

DISERTASI

44
D-134/05
Fm
h

DISERTASI

HUBUNGAN ANTARA PENGISIAN BALIK PASIF (PBP) DENGAN INFLAMASI PADA APENDIKS

MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA



JOHANES BERCHMANS PRASODJO

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2005**

**HUBUNGAN ANTARA PENGISIAN BALIK PASIF (PBP)
DENGAN INFLAMASI PADA APENDIKS**

DISERTASI

**Untuk memperoleh Gelar Doktor
dalam Program Studi Ilmu Kedokteran
Pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga
Telah dipertahankan di hadapan
Panitia Ujian Doktor Terbuka
Pada hari : Kamis
Tanggal : 17 Pebruari 2005
Pukul 10.⁰⁰ WIB**

Oleh :

**JOHANES BERCHMANS PRASODJO
NIM. 099712379 D**

Lembar pengesahan

**DISERTASI INI TELAH DISETUJUI
TANGGAL 1 MARET 2005**

Oleh

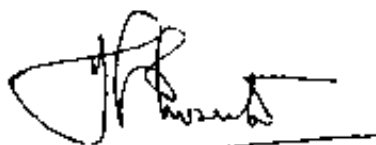
Promotor



Prof. H. M. Soebagjo Singgih, dr. Sp.Rad.

NIP : 130 261 519

Ko-Promotor I



Prof. Dr. I. Riwanto, dr. Sp.B.(K).D.

NIP : 130 529 454

Ko-Promotor II



Dr. Soeprapto Maat, Drs.,MS.

NIP : 080 030 365

Telah diuji pada Ujian Doktor Tahap I (Tertutup)

Tanggal 30 Desember 2004

PANITIA PENGUJI DESERTASI

Ketua : Prof. Purnomo Suryohudoyo, dr.

Anggota : 1. Prof. H. M. Soebagio Singgih, dr.Sp.Rad.

2. Prof. Dr.I.Riwanto, dr.Sp.B.D.(K).

3. Dr. Soeprpto Maat, Drs., MS.

4. Widodo J. Pudjiraharjo., dr.,MS., MPH., Dr.PH.

5. Dr. Koosnadi Saputro, dr.Sp.Rad

6. Prof. Dr. Hendro Martono, dr.Sp.PD-KEMD.

Ditetapkan dengan Surat Keputusan

Rektor Universitas Airlangga

Nomor : 380/JO3/PP/2005

Tanggal : 13 Januari 2005

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji Syukur yang tiada terhingga saya panjatkan ke hadirat Allah yang Maha Kasih atas segala rahmat dan karuniaNya sehingga disertasi ini dapat diselesaikan.

Terima kasih yang sedalam-dalamnya penulis sampaikan kepada yang terhormat Prof. H. Moch. Soebagjo Singgih, dr. Sp. Rad., atas kesediaannya menjadi promotor, telah membimbing dengan penuh perhatian dan kasih sayang, memberikan wawasan tidak hanya dalam bidang radiologi khususnya saluran pencernaan, disamping telah mengarahkan hal yang menyangkut tentang ilmu pengetahuan, juga memberikan semangat dan dorongan dari awal hingga selesainya disertasi ini

Terima kasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada yang terhormat Prof. Dr. I. Riwanto, dr. Sp.B. D. (K), atas kesediaannya menjadi ko-promotor I dan atas bimbingan tentang ilmu bedah digestif dalam kaitannya dengan inflamasi pada apendiks hingga selesainya disertasi ini.

Terima kasih yang tak terhingga penulis sampaikan kepada yang terhormat Dr. Suprpto Maat, Drs., MS., yang telah bersedia menjadi ko-promotor II dan kesediaannya dalam membekali ilmu imunologi khususnya yang berkaitan dengan inflamasi, sehingga disertasi ini dapat diselesaikan.

Dengan selesainya disertasi ini, perkenankanlah penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada yang terhormat,

Rektor Universitas Airlangga Prof. Dr.Med. H. Puruhito, dr. Sp.B. T. (K) serta mantan Rektor Universitas Airlangga Prof. H. Soedarto, dr. DTMH. Ph.D. atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan Program Doktor di Program Pascasarjana Universitas Airlangga,

Direktur Program Pascasarjana Universitas Airlangga Prof. Dr. H. Muhamad Amin, dr. Sp. P (K) dan mantan Direktur Program Pascasarjana Universitas Airlangga Prof. Dr. H. Soedijono Tirtowidardjo, dr. Sp. THT (K) yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan Program Doktor pada Pascasarjana Universitas Airlangga.

Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Program Pascasarjana Universitas Airlangga Prof. Dr. Mandojo Rukno, drg., M.Sc, Sp.KG., serta mantan Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Program Pascasarjana Universitas Airlangga Prof. Dr. Juliati Hood A. dr. MS. Sp.PA. FIAC., yang telah memberikan semangat serta membimbing penulis sehingga disertasi ini dapat diselesaikan,

Rektor Universitas Sebelas Maret Prof. Dr. H. Much. Syamsulhadi, dr. Sp. KJ., serta mantan Rektor Universitas Sebelas Maret Prof. Dr. H. Haris Mudjiman, Drs. MA. Ph.D., yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan Program Doktor di Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Terima kasih yang sebesar-besarnya juga saya sampaikan kepada yang terhormat,

Prof. Purnomo Suryohudoyo, dr., selaku guru besar dan sekaligus bersedia menjadi dosen pengampu Mata Kuliah Biomolekuler khususnya tentang imunologi molekuler, dengan penuh kesabaran dan ketelitian dalam menularkan ilmunya, sehingga penulis mendapatkan bekal pengertian ilmu sebagai penunjang untuk dapat menyelesaikan disertasi ini,

Widodo J. Pudjirahardjo, dr. MPH. Dr.PH., yang telah dengan sabar dan penuh pengertian memberikan bimbingan, saran dan petunjuk yang sangat berharga khususnya tentang Metodologi Penelitian serta Analisis Statistik sehingga disertasi ini dapat diselesaikan,

Dr. Koosnadi Saputro, dr. Sp. Rad. yang telah mendorong dan memberikan semangat kepada saya serta mengarahkan dan membimbing penulis dalam bidang radiologi khususnya tentang penelitian sehingga disertasi ini dapat diselesaikan,

Prof. Dr. Hendromartono, dr. Sp. PD. KEMD., yang telah mendorong dan membimbing saya dalam ilmu penyakit dalam khususnya dalam bidang saluran pencernaan dan apendiks sehingga disertasi ini dapat diselesaikan,

Seluruh staf pengajar di Program Pascasarjana Universitas Airlangga: Fuad Amsyari, dr. MPH. Ph.D., Prof. Dr. M. Zainuddin, Apt., Prof. Dr. Subartono Taat Putro, dr. M.S., Prof. Kuntoro, dr. MPH. Dr. PH., Prof. Dr. Habel Josef Glinka, SVD., Siti Pariani, dr. Ph.D., Prof. Soetandyo Wignyosoebroto, MPA., Prof. Dr. Koento Wibisono Siswomihardjo, Prof. Dr. Thomas Kardjito, dr. Sp. P. (K), dan masih banyak lagi staf pengajar lainnya yang tidak dapat penulis sebut satu-persatu yang telah memberikan ilmu dan pengetahuan sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan Program Doktor di Program Pascasarjana Universitas Airlangga,

Semua guru-guru saya sejak dari Sekolah Rakyat (Sekolah Dasar) hingga ke Perguruan Tinggi yang telah memberikan bekal ilmu pengetahuan serta penalaran kepada saya, sehingga dapat menyelesaikan pendidikan Program Doktor di Program Pascasarjana Universitas Airlangga,

Direktur Rumah Sakit Dokter Muwardi Surakarta Mardijatmo dr.Sp. Rad., serta mantan Direktur Rumah Sakit Dokter Muwardi Surakarta Sardjono, dr. MARS., beserta seluruh stafnya yang telah memberikan ijin penelitian, Ketua Kelaikan Etik Prof. Dr. JB. Suparyatno, dr. Sp. PK., Kepala Staf Medik Fungsional Bedah Soewoto, dr. Sp. B., Kepala Staf Medik Fungsional Radiologi Prof. Dr. Suyono, dr. Sp.Rad., yang telah membantu kelancaran pemeriksaan kasus-kasus apendiks,

Laboratorium klinik Prodia pusat Jakarta dan cabang Surakarta dengan seluruh stafnya yang telah membantu saya mulai dari pemesanan reagensia sampai dengan pemeriksaan, yang dengan keramahan dan kesabarannya sehingga disertasi dapat selesai. Seluruh pasien-pasien yang telah menyediakan dirinya dengan suka-rela untuk menjadi subyek penelitian yang dengan kesabaran dan pengertian telah membantu penelitian saya,

Isteri saya tercinta, Maria Immaculata Ratna Devi Martaningsih yang telah mendampingi saya selama ini dalam suka dan duka, dalam tahun-tahun terakhir ini dengan setia dan ikhlas tanpa menghiraukan kepentingan sendiri, selalu mendorong dan membantu dalam menyelesaikan pendidikan saya ini sehingga beban yang berat di pundak terasa lebih ringan. Ketiga anakku, Maria Galuh Kamenyangan Sari, Theodora Ratih Labdagati Iswara, dan Theodora Iswara Retna (Almarhumah), dorongan dan doamu semua dapat menjadi penghibur bagiku sepanjang hari-hari kerjaku, sehingga beban berat yang saya pikul terasa lebih ringan sehingga pendidikan Program Doktor ini dapat saya selesaikan. Program pendidikan ini selain tuntutan sebagai seorang pendidik juga agar dapat memberikan contoh kepada anak-anakku agar selalu berusaha untuk mendapatkan pendidikan yang setinggi-tingginya,

Kedua orang tua saya bapak A. K. Djojomustopo dan ibu R. A. Y. J. Sunarti Djojomustopo (almarhumah), yang senantiasa mendidik dan selalu menekankan pentingnya pendidikan agar kelak dapat menjadi orang yang berbudi luhur, berguna untuk nusa, bangsa dan agama. Hanya karena doa mereka lah saya nantinya dapat menjadi orang yang seperti diharapkannya, semoga dengan ini bapak mendapat karunia kasih yang melimpah dan kebahagiaan dari-Nya, serta arwah ibu mendapatkan kasih karunia dan memperoleh tempat yang layak di sisi-Nya. Kedua mertua saya bapak R. M. I. S. Widyaparmaka (almarhum) dan ibu R. A. Y. Astocti

(almarhumah), atas dorongan dan pemberian semangat mereka saya akhirnya dapat menyelesaikan studi ini, semoga Allah yang Maha Kasih berkenan melimpahkan kasih karunianya dan mereka memperoleh tempat yang layak di sisi Nya,

Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah ikut membantu demi selesainya disertasi ini.

Akhirnya, saya sebagai manusia biasa tidak luput dari kekurangan dan kekhilafan baik dalam pikiran, ucapan maupun perbuatan yang kurang berkenan di hati selama saya mengikuti pendidikan Program Doktor di Program Pasca Sarjana Universitas Airlangga Surabaya, dengan rendah hati penulis mohon maaf yang sebesar-besarnya, semoga Allah yang Maha Kasih selalu melimpahkan kasih dan karunia-Nya kepada saudara yang sudi memberi maaf kepada saya.

matching berdasar atas umur dan jenis kelamin terhadap kelompok kasus di Rumah Sakit Dokter Moewardi Surakarta. Penelitian dilaksanakan dengan dasar *ethical clearance* yang dikeluarkan oleh Panitia Kelaikan Etik Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret bersama dengan RSUD Dr.Moewardi Surakarta dengan Nomor: EC/10/07/03 yang menyatakan bahwa penelitian ini laik etik untuk dilaksanakan dan tidak melanggar kode etik kedokteran.

Analisis penelitian ini diawali dengan uji homogenitas dan uji normalitas data. Uji homogenitas dimaksudkan untuk mengetahui tingkat homogenitas sampel yang diambil dari populasi, sedang uji normalitas untuk mengetahui tingkat normalitas distribusi data. Uji hipotesis penelitian ini menggunakan, uji *t independent*, uji *Chi Square* dengan koefisien kontingensi, uji korelasi kanonik, dan uji binomial..

Hasil penelitian ini adalah: (1) uji *t independent* kelompok yang ada PBP dan tidak ada PBP dengan kelompok sitokin inflamasi IL-1 β , TNF- α , IL-6, dan IFN- γ , didapatkan perbedaan bermakna pada TNF- α , IL-6, dan IFN- γ ($p < 0,05$). Sedangkan uji *t independent* kelompok ada PBP dan tidak ada PBP, dengan CRP dan C3, juga didapatkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$), (2) uji *t independent* kelompok ada MF dan tidak ada MF dengan kelompok sitokin IL-1 β , TNF- α , IL-6, dan IFN- γ , didapatkan perbedaan rerata pada IFN- γ dan IL-6 ($p < 0,05$), sedangkan uji *t independent* kelompok ada MF dan tidak ada MF dengan CRP dan C3 tidak didapatkan perbedaan bermakna, (3) perhitungan statistik analisis korelasi *Chi-Square* dengan koefisien kontingensi antara PBP dan MF pada kelompok kasus menunjukkan korelasi fenomena PBP dan MF di dalam lumen apendiks cukup kuat ($p < 0,05$) ,dan koefisien kontingensi sebesar 0,638. (4) uji korelasi kanonik antara kelompok variabel PBP dan MF, dengan kelompok variabel inflamasi (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IFN- γ , CRP, C3, dan PA) didapatkan angka korelasi MF sebesar 0,501, dan

angka korelasi PBP sebesar 0,873. Di antara elemen inflamasi yang diuji yang paling menonjol adalah IFN- γ . (5) uji binomial PBP dengan IFN- γ yang tinggi dengan *cut point* 5,58 menunjukkan korelasi yang bermakna ($p < 0.05$), dan (6) uji binomial IFN- γ yang tinggi dengan histopatologi apendiksitis kronik, menunjukkan korelasi yang bermakna ($p < 0.05$).

Berdasarkan hasil studi, dapat disimpulkan bahwa IFN- γ yang tinggi memberi kontribusi yang berkaitan dengan pengisian balik pasif (PBP) pada apendiks dan material fekal (MF) di dalam lumen apendiks berhubungan dengan inflamasi kronik pada pemeriksaan histopatologi.

SUMMARY

THE CORRELATION BETWEEN PASSIVE RETRAGRADE FILLING AND INFLAMMATION OF THE APPENDICES

JB.Prasodjo

In spite of the indefinite function of vermiform appendix, a digestive tract's organ attached to coecum, the incidence of disadvantageous inflammation in this organ is quiet high. The common clinical symptom of appendicitis is the lower right abdominal pain at Mac Burney point. This clinical sign of Mc Burney pain is usually used as the critical indication for surgical intervention. The histopathological findings, is still considered as the golden diagnostic standard for appendicitis. The pathogenesis of appendicitis up till now is still incompletely understood. The passive retrograde filling (PRF) of barium meal examination in patients with appendicitis, is stated as the pathological phenomena.

The aims of this study were:

- a) to assess the inflammatory cytokines level difference between PRF group and non PRF group and between fecal material (FM) and non FM group of the appendices.
- b) to assess correlation between PRF and FM group, between FM and inflammatory cytokines level and between PRF and inflammatory cytokines level.

