkonjungtiva, dimana tidak ditemukan fibrosis merupakan indikator keberhasilan. Respon penyembuhan luka akibat trauma pada jaringan melibatkan rangkaian proses kompleks antara lain melalui sekresi mediator inflamasi, migrasi seluler (netrofil, limfosit, monosit dan makrofag), pelepasan beberapa *growth factor* dan sitokin, serta diakhiri dengan proses *tissue remodeling*. Tahapan proses penyembuhan luka melalui fase inflamasi, proliferasi dan *remodeling*. Komponen *growth factor* penting pada proses penyembuhan luka adalah *transforming growth factor* (TGF- β), *basic fibroblast growth factor* (bFGF) dan *epidermal growth factor* (EGF) yang berperan dalam proliferasi fibroblast serta *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang berperan penting pada stimulasi proses angiogenesis atau pembentukan pembuluh darah baru yang diperlukan untuk proses terbentuknya jaringan granulasi/fibrosis pascaoperasi.

Glaukoma adalah kelainan pada mata yang ditandai oleh neuropati optik glaukomatosa dan hilangnya lapang pandangan yang khas, dimana peningkatan tekanan intra okular (TIO) sebagai salah satu faktor risiko utama (Cioffi *et al.*, 2013; Stamper *et al.*, 2009). Glaukoma dapat menyebabkan kebutaan yang bersifat irreversibel. Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) tahun 2002, dilaporkan bahwa glaukoma merupakan penyebab kebutaan terbanyak kedua dengan prevalensi sekitar 4,4 juta (sekitar 12,3% dari jumlah kebutaan di dunia) (Quigley & Broman, 2006). Pada tahun 2020 jumlah kebutaan akibat glaucoma diperkirakan akan meningkat menjadi 11,4 juta. Prevalensi glaukoma diperkirakan juga akan mengalami peningkatan, yaitu dari 60,5 juta (2010) menjadi 79,6 juta (2020) (Quigley & Broman, 2006). Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas), prevalensi glaukoma di Indonesia adalah 4,6%. Hasil Survei Kebutuhan dan Kesehatan Mata di Provinsi Jawa Barat tahun 2005 menunjukkan pada kelompok usia di atas 40 tahun, prevalensi glaukoma sebesar 1,2% dan prevalensi kebutaan karena glaukoma sebesar 0,1% dari total kebutaan sebesar 4,0% (Riskesmas, 2008).

Abstrak

(... Indonesia)

Trabekulektomi adalah prosedur bedah yang paling banyak digunakan pada glaukoma yang tidak terkontrol dengan obat. Teknik ini menurunkan tekanan intra okuli dengan cara membuat saluran buatan sebagai tempat keluarnya cairan akuos dari bilik mata depan keruang subkonjungtiva. Keberhasilan trabekulektomi ini dihambat oleh terbentuknya jaringan fibrosis pascaoperasi yang menyebabkan kegagalan bleb. Angka keberhasilan operasi trabekulektomi cukup rendah, yang disebabkan tidak berfungsinya bleb karena fibrosis yaitu 24% sampai 74% kasus dalam 4 tahun (Mietz, 2004; Radcliffe, 2010; Sheha, 2011).

Berbagai usaha berkembang untuk menghambat fibrosis tersebut, mulai dari modifikasi teknik operasi hingga medikamentosa perioperative, sejak Skuta dan Parrish (1987) mengemukakan penyebab utama dari kegagalan trabekulektomi karena fibrosis subkonjungtiva. Sampai saat ini belum ada sediaan yang efektif dan aman untuk menghambat fibrosis tanpa komplikasi. Chen pada tahun 1983 memperkenalkan penggunaan antimetabolit pertama kali berupa *Mitomycin C (MMC)* dan *5-Fluorouracil (5-FU)* untuk mencegah pembentukan jaringan fibrosis pascaoperasi. Sejak itu prosedur penggunaan antimetabolit mulai populer dan digunakan secara luas sebagai salah satu prosedur tambahan pada operasi trabekulektomi terutama pada pasien dengan faktor risiko besar terjadinya fibrosis pascaoperasi. Penggunaan antimetabolit ini bukannya tanpa risiko dan efek samping walaupun sediaan antimetabolit telah digunakan secara luas. Mekanisme kerja antimetabolit yang tidak spesifik dapat memicu komplikasi yang mengancam penglihatan, diantaranya hipotoni berat pascaoperasi, kebocoran *bleb* dan endophtalmitis. Faktor risiko tersebut menimbulkan pemikiran perlunya alternatif lain dalam pencegahan fibrosis pascaoperasi trabekulektomi (Lama & Fetchner, 2003; Memarzadeh *et al.*, 2009; Sheha, 2011) *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)* merupakan salah satu *growth factor* yang berperan penting pada proses penyembuhan luka, antara lain menstimulasi proses angiogenesis atau pembentukan pembuluh darah baru yang diperlukan untuk proses terbentuknya jaringan granulasi fibrosis pascaoperasi. Penggunaan anti-VEGF saat ini telah berkembang dengan pesat. Anti-VEGF di bidang oftalmologi pertama kali digunakan pada kelainan di segmen posterior, seperti *Age-related Macular Edema (AMD)*, glaukoma neovaskular, retinopati diabetik dan obstruksi vena retina sentral. Beberapa penelitian klinis telah membuktikan bahwa pemberian anti-

VEGF seperti bevacizumab, ranibizumab dan aflibercept dapat digunakan untuk menghambat proses penyembuhan luka melalui hambatan pada angiogenesis. Proses ini diharapkan dapat meningkatkan keberhasilan operasi trabekulektomi.

MATERIAL DAN METODE

Uji klinis dalam penelitian ini adalah *true eksperimental laboratorium in vivo* dengan desain *randomized post test only control group* yang menggunakan *Bevacizumab* sebagai objek penelitian untuk menganalisis jumlah dan kepadatan pembuluh darah kapiler pada jaringan pascatrabekulektomi. Subyek dalam penelitian ini adalah kelinci *New Zealand white (Oryctolagus cuniculus)*. Perlakuan adalah pemberian *Bevacizumab* melalui injeksi subkonjungtiva dengan keluaran adalah jumlah dan kepadatan pembuluh darah kapiler. Penelitian eksperimental menganalisis kedua kelompok. Dilakukan satu kali pengamatan yaitu pada 14 hari setelah diberikan perlakuan. Penelitian ini merupakan penelitian berkelompok, sehingga mengikuti ulangan peneliti yang terbesar yaitu 5. Kriteria drop out sebesar 20%, maka banyak ulangan sebanyak 7 pada masing-masing kelompok. Total keseluruhan kelinci yang digunakan untuk 2 kelompok adalah 14. Pengelompokan dilakukan secara acak sederhana dengan cara undian. Setiap kelinci diberi nomor dan kemudian dilakukan pengundian ke setiap kelompok dengan jumlah total 2 kelompok. Pembuatan preparat histopatologi pembuluh darah kapiler menggunakan *Haematoxyllin-eosin* untuk mengukur jumlah dan kepadatan pembuluh darah kapiler. Penelitian dilakukan di Pusat Penelitian dan Pengembangan Stem Cell Universitas Airlangga Surabaya pada bulan Agustus-September 2018.

HASIL PENELITIAN

Distribusi kelompok subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 5.1

Tabel 5.1 Distribusi Kelompok Subjek Penelitian

Kelompok Perlakuan	Jumlah	Persentase
Balanced Salt Solution (BSS)	8	50%
Bevacizumab	8	50%
Total	16	100%

Jumlah Pembuluh Darah

Hasil pemeriksaan rerata jumlah pembuluh darah pada kelompok kontrol dan perlakuan ditampilkan

dan akan

dan pengamatan mikroskopis

7
8

pasien 2014

jumlah 16
kelompok
kontrol
perlakuan
jumlah per kelompok

? 7 atau 8
konsisten?

pada - - - ? - - -
dy HE mikroskopis

pada tabel 5.2. Data yang terkumpul disajikan dalam bentuk data deskriptif dan diuji menggunakan *independent t-test*.