The study was conducted through observational method, e.g. case control study. The population and samples consist of:

- a. Case group with clinical diagnosis of appendicitis, hospitalized at Muwardi hospital based on inclusion criteria.
- b. Control group with clinical diagnosis of non appendicitis selected based on age and sex matching against the case group.

The study was approved by the Ethical Clearance Joint Committees from Sebelas Maret Medical School and Moewardi Hospital through the letter of decree no. EC /10/07/03.

Analytical tests used in the study were homogenous test and data normality test. Homogenous test was used to confirm that the samples taken from population were homogenous, whereas data normality test is used to confirm that the data distribution was normal. Independent t test, Chi Square test, and Canonical correlation were used for hypothetic test..

The results were:

1. TNF- α , IL-6 and IFN- γ were significantly higher ($p < 0,05$) in PRF group comparing to non PRF group, CRP and C3 were also significantly higher ($p < 0,05$) in PRF group comparing to non PRF group.
2. Regarding the inflammatory cytokines, IFN- γ and IL-6 were significantly higher in FM group comparing to non FM group.
3. There was strong correlation 0.638 between PRF and the occurrences of FM in the appendices lumen ($p < 0,05$).
4. Canonical correlation between PRF and FM as a group with inflammation group (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IFN- γ , CRP, C3 and Histopatologic) showed that there was strong correlation, PRF 0.873 and MF 0.501 ($p < 0,05$). Among the group of inflammation IFN- γ was the most cytokine.

The finding of high IFN- γ in conjunction with histopathological examination of chronic appendicitis, could be inferred to the conclusion that *histopathologically there was correlation between PRF and chronic appendicitis.*

ABSTRACT

THE CORRELATION BETWEEN PASSIVE RETRAGRADE FILLING AND INFLAMMATION OF THE APPENDICES

JB.Prasodjo

In spite of the indefinite function of vermiform appendix, the incidence of disadvantageous inflammation in this organ is quiet high. The common clinical symptom and sign of appendicitis is the lower right abdominal Mac Burney pain, usually used as the critical indication for surgical intervention. The histopathological findings, is still considered as the golden diagnostic standard for appendicitis. The passive retrograde filling of barium meal examination in patients with appendicitis, is stated as the pathological phenomena.

The aims of this study were assessing any inflammatory cytokines level difference and any correlation between PRF - Non PRF groups, FM - Non FM groups, PRF - FM groups, PRF and FM group with inflammatory group.

The study was conducted through observational method, e.g. case control study. The population and samples consist of case group of patients with clinically appendicitis and control group of patients without complaint of right lower quadrant pain matching against the case group.

The study was in conformed with the issued ethical clearance and in accordance with Medical Code of ethics.

Analytical tests used in the study were homogeneous test and data normality test. Independent t test, Chi Square test, and canonical correlation were used for hypothetic test.

The study results showed: (1) significant difference between PRF and Non PRF group on TNF- α , IL-6, IFN- γ , CRP and C3 ($p < 0.05$), (2) significant difference between FM and Non FM group on IFN- γ and IL-6 ($p < 0.05$), (3) strong correlation between PRF and FM in the appendices lumen ($p < 0.05$), (4) strong correlation between PRF and FM as a group with inflammation as a group ($p < 0.05$), (5) significant correlation between PRF and high IFN- γ ($p < 0.05$), and inferred conclusion of (6) histopathologically there was correlation between PRF and chronic appendicitis.

key words: appendicitis, inflammatory cytokines level, passive retrograde filling, IFN- γ

Abbrev: PRF = Passive Retrograde Filling

FM = Fecal Material in the appendices lumen

DAFTAR ISI

	Halaman
Sampul Depan	i
Sampul Dalam	ii
Lembar Prasyarat Gelar Doktor	iii
Lembar Persetujuan Disertasi	iv
Lembar Penetapan Panitia Penguji Disertasi	v
Ucapan terima kasih	vi
Ringkasan	xi
Summery	xiv
Abstract	xvi
DAFTAR ISI	xvii
DAFTAR TABEL	xx
DAFTAR GAMBAR	xxii
DAFTAR LAMPIRAN	xxiii
DAFTAR SINGKATAN	xxiv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Gerakan Makanan di dalam Saluran Pencernaan	6
2.2 Anatomi Apendiks	7
2.3 Pengisian Balik Pasif (PBP) dan Material Fekal (MF)	8
pada Apendiks	
2.4 Patogenesis Radang Apendiks	10
2.5 Kriteria Klinik dan Histopatologi	14
2.5.1 Radang Apendiks Akut	14
2.5.2 Radang Apendiks Berulang dan Kronik	15
2.6 Inflamasi	16
2.6.1 Respons Inflamasi	17
2.6.2 Mediator Inflamasi	19

2.6.2.1 Mediator Sitokin.....	20
2.6.2.1.1 Interleukin-1 (IL-1).....	20
2.6.2.1.2 <i>Tumor necrosis factor</i> (TNF).....	22
2.6.2.1.3 Interleukin-6 (IL-6).....	26
2.6.2.1.4 IFN- γ (Interferon- γ).....	32
2.6.2.2. Sistem Komplemen.....	33
2.6.3. Inflamasi Akut.....	37
2.6.4. Inflamasi Kronik.....	39
2.7 Resume Tinjauan Pustaka.....	41
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS.....	42
3.1 Kerangka Konseptual.....	43
3.2 Hipotesis.....	45
BAB 4 METODE PENELITIAN.....	46
4.1 Rancangan Penelitian.....	46
4.2 Populasi.....	46
4.3 Sampel.....	46
4.3.1 Kelompok Kasus.....	46
4.3.2 Kelompok Kelola.....	47
4.3.3 Besar Sampel.....	47
4.3.4 Cara Pengambilan Sampel.....	48
4.4 Alur Tata Laksana Penelitian.....	49
4.5 Variabel Penelitian.....	50
4.6 Definisi Operasional Variabel.....	50
4.7 Bahan dan Cara kerja.....	52
4.7.1 Pembuatan Larutan Barium Sulfat dan PBP.....	52
4.7.2 Pengambilan Darah Tepi.....	52
4.7.3 Penanganan Spesimen Darah.....	53
4.7.4 Prinsip Pemeriksaan dengan <i>Technicon Hematology System</i> ..	54
4.7.5 Prinsip Pemeriksaan dengan teknik Elisa indirek (<i>Sandwich</i>)..	54
4.7.6 Prinsip Pemeriksaan serum Komplemen C3.....	62
4.7.7 Prinsip Pemeriksaan serum CRP.....	64
4.7.8 Penanganan Spesimen Apendiks.....	65
4.7.9 Prinsip Pemeriksaan Histopatologi Spesimen Apendiks.....	65

4.8 Lokasi Penelitian	67
4.9 Analisis Data	67
BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA.....	69
5.1 Deskripsi diagnosis klinik apendisitis	69
5.2 Deskripsi Pengisian Balik Pasif (PBP) pada apendiks.....	69
5.3 Deskripsi pemeriksaan MF pada apendiks	69
5.4 Deskripsi pemeriksaan radang pada apendiks.....	70
5.5 Deskripsi pemeriksaan darah	70
5.6 Uji normalitas	74
5.7 Uji homogenitas.....	75
5.8 Uji t kelompok Kasus, kelola dengan Sitokin dan Komplemen.	77
5.9 Uji hipotesis 1	78
5.10 Uji hipotesis 2.....	79
5.11 Uji hipotesis 3.....	81
5.12 Uji hipotesis 4.....	83
5.13 Uji hipotesis 5.....	85
5.14 Uji binomial PBP dengan IFN- γ	85
5.15 Uji binomial hasil pemeriksaan PA dengan IFN- γ	86
5.16 Uji binomial PBP dengan hasil pemeriksaan PA	87
BAB 6 PEMBAHASAN	89
6.1 Sampel	89
6.2 Rancangan Penelitian.....	91
6.3 Protein fase akut CRP dan komplemen C-3.....	92
6.4 Sitokin IL-1 β , TNF- α , IL-6 dan IFN- γ	95
6.5 PBP dan MF	99
6.6 MF dan Inflamasi	100
6.7 PBP dan Inflamasi.....	101
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN.....	104
7.1 Kesimpulan	104
7.2 Saran	105
DAFTAR PUSTAKA.....	106
LAMPIRAN	111

DAFTAR TABEL.

	Halaman
Tabel 2.1 : Efek <i>redundant</i> dan <i>pleiotropic</i> IL-1, TNF- α dan IL-6	20
Tabel 2.2 : Sumber dan peran IL-6 selama inflamasi	30
Tabel 5.1 : Distribusi PBP pada kelompok kasus dan kelola.....	69
Tabel 5.2 : Distribusi MF pada kelompok kasus dan kelola	70
Tabel 5.3 : Distribusi radang pada kelompok kasus dan kelola.....	70
Tabel 5.4 : Diskripsi IL-1 β , TNF- α , IL-6 , IFN- γ , CRP, C3 , pada kelompok kasus dan kelola, ada PBP dan tidak ada PBP	71
Tabel 5.5 : Diskripsi IL-1 β , TNF- α , IL-6 , IFN- γ , CRP, C3 , pada Kelompok Kasus dan Kelola, ada MF dan tidak ada MF	72
Tabel 5.6 : Diskripsi IL-1 β , TNF- α , IL-6 , IFN- γ , CRP, C3 , pada Kelompok ada PBP dan tidak ada PBP	73
Tabel 5.7 : Diskripsi IL-1 β , TNF- α , IL-6 , IFN- γ , CRP, C3 , pada Kelompok ada MF dan tidak ada MF	73
Tabel 5.8 : Uji <i>One-Sample</i> K S kelompok PBP	74
Tabel 5.9 : Uji <i>One-Sample</i> K S kelompok tidak ada PBP.....	75
Tabel 5.10 : Distribusi Jenis Kelamin pada Kelompok Kasus..... dan Kelola	75
Tabel 5.11 : Uji <i>Chi-Square</i> , Jenis Kelamin pada kelompok Kasus ... dan Kelola	76
Tabel 5.12 : Distribusi Umur terhadap Kelompok Radang	76
Tabel 5.13 : Uji Anova, Umur terhadap Kelompok Radang	76
Tabel 5.14 : Uji t IL-1 β , TNF- α , IL-6 , IFN- γ , CRP, C3	77
Tabel 5.15 : Uji t IL-1 β , TNF- α , IL-6 , IFN- γ , CRP, C3..... Kelompok ada PBP dan tidak ada PBP	78
Tabel 5.16 : Uji t IL-1 β , TNF- α , IL-6 , IFN- γ , CRP, C3	80
Tabel 5.17 : Tabulasi Silang PBP - MF.....	81
Tabel 5.18 : Koefisien Kontingensi PBP dan MF bersama-sama ...	82
Tabel 5.19 : Korelasi PBP dan MF Kelompok kasus dan	82
Tabel 5.20 : Koefisien kontingensi PBP dan MF Kelompok kasus ... dan kelompok kelola dibandingkan	83
Tabel 5.21 : Korelasi Kanonik Variabel Bebas, Inflamasi	84
(<i>Covariate</i>)	

Tabel 5.22	: Korelasi Kanonik antara Variable tergantung PBP..... Dan MF, dengan Variabel Kanonik Inflamasi	84
Tabel 5.23	: Uji binomial PBP dengan IFN- γ	86
Tabel 5.24	: Uji binomial IFN- γ dengan hasil pemeriksaan PA	87
Tabel 5.25	: Uji Binomial PBP dengan hasil pemeriksaan PA	88

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 : Gambar skematik anatomi apendiks.....	7
Gambar 2.2 : Gambar skematik pengisian balik pasif (PBP).....	10
Gambar 2.3 : Gambar skematik obstruksi subtotal dan obstruksi total...	13
Gambar 2.4 : Interaksi antara TNF, MIF, IL-6, MIP-1 dan Kontrol glukokortikoid	27
Gambar 2.5 : Mekanisme Aktif dalam Kontrol APR	39
Gambar 3.1 : Kerangka Konseptual dan Hipotesis	42
Gambar 4.1 : Bagan alur tata laksana penelitian	49

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 : Izin Penelitian.....	111
Lampiran 2 : <i>Ethical clearance dan Inform consent</i>	112
Lampiran 3 : Lembar Persetujuan (<i>informed consent</i>).....	113
Lampiran 4 : Lembar pengamatan darah rutin	114
Lampiran 5 : Lembar pengamatan CRP dan C3.....	115
Lampiran 6 : Lembar Hasil Pemeriksaan IL-6, TNF- α , IL-1 β , IFN- γ ..	116
Lampiran 7 : Lembar Hasil Pemeriksaan CRP dan C3	117
Lampiran 8 : Lembar Hasil Pemeriksaan Hb, Lekosit, Platelete, LED..	118
Lampiran 9 : Lembar Hasil Pemeriksaan (%) Eosinofil, Basofil,..... Netrofil, Limfosit, Monosit.	119
Lampiran 10 : Hasil Analisis Statistik	120

DAFTAR SINGKATAN

ACTH	= <i>Adreno corticotropic hormone</i>
AGP	= α_1 - <i>acid glycoprotein</i>
APC	= <i>Antigen presenting cell</i>
APR	= <i>Acute phase reaction</i>
BCDF	= <i>B-cell differentiating factor</i>
BSF	= <i>B-cell stimulatory factor</i>
C	= <i>Complement</i>
CD	= <i>Cluster differentiation</i>
CMI	= <i>Cell mediated immunity</i>
CTL	= <i>Cytotoxic T-Lymphocyte</i>
CRP	= <i>C-reactive protein</i>
DTH	= <i>Delayed type hypersensitivity</i>
ELAM-1	= <i>Endothelial leucocyte adhesion molecule</i>
ELISA	= <i>Enzyme linked Immunosorbent Assay</i>
Fas	= <i>F-2A antibody surface</i>
FasL	= <i>Fas ligand</i>
Fc	= <i>Fragment crystallizable (constant region)</i>
Fc ϵ RI	= <i>Fragment crystallizable ϵ receptor I</i>
Fc ϵ RII	= <i>Fragment crystallizable ϵ receptor II</i>
FM	= <i>Fecal material</i>
G-CSF	= <i>Granulocyte colony stimulating factor</i>
GM-CSF	= <i>Granulocyte-Macrophage-Colony-Stimulating Factor</i>
HPGF	= <i>Hybridoma-plasmacytoma growth factor</i>
HSF	= <i>Hepatocyte stimulating factors</i>
ICAM-1	= <i>Intercellular adhesion molecule</i>
IFN	= <i>Interferon</i>
Ig	= <i>immunoglobulin</i>
IL	= <i>Interleukin</i>
KD	= <i>Kilo Dalton</i>
LT	= <i>Leucotriene</i>
MAC	= <i>Membrane attack complex</i>
MF	= <i>Material fekal di dalam lumen apendiks</i>

MHC	- <i>Major histocompatibility complex</i>
MIF	- <i>Macrophage migration inhibitory factor</i>
MIP	<i>Macrophage inflammatory protein</i>
m RNA	<i>messenger Ribonucleic acid</i>
NK	<i>Natural killer</i>
PAF	<i>Platelet Activating Factor</i>
PBP	- Pengisian Balik Pasif (pada apendiks)
PGG ₂	Prostaglandin G ₂
PGH ₂	- Prostaglandin H ₂
PGI ₂	= prostasiklin
PMN	<i>Polymorphonuclear</i>
PRF	= <i>Passive retrograde filling</i>
RNA	= <i>Ribonucleic acid</i>
SAA	- <i>Serum amyloid A</i>
SD	= <i>Standard Deviation</i>
TCR	- <i>T-cell receptor</i>
Th	- <i>T helper</i>
TNF	- <i>Tumor necrosis factor</i>
TX	- <i>Thromboxane</i>
VLDL	= <i>Very low density lipoprotein</i>

HUBUNGAN ANTARA PENGISIAN BALIK PASIF DENGAN INFLAMASI PADA APENDIKS

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang masalah

Usus buntu atau Apendiks vermiformis (apendiks) adalah bagian dari saluran pencernaan yang berhubungan dengan sekum, yang sampai sekarang masih belum jelas kegunaannya (Schwartz,1989), bahkan sering kali mengalami proses inflamasi yang merugikan. Inflamasi apendiks umumnya ditandai dengan rasa nyeri pada perut kanan bawah, pada titik Mc Burney, dengan derajat rasa nyeri yang berbeda-beda. Pada keadaan sakit berat dapat disertai dengan panas tinggi, dan sering kali memerlukan tindakan pembedahan segera untuk menghindari penyulit-penyulit yang lebih berbahaya. Ada juga gejala nyeri pada titik Mc Burney yang tidak berat, dan menghilang atau sembuh hanya dengan pengobatan terhadap gejalanya saja. Beberapa penyulit seperti peritonitis generalisata dan abses, dapat terjadi apabila ada kebocoran dinding apendiks. Kebanyakan kasus kematian pada radang apendiks terjadi akibat dari kebocoran dinding apendiks (Riwanto, 1992)

Insiden penyakit ini di Indonesia tidak diketahui, namun beberapa penulis melaporkan prevalensinya tinggi pada penderita dengan serangan perut akut (Suryadi, Suhardiyono, Riwanto, 1988). Kepustakaan asing menyebutkan bahwa insiden penyakit ini di negara barat sekitar 7-12% (Condon, 1991. Dahmert, 1993). Meskipun mortalitas inflamasi apendiks hanya 1% (Sutton,



1987), tingginya prevalensi inflamasi apendiks pada penderita serangan sakit perut akut merupakan masalah kesehatan yang sangat penting.