Tabel 5.2 Hasil pemeriksaan rerata jumlah pembuluh darah

Kelompok	Rerata (SD)	P _{1-tailed}
Balanced Salt Solution (BSS)	22,63 (11,02)	0,043*
Bevacizumab	14,74 (4,92)	

Keterangan : signifikan pada $\alpha=0,05$ ($p<0,05$)
Tabel 5.2 menunjukkan bahwa pada kelompok kontrol (BSS), didapatkan rerata jumlah pembuluh darah sebanyak $22,63 \pm 11,02$. Pada kelompok perlakuan (Bevacizumab), didapatkan rerata jumlah pembuluh darah sebanyak $14,74 \pm 4,92$. Uji statistik untuk melihat perbedaan rerata jumlah pembuluh darah antar kelompok diuji dengan *independent t-test*, menunjukkan rerata jumlah pembuluh darah pada kelompok perlakuan lebih sedikit dibanding kelompok kontrol ($p<0,05$).

Kepadatan Pembuluh Darah

Hasil pemeriksaan kepadatan pembuluh darah dapat dilihat pada kelompok kontrol dan perlakuan ditampilkan pada tabel 5.3. Data yang terkumpul disajikan dalam bentuk data deskriptif dan diuji menggunakan *Wilcoxon-Mann Whitney test*.

pada - - -
Tabel 5.3 Hasil pemeriksaan rerata kepadatan pembuluh darah

Kelompok	Rerata % (SD)	P _{1-tailed}
Balanced Salt Solution (BSS)	19,10 (1,69)	0,029*
Bevacizumab	16,53 (2,90)	

Keterangan : signifikan pada $\alpha=0,05$ ($p<0,05$)
Tabel 5.3 menunjukkan bahwa pada kelompok kontrol, didapatkan rerata kepadatan pembuluh darah sebesar $19,10 \pm 1,69$ %. Pada kelompok perlakuan, didapatkan rerata kepadatan pembuluh darah sebesar $16,53 \pm 2,90$ %. Hasil uji statistik dengan *Wilcoxon - Mann Whitney test* menunjukkan kepadatan pembuluh darah pada kelompok perlakuan lebih rendah dibanding kelompok kontrol ($p<0,05$).

PEMBAHASAN

Setelah hari ke-14, semua kelinci dikorbankan, dan dilakukan enukleasi atau pengambilan bola mata. Bola mata diletakkan ke dalam larutan *buffer formalin* 10%, setelah itu jaringan konjungtiva di area bleb di potong dan diperiksa secara histopatologis di bagian Patologi

Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit dr. Soetomo Surabaya.

Pada kelompok mata yang dilakukan trabekulektomi dengan injeksi BSS didapatkan hasil rerata jumlah pembuluh darah $22,63 \pm 11,02$ dan rerata kepadatan pembuluh darah rata-rata sebesar $19,10 \pm 1,69$ %. Pada kelompok mata yang dilakukan trabekulektomi dengan injeksi Bevacizumab didapatkan hasil rerata jumlah pembuluh darah $14,75 \pm 4,92$ dan rerata kepadatan pembuluh darah sebesar $16,53 \pm 2,90$ %. Dari hasil tersebut secara statistik didapatkan perbedaan antara kedua kelompok, dimana rerata jumlah pembuluh darah dari kelompok perlakuan yang mendapat injeksi Bevacizumab lebih sedikit daripada rerata jumlah pembuluh darah pada kelompok kontrol yang mendapat injeksi BSS ($p<0,05$). Pada rerata kepadatan pembuluh darah, didapatkan perbedaan antara kedua kelompok, dimana rerata kepadatan pembuluh darah dari kelompok perlakuan yang mendapat injeksi Bevacizumab lebih rendah daripada rerata kepadatan pembuluh darah pada kelompok kontrol yang mendapat injeksi BSS ($p<0,05$).