Pertanyaan apakah dapat dilakukan tindakan pencegahan terhadap inflamasi apendiks, sulit untuk dijawab jika patogenesis tentang inflamasi apendiks masih belum jelas (Maingot, 1980).

Menurut konsep klasik, didukung dengan penelitian eksperimental, patogenesis inflamasi apendiks akut merupakan infeksi bakteri distal dari sumbatan saluran apendiks, akan tetapi setelah pengukuran tahanan saluran apendiks, disimpulkan bahwa sumbatan saluran apendiks bukan merupakan faktor penyebab yang penting (Riwanto, 1992). Disisi lain trauma tumpul abdomen dilaporkan dianggap sebagai penyebab langsung inflamasi apendiks (Ramesh dkk., 2002, Karavokyros dkk., 2004).

Pada pemeriksaan histopatologi apendiks sering kali ditemukan adanya material fekal (Long, 1980). Terdapatnya material fekal di dalam lumen apendiks ini dapat menimbulkan sumbatan saluran apendiks, dan keberadaannya di dalam saluran apendiks sampai saat ini juga belum jelas mekanismenya. Karakterisasi respons inflamasi lokal terhadap antigen yang belum diketahui di dalam lumen apendiks pernah dilaporkan (Tsuji dkk.,1993). Penelitian derajat inflamasi pada apendiks dengan pemeriksaan histopatologi pernah dilakukan dan disimpulkan bahwa proses infeksi dimulai dari lapisan mukosa apendiks (Riwanto, Djokomoelyanto, 1997).

Penelitian terhadap apendiks dengan menggunakan barium untuk pemeriksaan saluran pencernaan baik melalui mulut atau melalui dubur pernah dilaporkan (Wilfried,1996; Okamoto, dkk., 1997). Pengamatan terhadap penderita bukan radang apendiks dengan pemeriksaan minum Barium, 99%

Barium tidak melewati apendiks, dan hanya 1% Barium lewat atau masuk sementara di dalam apendiks (Nunuk Cahyawati, Prasodjo, 2000). Pada pengamatan itu terdapatnya Barium di dalam apendiks diperkirakan berhubungan dengan reaksi inflamasi pada apendiks. Masuknya Barium ke dalam apendiks diduga karena gangguan fungsi yang berhubungan dengan inflamasi pada apendiks, dan Barium masuk ke dalam apendiks sebagai pengisian balik pasif. Pengertian pasif dimaksudkan bahwa, Barium masuk ke dalam lumen apendiks yang pada keadaan fisiologik mengeluarkan isi apendiks ke dalam sekum, karena itu Barium dari sekum ke dalam apendiks disebut "Pengisian Balik Pasif" (PBP).

Material fekal (MF) di dalam rongga apendiks dapat menjadi jejas terhadap mukosa apendiks sehingga akan menimbulkan efek biologik berupa reaksi inflamasi (Putra, 1997).

Bertolak dari rangkaian penjelasan di atas, timbul asumsi bahwa fenomena PBP ke dalam lumen apendiks berhubungan dengan reaksi inflamasi apendiks.

Karena tingginya prevalensi inflamasi apendiks pada penderita dengan kondisi serangan sakit perut akut dan kenyataan bahwa patogenesis radang apendiks tidak sepenuhnya jelas, oleh karena itu penulis mengajukan penelitian terhadap fenomena PBP dan inflamasi pada apendiks.

1.2 Rumusan Masalah

- 1.2.1 Apakah terdapat perbedaan kadar sitokin inflamasi antara kelompok yang ada PBP dan kelompok yang tidak ada PBP pada apendiks?
- 1.2.2 Apakah terdapat perbedaan kadar sitokin inflamasi antara kelompok yang ada MF dan kelompok yang tidak ada MF pada apendiks?
- 1.2.3 Apakah terdapat hubungan antara PBP pada apendiks dengan MF di dalam lumen apendiks?
- 1.2.4 Apakah terdapat hubungan antara MF di dalam apendiks dengan inflamasi?
- 1.2.5 Apakah terdapat hubungan antara PBP pada apendiks dengan inflamasi?

1.3 Tujuan Penelitian

- 1.3.1 Tujuan umum penelitian ini adalah untuk menjelaskan fenomena PBP pada apendiks, hubungannya dengan inflamasi, keberadaan MF, dan pemeriksaan histopatologi apendiks.
- 1.3.2 Tujuan khusus penelitian ini adalah:
 - 1.3.2.1 Menilai perbedaan kadar sitokin inflamasi antara kelompok yang ada PBP pada apendiks dan kelompok yang tidak ada PBP pada apendiks
 - 1.3.2.2 Menilai perbedaan kadar sitokin inflamasi antara kelompok yang ada MF pada apendiks dan kelompok yang tidak ada MF pada apendiks

1.3.2.3 Menilai hubungan antara PBP pada apendiks dan MF di dalam lumen apendiks

1.3.2.4 Menilai hubungan antara MF di dalam apendiks dan inflamasi

1.3.2.5 Menilai hubungan PBP pada apendiks dan inflamasi

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Diperoleh temuan baru tentang fenomena pengisian balik pasif (PBP) pada apendiks dan hubungannya dengan sitokin inflamasi sebagai sumbangan ilmiah terhadap ilmu pengetahuan.

1.4.2 Manfaat praktis

(1) Diperoleh penanda baru tentang fenomena pengisian balik pasif (PBP) pada apendiks sebagai variabel baru yang penting sebagai penunjang diagnosis apendisitis.

(2) Dapat dikembangkan cara penanganan penderita apendisitis berdasarkan fenomena pengisian balik pasif (PBP) dan kemungkinan untuk pencegahannya.

1.4.3 Sebagai landasan penelitian selanjutnya.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

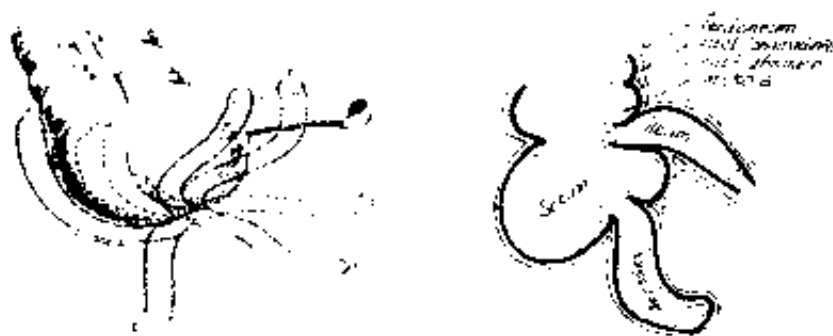
2.1 Gerakan Makanan di dalam Saluran Pencernaan

Saluran pencernaan merupakan suatu sistem organ yang berbentuk saluran panjang yang membentang dari mulut tempat masuknya makanan yang belum dicerna sampai lubang anus tempat pembuangan sisa makanan setelah pencernaan. Proses pencernaan makanan dari mulut sampai ke anus mengalami berbagai tahap dari gerakan mengunyah, mencampur makanan dengan enzim-enzim, menyerap sari makanan sampai dengan pembuangan sisa makanan. Setelah proses mengunyah, makanan segera didorong masuk ke dalam esofagus dan dengan gerakan peristaltik makanan masuk ke dalam lambung. Di dalam lambung mengalami proses pencernaan selanjutnya, kemudian didorong masuk ke dalam usus halus. Di dalam usus halus makanan mengalami pencernaan dengan berbagai enzim pencernaan dan penyerapan sari makanan, selanjutnya sisa penyerapan didorong ke usus besar. Di dalam usus besar terjadi proses penyerapan air sehingga sisa makanan menjadi relatif sedikit air, dan selanjutnya sisa makanan dibuang melalui anus dengan waktu pembuangan yang bervariasi. Pada Usus besar bagian awal disebut sekum terdapat apendiks yang bukan merupakan bagian dari usus besar (Guyton,1996).

Uraian perjalanan makanan di dalam saluran pencernaan di atas, proses perjalanan makanan tidak melewati apendiks. Dengan demikian timbul asumsi bahwa keberadaan material pencernaan di dalam apendiks merupakan fenomena patologik, dan dapat menimbulkan reaksi inflamasi (Tsuji, dkk.,1993).

2.2 Anatomi Apendiks

Apendiks tumbuh pada usia 6 - 8 minggu kehidupan dan sempurna pada 12 minggu, jarang agensis. Panjang apendiks antara 2 - 8 sentimeter, rata-rata 8,3 sentimeter (Goss, Gray, 1959), tumbuh pada sisi yang sama dengan sambungan ileosekal, 2,5 - 4 sentimeter dari katup ileosekal dengan posisi yang bervariasi. Pada sekum yang tidak mengalami rotasi, sekum berada di sebelah lateral kolon ascenden dan apendiks tumbuh ke arah hati, hal ini disebut apendiks subhepatik. Pada rotasi kolon berlebihan, sekum terletak di medial kolon ascenden ke arah tengah atas. Variasi posisi apendiks diantaranya adalah parakolika (apendiks terletak di sulkus sebelah lateral sekum), retrosekal (apendiks di belakang sekum dan mungkin sebagian atau seluruhnya retrosekal), preileal, postileal, promontorik (ujung apendiks menunjuk ke arah promontorium sakrum), pelvikal (ujung apendiks ke dalam rongga pelvis), dan midinguinal (subsekal); diantara berbagai posisi tersebut yang paling sering didapat adalah retrosekal (Ellis, 1985), namun ada yang menemukan posisi retrosekal hanya 25% (Eisenberg, 1983). Pada *Orifisium* apendiks terdapat katup yang disebut katup Gariach yang menurut beberapa pengamat tidak memiliki fungsi (Maingot, 1974).



Gambar 2.1.
Gambar Skematik Anatomi apendiks.

- A. Variasi posisi apendiks: 1.Preileal, 2.Postileal, 3.Promontorik,
4.Pelvikal, 5.Subsekal, 6.Parakolon Presekal, 7.Restrosekal.
(Dikutip dari Maingot, 1980)
- B. Gambar skematik lapisan dinding apendiks.

Pada pemeriksaan bedah mayat *occlusion* total apendiks didapat pada 3 - 4% kasus, parsial / subtotal 25% kasus. Pada individu lebih dari 60 tahun didapat *obliteration* pada 50% kasus, hal ini mungkin menunjukkan kemunduran normal dengan bertambahnya umur (Meschan, 1963).

2.3 Pengisian Balik Pasif (PRP) dan material fekal (MF) pada apendiks

Katup ileosekal mempunyai fungsi penting untuk mencegah aliran balik isi usus (material fekal) dari kolon ke ileum (Guyton,1996. Rhoades and Pflanzer, 1989). Fungsi katup ileosekal penting karena isi usus besar penuh dengan bakteri kolon. Apabila sekum berkontraksi isi sekum akan menekan bagian luar bibir katup dan katup akan menutup, mencegah isi kolon masuk ke dalam ileum. Katup ileosekal mampu menahan tekanan sampai 60 sentimeter air (Guyton,1996), sedangkan tekanan basal sekum 3 - 4 sentimeter air (Riwanto, 1992). Sfingter ileosekal juga berfungsi mencegah pengosongan cepat isi ileum untuk memberi kesempatan penyerapan sari makanan. Jika sekum penuh, sfingter akan berkontraksi untuk memperlambat pengosongan ileum. Apabila tekanan di dalam sekum lebih dari 80 sentimeter air, katup dan sfingter tidak dapat bekerja dengan baik untuk menahan tekanan dan akan terjadi aliran balik isi ileum ke dalam kolon (*ileo-coecal reflux*).

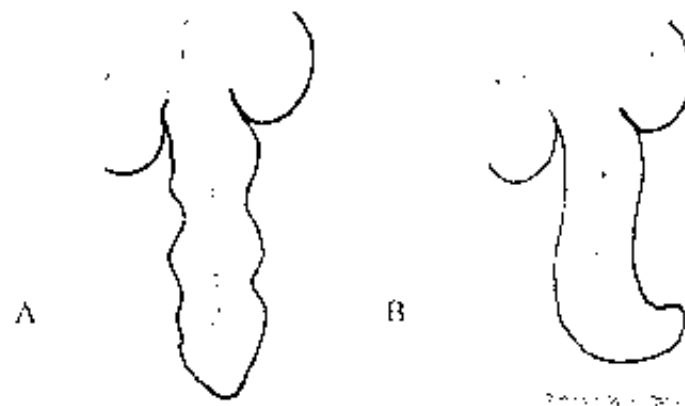
Apendiks pada manusia merupakan organ sisa yang belum diketahui fungsinya (Schwartz, 1989), dan sering terjadi proses inflamasi. Pada mamalia rendah, apendiks menyerupai bulbus pada bagian bawah sekum yang berperan dalam pencernaan dan penyetapan sari makanan (Guyton,1996). Pada rangsangan listrik, apendiks cenderung bergerak melengkung ke sisi anti mesenterik. Hal ini menunjukkan bahwa lapisan otot di sisi mesenterik tumbuh berbeda dengan sisi anti mesenterik. Pembuluh darah apendiks terletak pada sisi mesenterik yang lebih lemah. Kontraksi apendiks didahului oleh lapisan otot longitudinal dan kemudian diikuti

lapisan sirkuler. Kontraksinya sangat lambat dan berakhir dalam beberapa menit. Pada proses kontraksi bagian yang paling aktif adalah dekat pangkal, dan ke arah ujung gerakan semakin kurang aktif. Pada keadaan inflamasi, kekuatan kontraksi apendiks sangat menurun (Bowers, 1939) atau mengalami gangguan fungsi.

Mukosa apendiks mengeluarkan sekresi dialirkan ke dalam sekum kurang lebih 1 ml setiap 24 jam (Wangenstein, dkk., 1937). Apendiks juga ikut ambil bagian dalam sistem imun mukosa. Dalam sistem ini apendiks mengeluarkan imunoglobulin terutama imunoglobulin-A yang akan bekerja menghambat proliferasi bakteri, menetralkan virus dan mencegah masuknya enterotoksin dan antigen usus (Driessen, dkk., 1992). Tekanan basal pada lumen apendiks 15 - 25 sentimeter air, dan akan meningkat sampai 30 - 50 sentimeter air pada waktu berkontraksi (Wangenstein, dkk., 1937) sedang tekanan basal sekum 3 - 4 sentimeter air (Riwanto, 1992). Dengan demikian dapat dipahami bahwa cairan hasil produksi mukosa apendiks akan selalu mengalir ke dalam sekum, sebaliknya aliran dari sekum ke dalam apendiks merupakan hal yang patologik.

Pengamatan Nunuk Cahyawati dan Prasodjo, (2000) terhadap sekelompok individu dewasa muda tanpa keluhan saluran pencernaan yang diberi minuman barium (*Barium meal*), diikuti dan diambil gambar radiografinya pada 12 jam dan pada 24 jam, hasilnya 99% tidak didapat aliran ke dalam apendiks pada 12 jam, sedang pada kurun waktu 24 jam 99,67% tidak didapat aliran ke dalam apendiks, dengan kata lain kurang dari 1% masuk ke dalam apendiks. Dalam kondisi normal tidak didapat aliran dari sekum ke dalam apendiks, oleh karena itu bila terdapat aliran dari sekum ke dalam apendiks adalah kondisi patologik. Penulis menamakan pengisian lumen apendiks dari sekum seperti ini sebagai fenomena pengisian balik pasif (PBP), yang artinya isi sekum yang berupa material fekal (MF) masuk secara pasif ke dalam lumen

apendiks. Kondisi seperti ini dapat juga dikatakan sebagai gangguan fungsi organ apendiks.



Gambar 2.2.
 Gambar Skematik Pengisian Balik Pasif (PBP) menurut penulis.
 A. Aliran isi apendiks normal
 B. Aliran PBP

2.4 Patogenesis Radang Apendiks

Meskipun radang apendiks disebabkan oleh infeksi bakterial, namun faktor pencetusnya masih belum diketahui dengan jelas (Maingot, 1980). Pada radang apendiks, bakteri yang diisolasi dari fosa apendiks kebanyakan adalah *Bacteroid fragilis* dan *Escherichia coli*, yang keduanya adalah bakteri normal berada di dalam kolon (Ellis, 1985). Bakteri ini menyerang mukosa, submukosa dan lapisan otot, serta menimbulkan sembab, bendungan aliran darah juga hiperplasi folikel getah bening, dan akhirnya akan mengakibatkan penyumbatan pembuluh darah, nekrosis dan perforasi (Gryboski, Walker, 1983). Proses inflamasi berawal dari lapisan mukosa dan berturut-turut ke lapisan yang lebih dalam sampai ke serosa, dengan kata lain inflamasi mukosa merupakan keadaan dini inflamasi apendiks. Inflamasi mukosa ini dinamakan juga *Endoappendicitis*, *Superficial* atau *Simple appendicitis*, *Localized acute appendicitis* dan *Catharral appendicitis* (Riwanto, Djokomoelyanto, 1997). Faktor-faktor yang mungkin berperan di dalam radang apendiks, di antaranya adalah

sumbatan pada lumen apendiks, erosi mukosa oleh parasit, dan sembelit dengan diet rendah serat. Trauma tumpul abdomen juga dilaporkan sebagai factor penyebab inflamasi pada apendiks (Ramesh, dkk., 2002, Karavokyros, dkk., 2004).

Sumbatan apendiks dengan sekresi musin yang terus-menerus ke dalam lumen mengakibatkan tekanan di dalam lumen meningkat (Gryboski, Walker, 1983). Tekanan ini pada gilirannya akan mendesak aliran vena dan berakibat adanya jejas iskemik pada mukosa apendiks. Jejas mukosa dapat memberikan kecenderungan untuk masuknya bakteri, menimbulkan reaksi radang, dan akan lebih memperburuk aliran darah apendiks (Petras, Goldblum, 1996). Pada radang apendiks yang dioperasi, sumbatan lumen di dapat kurang dari 40%, dan sumbatan lumen yang paling sering adalah karena MF (Silen, 1991; Petras, Goldblum, 1996), akan tetapi batu, benda asing, tumor, bahkan nematoda *Enterobius vermicularis* juga dapat menyebabkan sumbatan dan inflamasi apendiks. Sebagian besar inflamasi apendiks tidak didapatkan sumbatan lumen, meskipun perubahan histologiknya sama dengan yang ada sumbatan pada lumennya (Petras, Goldblum, 1996). Namun demikian pada sebagian besar kasus tanpa sumbatan lumen, penyebab reaksi radang belum diketahui (Petras, Goldblum, 1996).

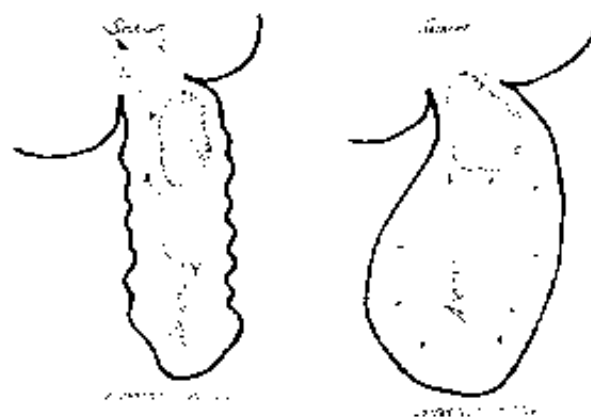
Mengingat sebagian besar kasus inflamasi apendiks adalah tanpa sumbatan lumen, dan reaksi inflamasi berawal dari lapisan mukosa apendiks, kemungkinan salah satu penyebabnya adalah bakteri atau antigen di dalam lumen apendiks. Bakteri atau antigen di dalam lumen apendiks masuk berlawanan arah dengan aliran isi apendiks. Pada kondisi fisiologik, isi lumen dikeluarkan ke dalam sekum. Hal ini terjadi oleh karena gangguan fungsi apendiks. Pada keadaan gangguan fungsi apendiks yang bersifat sementara, terjadi arah aliran yang bolak-balik atau seimbang antara sekum dan apendiks. Dalam keadaan demikian isi sekum dapat masuk ke

dalam apendiks yang bersifat sementara. Ketika kondisi apendiks telah pulih isi apendiks akan dikeluarkan kembali ke dalam sekum. Hal ini dapat dipahami, pada sebagian penderita yang keadaan klinik menderita radang apendiks dapat sembuh spontan tanpa tindakan pembedahan (Migraine, dkk., 1997). Di samping itu, benda asing tumpul yang masuk sementara ke dalam lumen apendiks (Palmer, Shortsleeve, 1998), dapat keluar spontan dari apendiks ke dalam kolon tanpa manipulasi. Seperti sifat usus yang lain, setiap ada benda asing yang masuk ke dalam lumen, apendiks akan berusaha mendorong benda asing itu ke luar dari lumen dengan meningkatkan tonus, kontraksi otot, dan peristaltik, sebagai mekanisme pembelaan dari sistem saluran pencernaan (Putera, 1997). Pada kondisi ini terjadi kejang pada organ tersebut yang dirasakan mulas atau kolik oleh penderita. Keadaan ini disebut *closed loop syndrome* (Davis, 1969). *Closed loop syndrome* sendiri mungkin tidak selalu gagal menghilangkan sumbatan. Bila sumbatan telah berhasil dihilangkan *closed loop syndrome* ini juga tidak terjadi lagi. Kondisi seperti ini dapat terjadi berulang kali. Fenomena di atas dapat memperjelas kasus inflamasi apendiks kronik berulang yang sering diperdebatkan (Mattei, dkk., 1997).

Masuknya material cair dari sekum yang terdiri atas campuran material fekal cair dan bakteri kolon ke dalam apendiks, merupakan benda asing terhadap mukosa apendiks. Karena pada kondisi normal material ini tidak didapat di dalam lumen apendiks, sehingga memungkinkan terjadinya reaksi inflamasi pada apendiks (Istaji, dkk., 1993). Pada kondisi normal apendiks akan berusaha menghilangkan material asing ini ke dalam sekum. Jika kondisi apendiks semakin lemah, maka material fekal yang awalnya cair masuk ke dalam lumen apendiks, akan tinggal lebih lama di dalam lumen. Dalam proses ini memberi kesempatan kepada material fekal cair ini untuk mengendap menjadi kerak yang semakin lama semakin menumpuk, dan pada

gilirannya akan menyumbat lumen apendiks yang bersifat menetap. Kondisi ini berawal dari sumbatan parsial sampai ke sumbatan total. Mekanisme di atas dapat memperjelas pemahaman bahwa sebagian besar radang apendiks dengan sumbatan lumen adalah material fekal (Petras, Goldblum, 1996). Apabila terjadi sumbatan total, dan sekresi mukosa apendiks terus terjadi, maka tekanan di dalam lumen apendiks akan semakin besar, dinding tidak mampu lagi menahan tekanan dari lumen apendiks. Pada kondisi seperti ini memungkinkan terjadinya perforasi (Way, 1994).

Peran parasit terhadap timbulnya radang apendiks belum sepenuhnya jelas (Petras, Goldblum, 1996). *Entamoeba Histolytica* bentuk *tropozoid* tinggal di dalam kript kelenjar usus, pada saat invasi ke dalam mukosa, mengeluarkan enzim yang dapat menimbulkan nekrosis dan ulkus primer. Proses selanjutnya bakteri akan melakukan invasi pada ulkus ini dan memacu infiltrasi leukosit netrofil (Sumarni, Ajung, 1988).



Gambar 2.3.
Gambar skematik obstruksi subtotal dan obstruksi total menurut penulis.

Sembelit dapat meningkatkan tekanan di dalam sekum (Ambjornsson, 1985). hal tersebut diasumsikan dapat menimbulkan inflamasi apendiks dengan mekanisme PBP di atas. Individu dengan fungsi kolon normal, kekerapan buang air besar

bervariasi dari beberapa kali sehari sampai beberapa hari sekali (Rhoades and Pflaizer, 1989). Sembelit terjadi apabila kinerja lapisan otot pada usus besar menurun, seperti pada orang dengan diet rendah serat (Victor, 1995). Burkitt (Burkitt, 1971) menghubungkan diet rendah serat dengan tingginya insiden radang apendiks, yang didukung juga oleh penelitian dari Barker, meskipun ada juga penelitian yang kurang mendukung pendapat tersebut (Barker, dkk., 1986).

2.5 Kriteria Klinik dan Histopatologi

2.5.1 Radang Apendiks Akut

Pada radang apendiks akut, penderita mengeluh nyeri pada perut kanan bawah pada titik Mc Burney, nafsu makan menurun, mual atau muntah. Disamping itu gejala penderita seringkali awalnya merasa nyeri pada ulu hati atau di sekitar umbilikus dan selanjutnya merasakan nyeri pada perut kanan bawah, nyeri seperti ini sering disebut sebagai pergeseran nyeri (Baker, Robert, 1985; Guyton, 1991). Keluhan nyeri ditambah dengan pemeriksaan fisik nyeri tekan pada perut kanan bawah merupakan kunci diagnosis klinik (Wilcox, Traverso, 1997). Kadang-kadang juga ditemukan gejala kaku otot perut, demam derajat rendah dan leukositosis (Dunphy, 1981). Pada keadaan sakit berat, penderita tampak memegang perut bagian bawah, berjalan dengan membungkuk, nyeri lepas pada perut kanan bawah. Hal ini menandakan bahwa telah terjadi rangsangan peritoneum atau peritonitis (Molmenti, 2003). Namun didapat juga keadaan gejala klinik yang ringan, hanya nyeri tekan perut kanan bawah, jarang disertai mual, muntah, nyeri pindah dan kekakuan otot (Pieper, dkk., 1982).

Menurut konsep ilmu bedah, apendisitis adalah respon inflamasi apendiks dengan keadaan patologi tunggal yang disebut inflamasi akut. Pada

keadaan ini apabila tidak dilakukan pembedahan, dapat berkembang ke supurasi, nekrosis dan perforasi (Mattei, dkk., 1994). Karena adanya risiko itu maka tanda-tanda klinik dipakai sebagai pilihan yang diutamakan untuk mengarahkan tindakan pembedahan (Molmenti, 2002), sedang pemeriksaan penunjang yang lain hanya diperiukan jika tanda-tanda klinik tidak jelas.

Pemeriksaan Histopatologi merupakan baku emas diagnosis radang apendiks. Pada radang apendiks akut histopatologi ditandai dengan ditemukannya eksudat pada lumen apendiks, edema dan hiperemia pada semua lapisan apendiks terutama mukosa, dan sekukan sel inflamasi akut pada semua lapisan dinding apendiks dari mukosa sampai serosa. Robin menekankan bahwa terdapat infiltrasi sel *polymorphonuclear* (PMN) pada lapisan muskularis (Robin, 1999).

2.5.2 Radang Apendiks Berulang dan Kronik

Istilah akut di dalam klinik menurut ensiklopedi kedokteran adalah sakit yang bersifat mendadak atau berat, gejala awal muncul dan terjadi perubahan ke arah berat dengan segera. Sedangkan istilah kronik adalah kondisi sakit yang terus menerus atau menetap pada periode tertentu, tidak mudah menghilang atau tidak segera menghilang (Webner, 2003). Keberadaan inflamasi apendiks berulang dan inflamasi apendiks kronik, sering diperdebatkan. Menurut konsep ilmu bedah, yang ada hanya apendiks akut saja. Hal ini bisa dipahami oleh karena nyeri yang timbul dan mengakibatkan penderita datang ke klinik adalah hal yang bersifat mendadak, meskipun kemudian nyeri tersebut menghilang tanpa tindakan pembedahan. Kriteria klinik inflamasi apendiks kronik menurut Crabbe dan Grossmann (Grossmann, 1978), adalah riwayat nyeri kuadran kanan bawah terus-menerus selama lebih

dari 2 minggu, pada perabaan kuadran kanan bawah empuk, dan gejala hilang sama sekali setelah pengambilan apendiks (Dymock, 1977).

Pemeriksaan histopatologi inflamasi apendiks kronik yaitu terdapat fibrosis pada dinding apendiks terutama mukosa, sebaran sel inflamasi kronik, lumen berisi material fekal, dan hiperplasi jaringan limfoid dinding apendiks (Robin, 1999).