Pengaruh Bevacizumab terhadap modulasi penyembuhan luka pascatrabekulektomi juga pernah diteliti oleh Ozgonul *et al*. Penelitian tersebut dilakukan *in vivo* menggunakan 48 mata dari kelinci *New Zealand* yang dibagi menjadi 4 grup dimana dilakukan operasi trabekulektomi standar pada mata kanan. Grup 1 diinjeksikan BSS 0.1 ml, grup 2 diinjeksikan Bevacizumab 0.1 mg (1.25 ml) pada bleb, grup 3 diinjeksikan Bevacizumab intravitreal dan grup 4 diinjeksikan *5-fluorouracil* subkonjungtiva. Pascaoperasi dilakukan evaluasi TIO, ukuran bleb, ketinggian bleb dan vaskularisasi bleb. Mata kanan dari 2 kelinci di tiap-tiap grup dilakukan enukleasi pada hari ke-10, 20 dan 30 untuk dievaluasi secara histopatologi. Hasil penelitian didapatkan ukuran panjang, lebar dan ketinggian bleb pada grup 2 lebih besar, serta rata-rata TIO didapatkan lebih rendah pada grup 2. Evaluasi secara histopatologi didapatkan inflamasi, neovaskularisasi dan fibrosis lebih rendah pada grup 2. Injeksi Bevacizumab subkonjungtiva pascaoperasi juga didapatkan lebih efektif dibanding injeksi intravitreal maupun injeksi 5-FU subkonjungtiva dalam mempertahankan bleb (Ozgonul *et al*, 2014).

Pemberian injeksi Bevacizumab pada bedah filtrasi glaukoma juga dilakukan oleh Li *et al*, dimana menurunkan angiogenesis dan deposisi kolagen secara signifikan sehingga meningkatkan keberhasilan operasi glaukoma. Penelitian ini menggunakan 34 kelinci yang

dioperasi pada kedua mata. Segera setelah operasi, mata kiri diinjeksikan bevacizumab 25 mg/ml dan mata kanan sebagai kontrol diinjeksikan 0.9% NaCl. Evaluasi klinis dilakukan pada hari 1 pascaoperasi dan tiap 2 hari setelahnya sampai kelinci dimatikan pada hari ke-3, 8, 14 dan 30. Pemeriksaan histopatologi (imunohistokimia) untuk menilai kepadatan pembuluh darah dengan menghitung area yang positif pada CD-31 dalam bentuk proporsi dibandingkan dengan area total. Hasil penelitian didapatkan kepadatan pembuluh darah lebih rendah bermakna pada kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol pada hari ketiga (Li *et al.*, 2009).

Studi yang dilakukan oleh Kiddee *et al.*, menggunakan 42 mata pasien dengan POAG yang dibagi menjadi 2 grup, dimana grup perlakuan mendapatkan MMC dan injeksi Bevacizumab 1.25 mg/0.05 ml dan grup kontrol hanya mendapatkan MMC. Keluaran primer adalah TIO, sedangkan keluaran sekunder adalah tajam penglihatan, jumlah obat glaukoma, morfologi bleb dan proporsi keberhasilan operasi pada *follow up* bulan ke-12. Perbedaan TIO pada saat *follow up* didapatkan hasil tidak signifikan. Nilai rata-rata vaskularisasi bleb pada bulan 1 lebih rendah pada grup perlakuan (Kiddee *et al.*, 2015).

How *et al* pada tahun 2010 melakukan studi pada 26 kelinci *New Zealand* yang dibagi menjadi 4 grup kemudian dilakukan operasi bedah filtrasi, dimana terdapat grup kombinasi 5-FU dan Bevacizumab, grup 5-FU, grup Bevacizumab dan grup *phosphate buffer saline* (PBS). Penelitian ini mengungkapkan adanya penurunan yang bermakna pada vaskularisasi konjungtiva yang diinjeksi Bevacizumab, baik pada grup Bevacizumab maupun grup kombinasi Bevacizumab dan 5-FU (How *et al.*, 2010).

Studi kasus yang dilakukan oleh Wang dan Harasymowycz dengan mengamati 30 mata dari 28 pasien yang menjalani bedah filtrasi glaukoma diikuti dengan injeksi Bevacizumab subkonjungtiva pascaoperasi, secara klinis didapatkan penurunan vaskularisasi bleb (jumlah dan diameter pembuluh darah) pada grup injeksi Bevacizumab subkonjungtiva (Wang & Harasymowycz, 2013).

Kwak *et al* pada tahun 2016 melakukan studi pada 10 kelinci betina *New Zealand*, dimana 1 telinga sebagai kontrol dan telinga lainnya menerima perlakuan injeksi bevacizumab. Pemberian injeksi bevacizumab dimulai pada hari ke-2 dan diulang tiap 2 hari sampai hari ke-14, dengan dosis 0.2 ml/5mg. Telinga sebagai kontrol diinjeksikan *normal saline*. Evaluasi dilakukan pada hari ke-40

untuk menilai *scar elevation index* (SEI), kolagen dan jumlah pembuluh darah. Defek luka yang diinduksi dengan bevacizumab menunjukkan jaringan parut hipertrofi yang lebih sedikit dibandingkan dengan grup kontrol berdasarkan *scar elevation index* (SEI) dan serabut kolagen longgar. Kadar VEGF pada grup eksperimental lebih rendah (38.72 ± 11.03 pg vs 82.50 ± 21.64 pg, $n = 1$, $p = 0.001$) dan didapatkan lebih sedikit pembuluh darah (8.56 ± 0.76 pg vs 7.2 ± 1.20 pg, $n = 1$, $p = 0.007$).

Keterbatasan penelitian ini antara lain : (1) waktu observasi yang hanya dilakukan 1 kali pada hari ke-14, (2) tidak dilakukan evaluasi bleb secara lengkap, (3) bola mata kelinci yang digunakan sebagai sampel bukan merupakan *animal model glaucoma*, (4) tidak dilakukan penelitian dengan antimetabolit seperti *Mitomycin-C* dan *5-Fluorouracil* yang sudah lebih dulu digunakan.

KESIMPULAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh bevacizumab terhadap angiogenesis pada area trabekulektomi. Simpulan yang didapatkan dari penelitian ini adalah : (1) rerata jumlah pembuluh darah dari kelompok perlakuan yang mendapat injeksi Bevacizumab lebih sedikit daripada rerata jumlah pembuluh darah pada kelompok kontrol yang mendapat injeksi BSS, (2) rerata kepadatan pembuluh darah dari kelompok perlakuan yang mendapat injeksi Bevacizumab lebih rendah daripada rerata kepadatan pembuluh darah pada kelompok kontrol yang mendapat injeksi BSS. Hasil penelitian ini menunjukkan pemberian Bevacizumab pada operasi trabekulektomi menurunkan jumlah dan kepadatan pembuluh darah dalam proses penyembuhan luka, dimana potensi penurunan ini dapat mencegah terjadinya fibrosis subkonjungtiva.

DAFTAR PUSTAKA

- Ajlan, R.S., Paolo, S.S., Jennifer, K.S. (2016). Vascular Endothelial Growth Factor and Diabetic Retinal Disease. *Seminar in Ophthalmology*, vol. 31.1-2. Hal. 40-48
- Alhammami, H. (2013). Subconjunctival Bevacizumab Injection in Treatment of Recurrent Pterygium. *Journal of Clinical & Experimental Ophthalmology*, 04(01)
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2008. Riset kesehatan dasar (Riskesdas) : laporan nasional 2007, Balitbangkes Depkes RI, Jakarta.
- Bancroft, J.D., Layton, C. (2013). The hematoxylin and eosin dalam SK Suvarna, C Layton, JD Bancroft (Eds.). *Theory and Practice of histological techniques*. 8th Ed. Elsevier. China. Hal. 173-86

? Ucapan Terimakasih (Acknowledgements) ?