Pada inflamasi apendiks berulang (*recurrent appendicitis*), kriteria kliniknya yaitu adanya riwayat serangan sakit berulang pada perut kwadran kanan bawah yang pada pemeriksaan fisik saat serangan menunjukkan tanda-tanda akut (Savrin, dkk., 1979), dan kriteria histologiknya didapatkan fibrosis, invasi limfosit dan lekosit PMN di dalam lapisan mukosa dan lapisan otot (Maingot, 1980). Kriteria klinik inflamasi apendiks berulang seperti di atas, fenomena PBP ke dalam lumen apendiks menurut penulis dapat mendukung manifestasi klinik tersebut. Gejala klinik terjadi akibat dari mekanisme pembelaan apendiks dengan mendorong benda asing atau antigen di dalam lumen, keluar dari lumen apendiks. Pengisian balik bisa terjadi lagi, dan mekanisme pendorongan juga terjadi lagi berulang-ulang, jika apendiks masih mampu mendorong benda asing keluar dari lumen apendiks.

2.6 Inflamasi

Inflamasi adalah jawaban kompleks untuk melokalisasi jejas organ tubuh, dengan melibatkan berbagai sel sistem imun dan sejumlah mediator (Kuby,1997). Beberapa substansi asing dapat secara langsung mengaktifkan netrofil dan menimbulkan reaksi inflamasi akut tanpa partisipasi dari limfosit (Suprpto, 2001). Respon inflamasi bersifat menguntungkan tubuh, tetapi dapat juga merugikan tubuh

apabila jejas yang menyebabkan inflamasi tersebut bersifat permanent. Hal ini dapat mempengaruhi bahkan merusak fungsi normal dari jaringan tersebut.

Respon inflamasi yang menguntungkan tubuh diantaranya adalah: (1) peningkatan perfusi pembuluh darah lokal, gejala ini mempermudah kehadiran netrofil, limfosit dan sel-sel imun yang lain di tempat terjadinya jejas, (2) terjadinya proses koagulasi atau pembekuan darah menghambat penyebaran antigen ke sirkulasi dan membantu proses penyembuhan, (3) terjadinya edema yang kaya akan protein di tempat jejas dapat mengencerkan imunogen, dan (4) peningkatan sekresi kelenjar akan membantu membilas rangsangan benda asing pada permukaan epitel.

2.6.1 Respon inflamasi

Respon inflamasi merupakan interaksi yang kompleks antara agen patogen, sel parenkim, komponen jaringan, plasma dan komponen sel-sel darah. Umumnya perkembangan respon inflamasi dimulai dari tahap awal inflamasi akut sampai reaksi inflamasi kronik yang diikuti oleh penyembuhan luka dan perbaikan jaringan.

Tahap awal respon inflamasi klasik terhadap kerusakan jaringan ditandai dengan dilepaskannya mediator vasoaktif dari sel mast seperti histamin dan leukotrien, trombosit dan komponen plasma bradikinin. Pelepasan mediator vasoaktif ini mengakibatkan vasodilatasi dan edema. Selanjutnya akan diikuti oleh aktivitas sistem koagulasi dan sistem komplemen yang menghasilkan faktor kemotaktik seperti C5a dan IL-8 untuk netrofil dan sel-sel inflamasi yang lain. Faktor kemotaktik berfungsi mengumpulkan sel-sel inflamasi ke tempat terjadinya reaksi inflamasi dan merangsang sel-sel tersebut untuk masuk ke jaringan jejas. Ketika berada di dalam jaringan jejas sel-sel inflamasi tersebut (contohnya netrofil) akan melepas bahan pembunuh

bakteri dan produk degranulasi termasuk metabolit oksigen reaktif dan protease. Di samping itu juga akan melepas mediator lipid berupa bahan biologis aktif lekotrien B₄ (LTB₄) dan PAF (*platelet activating factor*). Proses ini terjadi tergantung pada bahan patogen yang masuk. Sel-sel fagosit mononuklir akan dirangsang melalui jalur imun atau non-imun (misalnya endotoksin bakteri), untuk menghasilkan produk dari asam arakidonat dan beberapa sitokin. Selanjutnya asam arakidonat dan sitokin yang dihasilkan akan memodulasi respon inflamasi.

Gambaran morfologis inflamasi akut yaitu terbentuknya edema, penumpukan fibrin, dan neutrofil pada jaringan yang mengalami jejas. Jumlah neutrofil di tempat jaringan yang rusak akan menurun dengan berkembangnya respon inflamasi kronik. Inflamasi kronik ditandai khas dengan adanya sejumlah makrofag, limfosit, sel plasma dan eosinofil. Beberapa kemungkinan dapat terjadi pada respons inflamasi diantaranya adalah: (1) eliminasi bahan patogen dan jaringan yang rusak serta perbaikan dari struktur dan fungsi jaringan kembali normal, (2) menetapnya bahan patogen dengan atau tanpa terjadi mekanisme imun dan selanjutnya berkembang menjadi inflamasi granulomatus, dan (3) kerusakan jaringan yang *irreversible* sehingga terjadi proliferasi aktif kapiler, fibroblas dan elemen mesenkhim. Akibat kerusakan menetap ini akan terbentuk jaringan parut dan hilangnya fungsi jaringan.

Awal respon inflamasi merupakan proses yang dinamis yang melibatkan interaksi antara mediator terlarut pada jaringan dengan dinding vaskuler, sel-sel inflamasi seperti PMN, Eosinofil, Sel Mast, Basofil, trombosit, endotel, limfosit, dan komponen plasma. Tanda-tanda klasik inflamasi meliputi kemerahan (*rubor*), kenaikan suhu (*calor*) karena

meningkatnya vaskuler di daerah inflamasi, pembengkakan (*tumor*) dan gangguan fungsi jaringan (*functio laesi*). Akibat kerusakan jaringan akan dilepas mediator vasoaktif dari sel mast dan komponen dari dinding vaskuler. Mediator vasoaktif ini mengakibatkan terjadinya vasokonstriksi dan diikuti oleh terjadinya terjadinya vasodilatasi arteriol prekapiler dan peningkatan aliran darah kapiler. Kejadian tersebut akan diikuti oleh peningkatan permeabilitas vena postkapiler yang disebabkan oleh retraksi sel-sel endotel dan kesenjangan formasi pada perlekatan antara sel-sel endotel. Peningkatan permeabilitas pembuluh darah mengakibatkan terjadinya kebocoran protein dan cairan lain dari ruang dalam pembuluh darah ke jaringan di luar pembuluh darah sehingga terjadi edema atau sembab. Respon inflamasi melibatkan sel-sel inflamasi dan mediator yang akan bekerja bersama-sama dengan mekanisme yang sangat kompleks.

2.6.2 Mediator Inflamasi

Mediator inflamasi adalah senyawa yang dibuat oleh tubuh dan disekresi oleh sel-sel yang diaktifkan, dan disajikan untuk memicu atau memperbesar aspek inflamasi. Senyawa tersebut dikenal sebagai pro-inflamasi artinya senyawa yang mempromosikan terjadinya reaksi inflamasi. Mediator inflamasi itu diantaranya adalah: (1) Mediator plasma yang terdiri atas system kinin, system pembekuan darah, system fibrinolitik, dan system komplemen. (2) Mediator lipid yang terdiri atas tromboksan, prostaglandin, leukotrien dan *platelet-activating factor* (PAF), yang berasal dari peluruhan membrane sel fosfolipid. (3) Mediator sitokin, diantaranya $IL-1\beta$, $TNF-\alpha$, $IL-6$ dan $IFN-\gamma$.

2.6.2.1 Mediator Sitokin

Sitokin memegang peran penting pada inflamasi akut atau kronik adalah IL-1 β , TNF- α dan IL-6. Ketiganya bersama-sama menunjukkan efek *pleiotropic* dan *redundant* pada respon inflamasi. Selanjutnya IFN- γ berperan pada respons inflamasi yang bekerja pada akhir inflamasi akut kearah inflamasi kronik dengan mengaktifkan makrofag.

Tabel 2.1
Efek *redundant* dan *pleiotropic* IL-1 β , TNF- α , dan IL-6

Efek	IL-1 β	TNF- α	IL-6
Pirogen demam endogen	+	+	+
Sintesis Protein fase akut di hepar	+	+	+
Peningkatan permeabilitas vaskuler	+	+	+
Peningkatan molekul adhesi endotel	+	+	-
Proliferasi fibroblast	+	+	-
Produksi platelet	+	-	+
Induksi IL-8	+	+	-
Induksi IL-6	+	+	-
Aktifasi sel T	+	+	+
Aktifasi sel B	+	+	+
Proliferasi sarcoma Kaposi	+	-	+
Peningkatan sintesis imunoglobulin	-	-	+

Dikutip dari Kuby J., 1997, *Immunology*, hlm. 369

2.6.2.1.1 Interkeukin-1 (IL-1)

IL-1 pertama kali dikenal sebagai polipeptida yang berasal dari sel-sel fagosit mononuklir yang dapat meningkatkan respon timosit terhadap poliklonal aktif, bekerja sebagai ko-stimulator pengaktifan sel T. IL-1 merupakan bentuk prototip sitokin proinflamasi multifungsi. Terdapat 2 bentuk, yaitu IL-1 α dan IL-1 β yang aktivitas biologiknya sukar dibedakan (Dinarello C A., Moldawer L L., 2000). Pada

uji laboratorium yang sering kali digunakan adalah IL-1 β . Semula uji biologis aktivitas ko-stimulator dilakukan dengan cara mengukur timosit yang dirangsang dengan concavalin-A atau phytohemagglutinin. Pengamatan dilakukan terhadap aktivitas proliferasi yang terjadi. Ternyata pengujian tersebut tidak spesifik untuk IL-1 β , karena di samping IL-1 β juga terdeteksi sitokin yang lain seperti IL-6. Walaupun IL-1 β dikenal sebagai ko-stimulator bagi sel T, sekarang dapat dipastikan bahwa prinsip fungsi IL-1 β sama dengan TNF- α yaitu sebagai mediator respon inflamasi di dalam sistem imunitas natural. Sumber utama IL-1 β adalah sel fagosit mononuklir, yang produksinya dapat dipicu oleh produk bakteri seperti LPS (*Lipopolysaccharides*), sitokin yang dilepas oleh makrofag seperti TNF- α atau IL-1 β sendiri, dan oleh hasil kontak dengan limfosit T-helper (CD4). Seperti halnya TNF- α , IL-1 β dapat dijumpai di dalam sirkulasi setelah terjadinya sepsis oleh bakteri gram negatif. Pada keadaan ini IL-1 β dapat bertindak sebagai hormon endokrin. Dalam hal ini produksi IL-1 β terutama karena adanya TNF- α . Sintesis IL-1 β berbeda dengan TNF- α dalam 2 hal: pertama, sel T lebih efektif dari pada LPS dalam mengantar sintesis IL-1 β oleh sel fagosit mononuklir; kedua, IL-1 β disintesis oleh berbagai macam tipe sel epitel dan endotel sebagai sumber lokal IL-1 β apabila tidak ada infiltrasi makrofag.

Efek biologik IL-1 β sama dengan TNF- α tergantung pada kuantitas sitokin yang dilepas. Pada konsentrasi rendah IL-1 β bertindak sebagai mediator bagi inflamasi lokal. IL-1 β bekerja pada sel fagosit mononuklir dan endotel pembuluh darah guna meningkatkan sintesis IL-1 β sendiri dan menginduksi sintesis IL-6. Di samping itu IL-1 β memiliki sifat-sifat inflamasi sama dengan TNF- α , misalnya IL-1 β bekerja pada sel endotel guna mempromosikan koagulasi dan meningkatkan ekspresi molekul permukaan yang memprakarsai terjadinya proses adhesi leukosit seperti neutrofil. Pada konsentrasi yang tinggi, IL-1 β memasuki aliran darah dan berefek sebagai endokrin. Efek sistemik bersama dengan TNF- α , IL-1 β dapat menyebabkan terjadinya demam, menginduksi hati untuk mensintese protein fase akut, seperti protein amyloid A.

2.6.2.1.2 *Tumor Necrosis Factor (TNF)*

TNF merupakan mediator utama respon tubuh terhadap bakteri gram negatif dan kemungkinan juga terhadap infeksi bakteri yang lain. Beberapa peneliti menulis TNF dengan TNF- α dan limfotoksin (LT) dengan TNF- β . TNF- α dijumpai dalam serum hewan yang disuntik dengan lipopolisakarida (LPS) yang merupakan komponen dinding sel bakteri gram negatif. Pada konsentrasi rendah, TNF- α merangsang fungsi sel-sel fagosit mononuklir. Khusus pada mencit TNF- α bertindak mengaktifkan poliklonal limfosit B. Sebaliknya pada

konsentrasi tinggi, TNF- α dapat menyebabkan kerusakan jaringan, koagulasi di dalam pembuluh darah, syok dan kematian.

Sumber utama TNF- α adalah sel fagosit mononuklir yang diaktifkan dengan LPS, walaupun sel-sel lain seperti sel-T, sel NK dan sel mast yang diaktifkan dengan antigen juga memproduksi TNF- α . IFN- γ yang diproduksi sel-T dapat meningkatkan sintesis TNF- α oleh sel fagosit mononuklir yang distimulasi dengan LPS. Oleh karena itu dinyatakan bahwa TNF- α sebagai mediator di samping bekerja pada respon imun non-spesifik juga bekerja pada respon imun spesifik (*acquired*) dan inflamasi akut.

TNF- α bekerja melalui reseptor permukaan sel dalam bentuk trimer yang larut, yang terdiri atas 2 macam reseptor yaitu 55 KD dan 70 KD, keduanya dikode oleh gen yang berbeda. Afinitas TNF- α dengan KD hanya kurang lebih 5×10^{-10} M untuk reseptor 75 KD, dan 1×10^{-9} M untuk reseptor 55 KD tergolong rendah bagi suatu sitokin. Akan tetapi jika TNF- α disintesis dalam jumlah besar dapat dengan mudah menjenuhkan reseptor-reseptor tersebut. Reseptor TNF- α dijumpai pada hampir semua tipe sel. Sel yang diaktifkan dapat menutupi reseptor TNF- α tersebut, seperti reseptor terlarut yang bertindak sebagai inhibitor kompetitif bagi reseptor di permukaan sel.

Kerja biologis TNF- α sama dengan LPS. Pada konsentrasi rendah kurang lebih 10^{-9} M, TNF bekerja lokal sebagai regulator parakrin dan otokrin bagi lekosit dan sel endotel. Pada konsentrasi rendah, kerja biologis TNF- α sebagai berikut: (1) TNF- α menyebabkan sel endotel pembuluh darah mengekspresikan reseptor permukaan (molekul adhesi) yang membuat lekosit melekat pada endotel, mula-mula netrofil, dan kemudian monosit dan limfosit. Sebaliknya TNF- α juga bekerja meningkatkan sifat adhesi netrofil dan sel-sel inflamasi lain terhadap endotel. Hal ini dibuktikan dengan menumpuknya lekosit di tempat terjadinya inflamasi dan diperkirakan secara fisiologik merupakan efek lokal TNF- α , (2) TNF- α mengaktifkan lekosit inflamasi terutama netrofil, eosinofil dan fagosit mononuklir, (3) TNF- α merangsang sel fagosit mononuklir dan tipe sel lain untuk mensekresi sitokin IL-1 β , IL-6, TNF- α dan kemokin, (4) TNF- α menunjukkan suatu *interferon-like protective effects* terhadap infeksi virus dan meningkatkan ekspresi molekul MHC kelas I sehingga meningkatkan proses lisis oleh limfosit T-sitotoksik (CD8) terhadap sel-sel yang terinfeksi virus. Jika TNF- α disekresi dalam jumlah cukup besar, maka TNF- α akan memasuki aliran darah dan bekerja sistemik sebagai hormon endokrin.

Cara kerja TNF- α pada respon tubuh fisiologis terhadap infeksi, adalah: (1) TNF- α merupakan pirogen endogen yang bekerja pada sel pengaturan panas di hipotalamus, sama dengan IL-1 β .

Kedua sitokin tersebut dijumpai dalam serum hewan percobaan atau manusia yang telah terpapar dengan LPS yang berfungsi sebagai pirogen eksogen. Demam yang terjadi akibat dari meningkatnya sintesis prostaglandin oleh sel-sel hipotalamus yang diinduksi oleh TNF- α atau IL-1 β . Sintesis prostaglandin dapat dihambat dengan aspirin. Hal ini berarti menghambat demam dengan cara menghambat kerja TNF- α atau IL-1 β , (2) TNF- α bekerja pada sistem fagosit mononuklir dan sel endotel pembuluh darah merangsang sekresi IL-1 β dan IL-6 ke dalam sirkulasi. Ini merupakan salah satu contoh kaskade sitokin yang bekerjasama dengan aktivitas biologis lainnya, (3) TNF- α bekerja pada hepatosit guna meningkatkan sintesis protein serum tertentu, seperti amiloid A. Spektrum protein hepatosit hasil induksi TNF- α sama dengan hasil induksi IL-1 β tetapi berbeda dengan hasil induksi IL-6. Kombinasi hasil protein plasma dari hepatosit yang diinduksi oleh TNF- α , IL-1 β dan IL-6 dikenal sebagai respon fase akut (APR), (4) TNF- α mengaktifkan sistem koagulasi terutama dengan cara mempengaruhi keseimbangan antara aktivitas prokoagulan dengan antikoagulan endotel pembuluh darah, (5) TNF- α menekan pembelahan sel stem dalam sumsum tulang. Pemberian TNF- α secara terus menerus dapat mengakibatkan limfopenia dan imunodefisiensi, (6) pemberian TNF- α secara sistemik jangka panjang pada hewan percobaan dapat mengakibatkan kelainan metabolik berupa *cachexia*. Di

samping itu TNF- α juga menekan sintesis lipoprotein lipase. Lipase adalah enzim yang diperlukan guna melepas asam lemak sirkulasi sehingga dapat dimanfaatkan oleh jaringan. Selain TNF- α , IL-1 β juga dapat menyebabkan terjadinya *cachexia* terutama pada penyakit kronik seperti tuberkulosis dan kanker.

Inflamasi yang berlebihan atau disregulasi inflamasi mendukung terjadinya proses infeksi, trauma dan penyakit autoimun. Monosit dan makrofag berperan penting dalam mengenali produk bakteri yang akan memicu dilepaskannya mediator proinflamasi endogen seperti TNF- α , IL-6, MIP-1 (*macrophage inflammatory proteine-1*), dan MIF (*macrophage migration inhibitory factor*). Sekali mediator MIF, MIP-1 dan komponen lain dari kaskade sitokin dilepas akan merangsang produksi TNF- α sehingga akan melipatgandakan respon inflamasi terhadap infeksi atau invasi jaringan.

2.6.2.1.3 Interleukin-6 (IL-6)

IL-6 adalah sitokin dengan 26 KD yang disintesis oleh sel fagosit mononuklir, sel endotel pembuluh darah, fibroblast, dan sel-sel yang lain sebagai respon terhadap IL-1 β dan sebagian lagi oleh TNF- α .

dapat dicegah dengan cara berikatan dengan protein karier dalam serum, seperti α_2 -mikroglobulin, faktor komplemen C3b dan C4b, CRP dan albumin.

Kerja IL-6 yang banyak diketahui adalah terhadap hepatosit dan sel B seperti: (1) IL-6 menyebabkan hepatosit mensintesis berbagai protein plasma, seperti fibrinogen yang menunjang terjadinya respon fase akut. (2) IL-6 bertindak sebagai faktor pertumbuhan bagi sel B yang aktif berdeferensiasi menjadi sel plasma.

IL-6 juga bertindak sebagai faktor pertumbuhan bagi sel plasma maligna (plasmasitoma atau mieloma). Sebaliknya sel plasma yang tumbuh otonom mensekresi IL-6 yang bekerja sebagai faktor pertumbuhan otokrin. *In vitro* IL-6 bekerja sebagai ko-stimulator bagi pertumbuhan sel T dan timosit, disamping itu IL-6 juga dapat bertindak sebagai ko-faktor sitokin lain dalam pertumbuhan awal sel stem hematopoitik.

Pada respons imun, kebedaraan IL-6 dalam serum meningkat pada respon fase akut seperti terjadinya sepsis. Peningkatan IL-6 dalam sirkulasi digunakan sebagai petanda guna mengatasi terjadinya syok septik. Peran biologik IL-6 sangat tergantung dari tingkat keberadaannya di dalam serum atau jaringan. Pada tingkat rendah relatif menguntungkan bagi tubuh, sebaliknya pada tingkat yang tinggi dapat menunjang terjadinya disfungsi organ. Pada penyakit otoimun sistemik, IL-6 dilibatkan dalam merangsang deferensiasi limfosit B menjadi

sel plasma yang mensekresi antibodi. Pemberian IL-6 rekombinan secara intraperitoneal pada mencit berperan meningkatkan respon antibodi terhadap antigen. Selanjutnya ekspresi berlebihan IL-6 pada mencit transgenik dihubungkan dengan terjadinya hipergamaglobulinemia. Proses ini meningkatkan produksi antibodi dan induksi terhadap gen IL-6 yang responsif. Walaupun kenyataannya mencit tersebut tidak menunjukkan adanya reaksi inflamasi dan gangguan imunologik sampai berumur 18 bulan, akan tetapi pada saat kematian, beberapa ekor mencit transgenik tersebut terdapat limfoma dari limfosit B. Diperkirakan hal tersebut dikarenakan efek IL-6 dalam menginduksi diferensiasi limfosit B atau mekanisme immunosupresif IL-6. Pemberian infus IL-6 pada manusia maupun hewan mengakibatkan demam, tetapi tidak berkembang menjadi syok atau terjadi sindroma *capillary-leakage-like* seperti yang diperlihatkan oleh TNF- α . Sumber sel dan peran IL-6 selama inflamasi terlihat pada tabel 2.3.

Inflamasi akut diikuti oleh perubahan konsentrasi protein plasma dari hepatosit yang dikenal sebagai protein fase akut seperti, CRP, serum Amiloid A, fibrinogen, dan protein lainnya. Protein-protein tersebut dapat menghambat aktivitas protease serin. Di samping itu dapat membantu penyembuhan luka, dan membersihkan radikal oksigen. IL-1 β dan TNF- α hanya merangsang sebagian produksi protein fase akut,

sedangkan IL-6 merangsang sebagian besar produksi protein fase akut hepatosit dan sel hati maligna.

Tabel. 2.2. Sumber dan Peran IL-6 selama inflamasi

Sumber sel	Monosit, makrofag, amnion, astrosit, sel B, stromal sumsum tulang, kondrosit, endotel, eosinofil, epitel, fibroblas, sel glia, sel hepatoma, keratinosit, sel Kupffer, sel mast, sel mesangial, netrofil, osteoblas, osteoklas, sel otot polos, sinoviovites, sel T.
Stimuli	IL-1 β , TNF- α , endotoksin bakteri (LPS), kalsium ionosfor A23187, cAMP, diasilgliserol, GM-CSF, IFN, lekotrien, PAF, <i>Platelete derive growth factor</i> , metabolit oksigen reaktif, TGF- β , dan virus.
Faktor penekan ekspresi IL-6	Glukokortikoid, asam retinoat, sitokin (IL-4, IL-10 dan IL-13), prostaglandin E ₂ , oksida nitrit.
Peran biologik	
Respon imun	Maturasi dan deferensiasi sel B, aktivasi sel T/timosit
Respon fase akut	Stimulasi sintesis protein fase akut
Hematopoetik	Pertumbuhan sel stem, induksi GM-CSF
Sistem syaraf	Induksi demam, pelepasan kortikotropin

Dikutip dari Gallin JI et al., 1999, *Inflammation Basic Principal and Clinical Correlates*, P.476.

Untuk mencapai ekspresi respon fase akut yang lengkap, diperlukan keberadaan IL-6, glukokortikoid, IL-1 β dan TNF- α . Interaksi antara IL-1 β , TNF- α dan IL-6 terjadi dalam 2 tahapan, yaitu (1) mula-mula IL-1 β dan TNF- α mempromosikan produksi IL-6, (2) selanjutnya ketiga sitokin tersebut bekerja sama merangsang reaktan fase akut. IL-6 dapat menekan sintesis TNF- α yang dirangsang LPS dalam kultur *cell line* (U937) (sel mononuklir manusia). Apabila dipertimbangkan ketiganya, tampaknya IL-6 memprakarsai fungsi *counter*

regulation yang mengatur keseimbangan antara jumlah dan aktivitas TNF- α dengan mediator inflamasi yang lain.

Perubahan pada sistem hemopoetik seperti, anemia, trombositosis, granulosis merupakan perubahan hematologik yang secara klasik dihubungkan dengan respon fase akut. Produksi sitokin oleh PMN, makrofag dan fibroblas yang aktif dalam sumsum tulang memegang peran utama dalam genesis dari *postinjury inflammation* dan *tissue injury*. Proliferasi progenitor PMN di dalam sumsum tulang menyebabkan terjadinya keadaan hiperinflamasi yang persisten. IL-6 bersama dengan faktor-faktor pertumbuhan hemopoetik termasuk faktor sel stem, eritropoetin, IL-1 β , dan IL-3, akan memicu ekspansi sel-sel berinti dan sel-sel progenitor klonogenik CD34'.

IL-6 diproduksi oleh berbagai sel dalam tubuh di antaranya adalah sel endotel, eosinofil, epitel, fibroblas, sel glia dan sebagainya. Konsentrasi di dalam serum meningkat pada respon fase akut dan seringkali digunakan sebagai petanda pada syok septik. Pada konsentrasi yang tinggi, IL-6 dapat mengakibatkan disfungsi organ atau *fuctio laesi*. Terhadap hepatosit, IL-6 dapat menyebabkan hepatosit mensintesis berbagai protein plasma di antaranya adalah CRP (*C reactive proteine*). IL-6 yang diproduksi di dalam sistem saraf merupakan respon dari trauma, infeksi dan penyakit otoimun. IL-6 yang di suntikkan intraserebral akan mengaktifkan sumbu

hypothalamic-pituitary-adrenal dan menginduksi terjadinya demam melalui mekanisme *prostaglandin E2-dependent*. Penyuntikan intravena IL-6 akan menginduksi pelepasan kortikotropin dan akan meningkatkan sintesis glukokortikoid pada kelenjar adrenal. Glukokortikoid dapat menekan sintesis sitokin proinflamasi IL-1 β dan TNF- α , serta meningkatkan regulasi IL-6R dan gp130 pada hepatosit. Hal ini berarti meningkatkan respon hepatic terhadap IL-6 terutama dalam mensintesis protein fase akut. Aktivitas IL-6 pada sistem syaraf dan imun mengkoordinasi 2 sistem. Dalam hal ini IL-6 mengaktifkan respon inflamasi sentral dan perifer, mencegah respon umpan-balik negatif yang dianggap sebagai anti inflamasi atau *counter regulation*.

2.6.2.3.4 IFN- γ (Interferon- γ)

Interferon (IFN) terbagi menjadi tipe I dan tipe II. IFN tipe I dibagi lagi menjadi IFN- α dengan berat molekul 18 KD yang diproduksi oleh fagosit mononuklir, disebut interferon leukosit, dan IFN- β dengan berat molekul 20 KD yang diproduksi oleh fibroblast disebut interferon fibroblas. IFN tipe II adalah IFN- γ dengan berat molekul 50 KD merupakan ikatan nonkovalen homodimer yang labil. Hanya dalam bentuk homodimer IFN- γ dapat berikatan dengan reseptor di permukaan sel untuk menginduksi respon biologik. IFN- γ memiliki kemampuan mengaktifkan makrofag dengan

menginduksi kemampuan makrofag untuk membunuh bakteri intrasel, parasit maupun sel neoplastik secara non spesifik.

Sumber utama IFN- γ adalah sel Th1, namun juga dihasilkan oleh sel T dan sel *natural killer* (NK).

Aktivitas biologik IFN- γ di antaranya berfungsi meningkatkan aktivitas makrofag, menghambat replikasi virus, dan meningkatkan ekspresi molekul MHC kelas II dari berbagai jenis sel. Di samping itu IFN- γ menghambat proliferasi sel Th2, menginduksi sel B untuk memproduksi IgG2a dan menghambat IL-4 agar sel B tidak memproduksi IgE dan IgG1. Aktivitas terhadap sel Th2 dan sel B ini sering disebut sebagai *cross regulation*. Sedang aktivitas IFN- γ terhadap sel inflamasi sebagai perantara beberapa efek penting dalam hipersensitivitas tipe lambat. Pada respon inflamasi IFN- γ berperan pada akhir inflamasi akut menuju ke inflamasi kronik dengan menarik dan mengaktifkan makrofag.

2.6.2.2 Sistem komplemen

Sistem komplemen merupakan salah satu mediator utama inflamasi dan berperan penting dalam respon imun tubuh. Komponen sistem komplemen terdapat di dalam sirkulasi dalam bentuk tidak aktif. Apabila sistem komplemen ini diaktifkan akan menunjukkan reaksi yang berurutan yang dikenal sebagai "*cascading fashion*". Terdapat tiga jalur paralel dari aktivitas komplemen yaitu jalur klasik, jalur alternatif dan jalur lektin.

Komponen jalur klasik terdiri atas komponen C1 yang disusun oleh 3 macam protein yang berbeda yaitu C1q, C1r, C1s. Komponen jalur alternatif diberi nama P (properdin), faktor B dan faktor D. Pengaktifan dari ke dua jalur tersebut dipicu oleh substansi yang berbeda. Pengaktifan ini menghasilkan terminal yang sama yaitu berupa pembentukan MAC (*membrane attack complex*). Pengaktifan jalur klasik dipicu oleh terjadinya kompleks antigen-antibodi dan target yang dibungkus antibodi. Sedangkan jalur alternatif tidak memerlukan keberadaan antibodi. Jalur alternatif memerlukan endotoksin dan polisakarida bakteri. Kedua jalur tersebut memerlukan pemecahan dari komponen C3.

Pengaktifan jalur klasik dimulai apabila komponen pertama komplemen C1 yang disusun oleh 3 subkomponen yaitu C1q, C1r dan C1s berikatan dengan kompleks imun yang terdiri atas antibodi kelas IgG atau IgM. Urutan reaksi dimulai dari C1q berikatan dengan Fc antibody; pada proses ini terjadi perubahan konfigurasi kompleks C1 yang selanjutnya akan mengaktifkan subunit C1s menjadi enzim yang aktif dengan aktivitas C1-esterase. Imunglobulin manusia kelas IgM dan subkelas IgG1, IgG2 dan IgG3 mampu mengaktifkan jalur klasik, sebaliknya subkelas IgG4, dan kelas IgA dan IgD dan IgE tidak mampu mengaktifkan jalur klasik. Jalur klasik juga dapat diaktifkan oleh berbagai macam bahan non-immunologik seperti CRP (*C-reactive proteine*). CRP merupakan reaktan fase akut respon inflamasi yang mampu berikatan dengan "C-karbohidrat" dari mikroorganisme, yang berikatan dengan C1q. Substansi lain yang di dapat secara langsung

mengaktifkan jalur klasik adalah virus RNA tertentu, kristal asam urat dan organel membran intraseluler.

C4 dan C2 adalah substrat natural untuk mengaktifkan C1, C1 yang aktif akan menghidrolisa C4 dan C2 akan membentuk C4b2a yang merupakan C3-convertase untuk jalur klasik. Fragmen polipeptida C4 yaitu C4a merupakan anafilatoksin lemah. Sedangkan fragmen yang dilepas C2, yaitu C2b memiliki aktivitas menyerupai kinin yang dapat meningkatkan permeabilitas pembuluh darah.

Di antara seluruh proses kaskade pengaktifan komplemen, pemecahan komponen C3 merupakan efek biologis yang paling krusial. C4b2a dari jalur klasik dan C3-convertase dari jalur alternatif memecah C3 menjadi C3b dan C3a. C3b akan bertindak sebagai *binding-proteine* bagi C5 dan akan memecah C5 menjadi C5a dan C5b. C5b tanpa melalui proses enzimatik, bersama-sama komponen lain menyusun MAC (*membrane activating factor*). Apabila MAC diinsersikan ke dalam membran sel akan membentuk lubang pada membran yang mengakibatkan lisis sel.

C3b berikatan dengan kompleks antigen-antibodi, dan bertindak sebagai reseptor bagi sel imunokompeten seperti limfosit B, eritrosit, sel-sel fagosit (makrofag, netrofil, dan monosit). Melalui C3b sel-sel tersebut dapat mengikat kompleks antigen-antibodi. Dengan demikian C3b merupakan sistem pertahanan imunologik penting bagi proses fagositosis terhadap kompleks imun.

Fragmen C3a dan C5a memiliki aktivitas anafilaktosin dan khusus untuk C5a merupakan khemotraktan utama bagi sel-sel fagosit.

Jalur alternatif dapat diaktifkan oleh kompleks imun yang mengandung IgA, kompleks polisakarida pada mikroba patogen, atau oleh virus tertentu yang tidak dapat membentuk interaksi antigen-antibodi. Oleh karena pengaktifan jalur alternatif langsung melalui interaksi dengan mikroba patogen, maka aktivitas jalur alternatif merupakan mekanisme pertahanan terhadap mikroba sebelum terbentuknya antibodi spesifik. Sama seperti pada jalur klasik, pembentukan C3b merupakan faktor krusial dari proses aktivitas jalur alternatif.

Langkah awal aktivitas jalur alternatif melibatkan interaksi C3 dengan H₂O membentuk molekul C3H₂O dan selanjutnya akan mengikat faktor B. Ikatan molekul tersebut dengan faktor D menghasilkan kompleks C3H₂OBB yang merupakan enzim aktif C3-*cleaving* yang menghasilkan C3b. Proses ini merealisasikan terjadinya sistem *positif-feedback* yang dikenal sebagai siklus "*amplification-loop*". Siklus ini merupakan proses kunci dari pengaktifan jalur alternatif.

Efisiensi jalur alternatif akan lebih meningkat apabila C3b terikat dengan permukaan tertentu, seperti polisakarida dinding bakteri, lipopolisakarida endotoksin, agregat imunoglobulin dan sel-sel tertentu lainnya. C3b yang terikat tersebut akan terhindar (terproteksi) dari kontrol protein I dan H. Dengan demikian amplifikasi C3 terus berlangsung. Jika proses proteksi tersebut tidak berlangsung, maka C3b akan cepat dikontrol oleh faktor I dan H. Selanjutnya C3bBb

dengan penambahan C3b akan memecah C5 membentuk kompleks C5 C9 yang dikenal dengan MAC.

2.6.3 Inflamasi Akut

Respon fase akut (*acute phase respons*) dikenal sebagai *acute phase reaction* (APR) yang merupakan suatu reaksi yang kompleks, non spesifik dan terlaksana secara cepat terhadap berbagai jejas jaringan. Reaksi yang terjadi merupakan reaksi normal dari faal tubuh. Reaksi dapat bersifat lokal maupun sistemik. Reaksi ini berfungsi untuk mengontrol kerusakan jaringan, membersihkan debris dan memperbaiki kerusakan yang terjadi. Bersamaan dengan terjadinya APR, hati segera mensintesis berbagai protein. Protein yang terjadi bersifat mempercepat (*up-regulated*) dinamakan reaktan fase akut positif (*positive acute phase reactants*), dan protein yang bersifat menghambat (*negative acute phase reactants*). (Sigal, 1994; Kuby, 1997).

Protein APR positif dibagi menjadi 3 kelompok diantaranya adalah, kelompok (1) *ceruloplasmin*, C3, C4, B, C1-esterase inhibitor, pada tikus: CRP (*C-reactive proteine*), prekalkrein, kininogen; kelompok (2) α_1 -*acid glycoproteine* (AGP), haptoglobin, fibrinogen, α_1 -protease inhibitor, α_1 -*chymotripsin inhibitor*, pada mencit: SAP; kelompok (3) CRP, SAA (*serum amyloid A*), pada tikus: α_2 -makroglobulin. Sedangkan protein APR negatif diantaranya albumin, transferin, transthyretin.

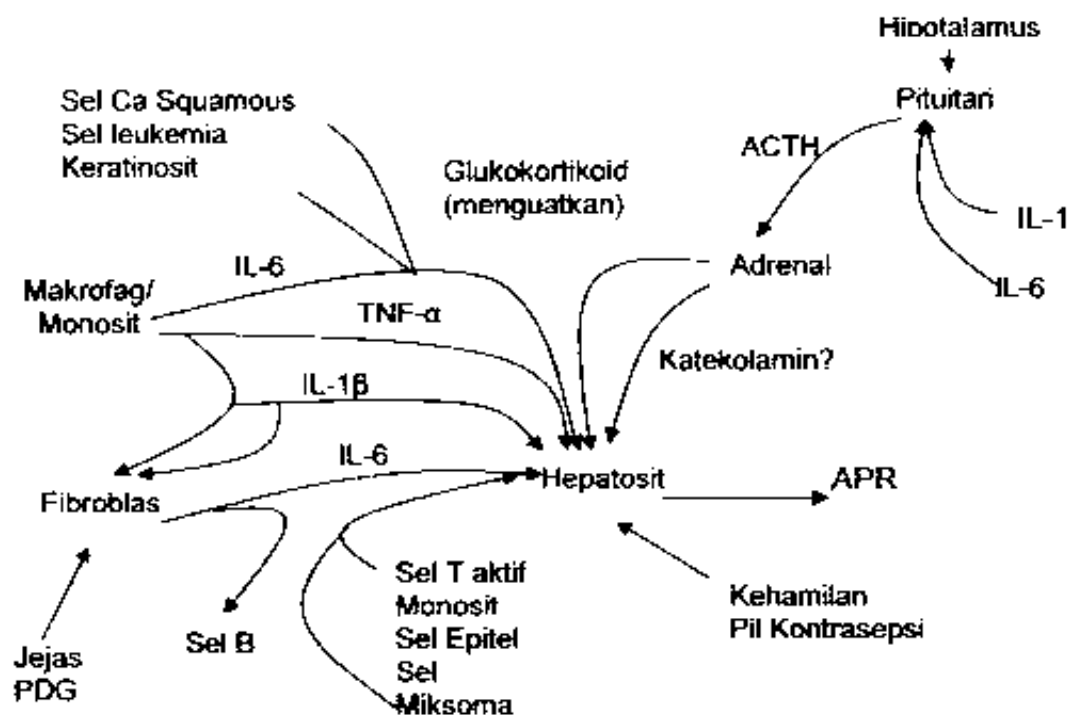
Di antara protein yang disekresi, terjadi peningkatan sedang, dari *ceruloplasmin* dan komponen komplemen C3, C4. Peningkatan mencolok terjadi pada CRP dan SAA yang dapat meningkat sampai lebih dari seratus kali lipat setelah serangan inflamasi, dan mencapai puncaknya setelah 48 jam

kemudian. Peningkatan yang cepat protein ini dikarenakan tidak mengalami glikosilasi.

CRP tergolong APR positif yang berfungsi memodulasi respon imun, membersihkan material asing, penggumpalan darah dan fibrinolisin. C3 juga tergolong APR positif yang berfungsi memodulasi respon imun dan membersihkan material asing. Fungsi protein tersebut didasarkan pada uji *in vitro*, tidak menjamin peran fisiologik *in vivo* akan memberikan indikasi yang sama (Kuhy, 1997; Suprpto, 2001).

CRP dapat menggambarkan aktivitas protein APR keseluruhan, karena CRP memiliki berbagai macam aktivitas terutama *in vitro*. CRP dapat mengontrol infeksi sebelum sistem imun bekerja. Di samping dapat membantu sistem imun dalam pembersihan debris dan dapat memperbaiki kerusakan jaringan.

Pada fase awal inflamasi, makrofag jaringan dan monosit dalam sirkulasi memproduksi berbagai macam monokin yang dapat menginduksi APR. Monokin yang diproduksi di antaranya IL-1 β , TNF- α , IL-6 (HSF = *hepatocyte stimulating factors*) = *B-cell differentiating factor*, BSF = *B-cell stimulatory factor*, HPGF = *hibrydoma-plasmacytoma growth factor* dan β_2 -interferon. Penelitian laboratorium menggunakan kultur sel hepatosit tikus, kultur organ hati atau kultur sel hepatoma *cell line*, dapat menghasilkan protein APR *in vitro*. Apabila kultur tersebut dirangsang dengan supernatan kultur makrofag tikus yang mengandung IL-1 β , IL-6 dan TNF- α , dapat menyebabkan perubahan tipe protein APR tersebut.



Gambar.2.6 Mekanisme aktif dalam kontrol APR., Dimodifikasi dari Sigal LH, 1994., *Immunology and Inflammation, Basic Mechanism and Clinical Consequences, International Edition, McGraw-Hill, Singapore., P: 298*

Pengaruh hormon terhadap APR seperti hormon tiroksin, epinefrin, estrogen, testosteron; hormon peptida seperti glukagon, insulin dan hormon pertumbuhan, dapat menghasilkan spektrum protein APR yang berbeda. Glukokortikoid dapat menurunkan inflamasi, yang berarti menekan APR.

2.6.4 Inflamasi Kronik

Menyusul respon akut terjadi *influx* monosit, eosinofil dan limfosit. Netrofil tidak dikerahkan lagi dan degenerasi. Selanjutnya dikerahkan sel-sel mononuklir. Pada stadium ini dikerahkan monosit, makrofag, limfosit dan sel plasma yang memberikan gambaran patologik dari inflamasi kronik. Pengaktifan makrofag terutama di stimuli oleh IFN- γ . Dua sitokin yang memegang peranan penting pada pengembangan inflamasi kronik adalah IFN- γ dan TNF- α . IFN- γ dibedakan dengan yang lain karena memiliki sifat

pleiotropik dan sumbangan besar pada respon inflamasi. Salah satu efek yang kuat adalah kemampuan mengaktifkan makrofag (Kuby, 1997).

Peran utama inflamasi kronik dilakukan oleh monosit dan makrofag yang berfungsi: (1) memakan dan mencerna mikroba, debris seluler dan netrofil yang berdegenerasi, (2) memodulasi respon imun dan fungsi sel T melalui presentasi antigen dan sekresi sitokin. Selanjutnya monosit-makrofag berfungsi dalam penyembuhan luka dan memperbaiki parenkim dan fungsi inflamasi melalui sekresi sitokin.

Dalam inflamasi kronik, fagosit-makrofag memakan debris seluler dan bahan-bahan yang belum disingkirkan oleh netrofil. Tergantung dari kerusakan jaringan yang terjadi, hasil akhir dapat berupa struktur jaringan yang normal kembali atau fibrosis dengan struktur dan fungsi yang berubah. Bila patogen menetap di dalam tubuh, makrofag akan mengubah respon yang berupa reaksi hipersensitivitas lambat yang melibatkan limfosit perah. Jadi inflamasi kronik dapat dianggap sebagai titik membaliknya respon inflamasi ke arah respon monosit-makrofag (Sigal L. H, 1994). Salah satu gambaran inflamasi kronik adalah inflamasi granulomatus. Gambaran morfologik dari respon tersebut berupa pembentukan granuloma (= agregat fagosit mononuklir yang dikelilingi limfosit dan sel plasma). Fagosit terdiri atas monosit yang baru dan sedikit makrofag yang sudah ada di dalam jaringan. Kadang-kadang ditemukan fusi makrofag dan membentuk sel datia. Granuloma ditemukan seperti pada reaksi terhadap gelas, bedak, dan inisiator hipersensitivitas seluler seperti Mikobakteri Tuberkulosis, Mikobakteri Lepra, Histoplasma. Pembentukan granuloma akan mengisolir fokus inflamasi yang menetap.

membatasi penyebaran, dan memungkinkan fagosit mononuklir mempresentasikan antigen ke limfosit yang ada di superfisial.

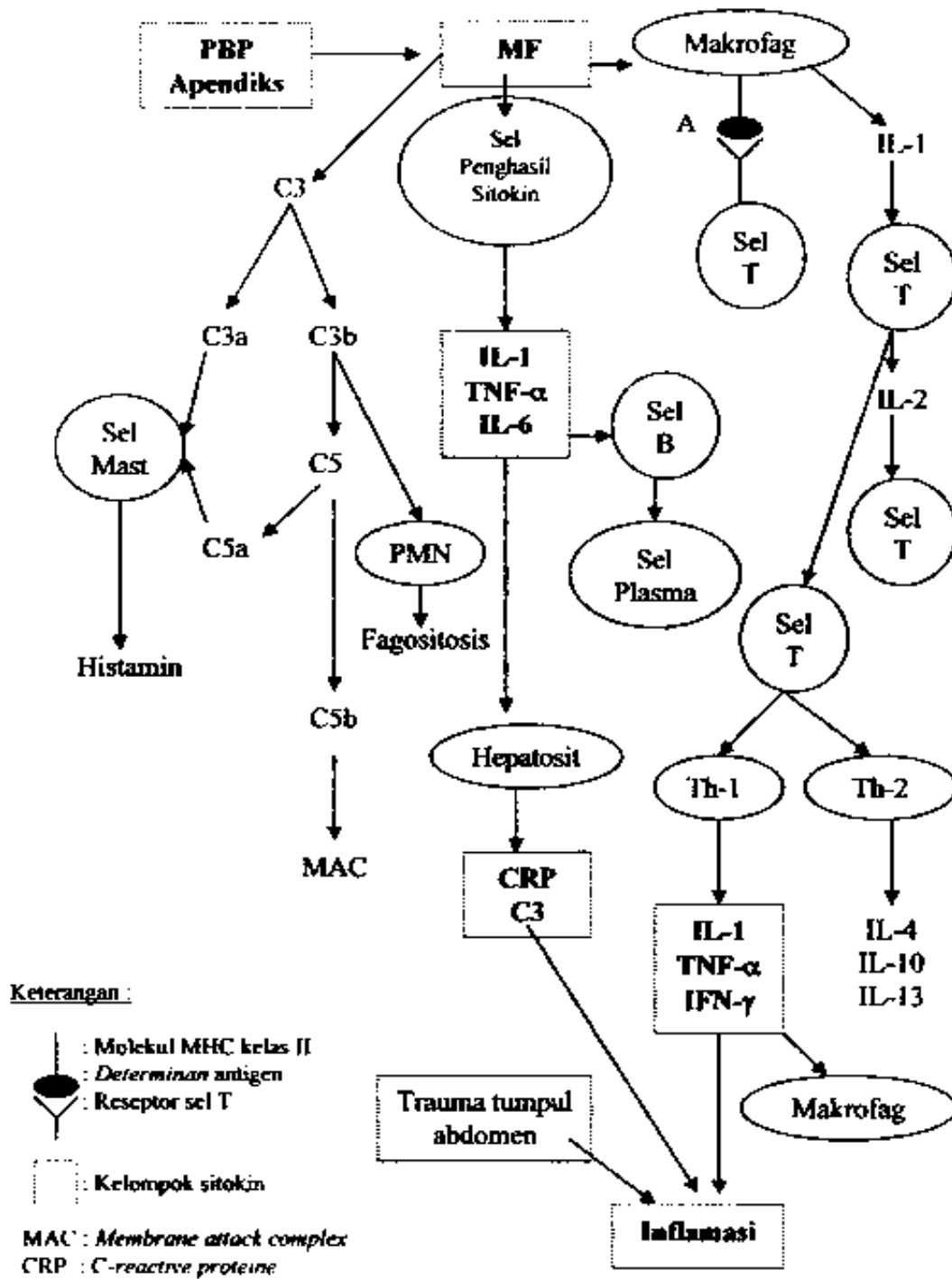
2.7 Resume Tinjauan Pustaka

Bertolak dari tinjauan pustaka di atas dapat disusun konsep bahwa pengisian balik pasif (PBP) pada apendiks mengakibatkan material fekal (MF) dari sekum masuk ke dalam apendiks adalah fenomena patologik, yang dapat menimbulkan reaksi inflamasi. Dalam proses ini dapat terjadi pengendapan material fekal bertahap di dalam lumen apendiks yang dapat menimbulkan sumbatan dari parsial sampai ke total. Fenomena PBP dapat ditandai dengan masuknya Barium ke dalam lumen apendiks yang diperlihatkan dengan teknik radiografi *Barium meal*.

BAB 3

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS

Secara diagramatis, kerangka konseptual penelitian digambarkan sebagai berikut.



Gambar 3.1 Kerangka Konseptual Penelitian

3.1 Kerangka Konseptual

Berdasarkan uraian pada tinjauan pustaka tersebut di atas, maka kerangka konseptual dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. PBP akan menyebabkan aliran MF ke dalam lumen apendiks. MF di dalam lumen apendiks merupakan jejas yang menjadi stimuli. Sistem komplemen menjadi aktif baik melalui jalur klasik maupun jalur alternatif dan hasil antaranya adalah C3. Aktivitas utama sistem komplemen adalah hidrolisa C3 menjadi C3a dan C3b. C3a akan bekerja bersama-sama dengan C5a hasil pemecahan C5, memicu degranulasi sel mast yang akan menghasilkan histamine. Histamin bekerja meningkatkan permeabilitas pembuluh darah untuk memudahkan migrasi leukosit dari dalam pembuluh darah ke luar ke jaringan. C3a dan C5a sebagai kemotraktan akan meningkatkan reaksi inflamasi dengan menarik lebih banyak sel-sel inflamasi ke tempat jejas. Sebagian C3b akan bergabung dengan unsur komplemen yang lain menjadi enzim konvertase untuk memecah C-5 menjadi C5a dan C5b, dan sebagian lain sebagai opsonin terhadap netrofil untuk proses fagositosis. C5b hasil pemecahan C5 akan bergabung dengan unsur komplemen lain menjadi enzim yang dapat melakukan *membrane attack complex* (MAC).
2. MF di dalam lumen apendiks juga merangsang sel inflamasi untuk mensekresi sitokin inflamasi TNF- α , IL-1 β , dan IL-6, yang akan bekerja terhadap hepatosit. Hepatosit dengan bantuan TNF- α , IL-1 β , dan IL-6, akan memproduksi protein fase akut di antaranya adalah *C-reactive proteinc* (CRP), *serum amyloid A* (SAA), fibrinogen, *mannose-binding proteinc*, dan komponen komplemen. IL-1 β akan bekerja sebagai ko-

mitogen limfosit T, $\text{TNF-}\alpha$ akan meningkatkan respon Th-1 , dan IL-6 sebagai faktor pertumbuhan dan pematangan sel B dan diferensiasi sel B menjadi sel plasma.

3. Apabila stimuli MF menetap maka akan terjadi peningkatan aktivitas makrofag dengan mempresentasikan determinan antigen yang telah difagosit, melalui molekul MHC kelas II, dan dikenali oleh reseptor limfosit T helper. Dalam proses ini terjadi ikatan tripartid antara molekul MHC kelas II, determinan antigen, dan reseptor sel T, dan terjadi pengaktifan limfosit T *helper*. Makrofag aktif akan mensekresi berbagai sitokin di antaranya $\text{IL-1}\beta$ yang akan mengaktifkan limfosit T. Limfosit T aktif akan mengeluarkan sitokin IL-2 sebagai otokrin yang akan memicu proliferasi dan diferensiasi Sel T. Pada keadaan ini sel T *helper* akan aktif dan membentuk kelompok sel T-*helper*1 (Th-1) dan sel T-*helper*2 (Th-2). Th-1 akan mensekresi $\text{IL-1}\beta$, $\text{TNF-}\alpha$, dan $\text{IFN-}\gamma$. Peristiwa ini akan memicu proses inflamasi selanjutnya. $\text{INF-}\gamma$ akan merangsang makrofag tidak aktif menjadi aktif yang selanjutnya mengarah ke proses inflamasi kronik.
4. Inflamasi sendiri dapat terjadi langsung dari jejas trauma tumpul abdomen.

4.2 Hipotesis

Berdasarkan pemikiran pada kerangka konseptual penelitian tersebut maka hipotesis yang diajukan adalah:

1. Terdapat perbedaan kadar sitokin inflamasi antara kelompok yang ada PBP dan kelompok yang tidak ada PBP pada apendiks.
2. Terdapat perbedaan kadar sitokin inflamasi antara kelompok yang ada MF dan kelompok yang tidak ada MF pada apendiks
3. Terdapat hubungan antara PBP pada apendiks dengan MF di dalam lumen apendiks.
4. Terdapat hubungan antara MF di dalam lumen apendiks dengan inflamasi.
5. Terdapat hubungan antara PBP pada apendiks dengan inflamasi.

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional, jenis kasus kelola. Penelitian bertujuan untuk menganalisis kadar sitokin inflamasi IL-1 β , TNF- α , IL-6, INF- γ , komplemen C3, protein fase akut *C-reactive proteins*, di darah tepi, dan pengisian balik pasif pada apendiks. Kelompok kasus adalah penderita dengan diagnosis apendiksitis yang dirawat di Rumah Sakit Umum Daerah Dokter Muwardi Surakarta sedang kelompok kelola adalah bukan apendiksitis. Kelompok kasus dan kelompok kelola diambil berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi masing-masing.

4.2 Populasi

Populasi target adalah penderita apendiksitis. Populasi terjangkau adalah penderita apendiksitis yang datang ke Rumah Sakit Umum Daerah Dokter Muwardi Surakarta sesuai dengan waktu penelitian. Penderita didiagnosis apendiksitis berdasarkan criteria klinis terutama nyeri Mc Burney.

4.3 Sampel

Sampel dalam kelompok ini adalah kelompok kasus dari populasi penderita dengan diagnosis apendiksitis dan kelompok kelola dari populasi penderita bukan apendiksitis.

4.3.1 Kelompok Kasus

Kelompok kasus pada penelitian ini adalah penderita apendiksitis yang datang ke Rumah Sakit Umum Dokter Muwardi Surakarta.

Kriteria eksklusi kelompok kasus ini adalah penderita dengan diagnosis apendiksitis yang disertai penyakit lain diantaranya dengan tumor abdomen, trauma abdomen, batu saluran kemih, radang adnexa, demam, peritonitis, sepsis, dan penderita apendiksitis yang memerlukan tindakan operasi segera.

4.3.2 Kelompok Kelola

Kelompok kelola pada penelitian ini adalah penderita bukan apendiksitis yang menjalani operasi abdomen dan setuju dipotong apendiksnya, dan di ambil dengan cara *matching*.

4.3.3 Besar Sampel

Untuk menentukan prakiraan besar sampel pada rancangan penelitian kasus kelola berpasangan, dengan dasar insiden radang apendiks di Indonesia tidak jelas, pada penelitian ini digunakan *Odds Ratio* (Madiyono B, dkk, 1995; Budiman Chandra, 1996).

Pada bentuk ini digunakan rumus:

$$n = \left\{ \frac{z_{\alpha/2} + z_{\beta} \sqrt{PQ}}{(P-1/2)} \right\}^2 \quad \text{dan} \quad P = \frac{R}{1 + R}$$

di mana,

n: Prakiraan besar sample.

P: Prakiraan proposi efek pada kelola.

α : Tingkat kemaknaan yang dipilih (umumnya digunakan 0,05).

β : $1-\beta$ adalah "power of test"(umumnya digunakan 0,10).

Berdasarkan rumus di atas, prakiraan besar sampel minimal pada studi kasus kelola yang berpasangan hanya bergantung pada besar

proporsi kontrol, bila diketahui $\alpha = 0,05$; $\beta = 0,10$ dan asumsi OR = 2 (Asumsi OR=2 periksa lampiran),

Maka:

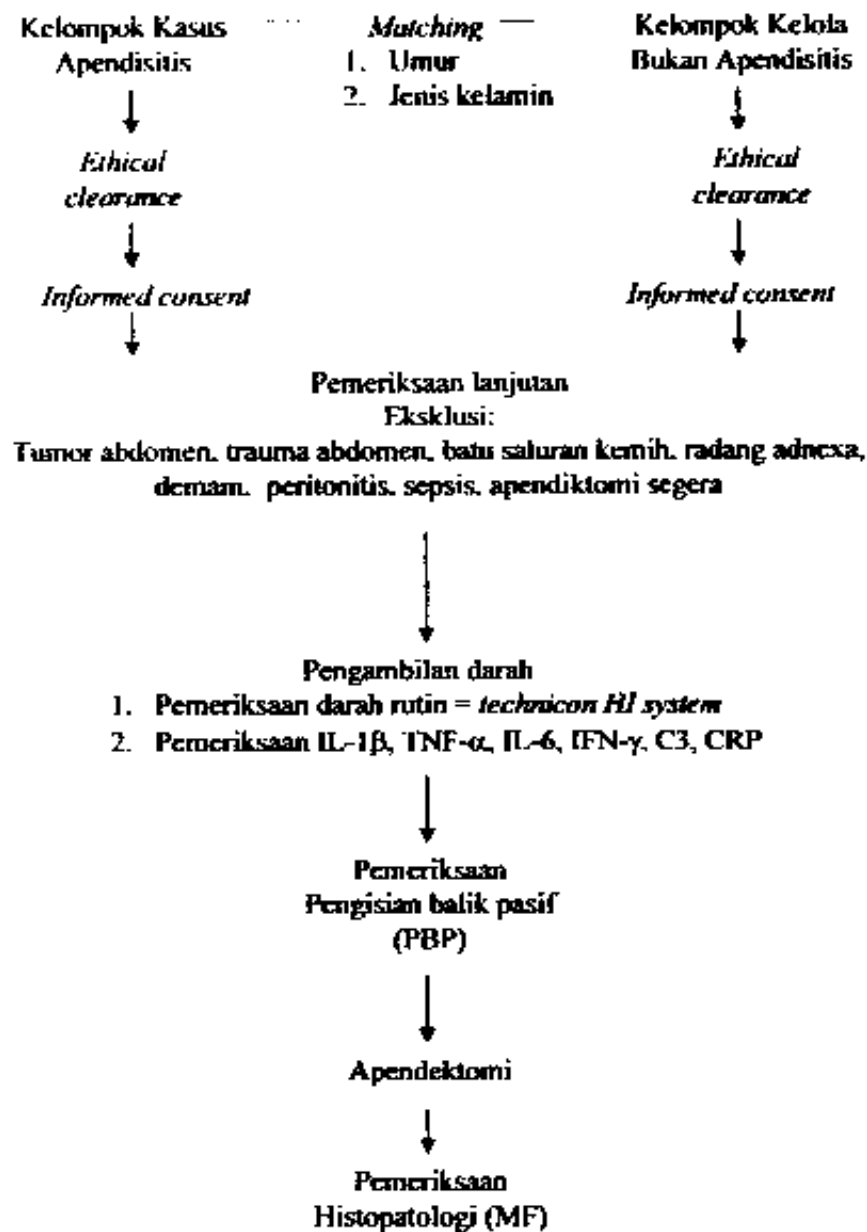
$$n = \left[\frac{1,960/2 + 1,282\sqrt{2/3 \times 1/3}}{2/3 - 1/2} \right]^2 = 9$$

4.3.4 Cara Pengambilan Sampel

Sebelum melakukan penelitian, peneliti terlebih dahulu mohon izin kepada pimpinan Rumah Sakit Umum Daerah Dokter Muwardi Surakarta (foto *copy*) periksa lampiran 1). Setelah memperoleh izin untuk melakukan penelitian di Rumah Sakit Umum Daerah Dokter Muwardi Surakarta, Selanjutnya dilakukan langkah-langkah sebagai berikut:

1. Peneliti memberikan penjelasan kepada penderita baik terhadap kelompok kasus atau kelompok kelola, dan keluarganya tentang maksud dan tujuan penelitian ini. Pada saat itu sekaligus memohon persetujuan (*informed consent*) kepada penderita atau keluarganya untuk berpartisipasi di dalam penelitian ini (contoh lembar persetujuan periksa lampiran 3).
2. Peneliti mohon penilaian kepada Panitia Kelaikan Etik Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret dan Rumah Sakit Umum Daerah Dokter Muwardi Surakarta, setelah mendapatkan keterangan laik etik kemudian dilakukan pengambilan sampel penelitian (foto *copy* periksa lampiran 2).

4.4 Alur Tata Laksana Penelitian



Gambar 4.1 : Bagan alur tata laksana penelitian

4.5 Variabel Penelitian

Variabel penelitian ini adalah:

- 4.5.1 Untuk hipotesis (1) "Terdapat perbedaan kadar sitokin inflamasi antara kelompok yang ada PBP pada apendiks dengan kelompok tidak ada PBP pada apendiks", variabelnya adalah: PBP dan IL-1 β , TNF- α , IL-6, IFN- γ .
- 4.5.2 Untuk hipotesis (2) "Terdapat perbedaan kadar sitokin inflamasi antara kelompok yang ada MF pada apendiks dengan kelompok tidak ada MF pada apendiks", variabelnya adalah: MF dan IL-1 β , TNF- α , IL-6, IFN- γ .
- 4.5.3 Untuk hipotesis (3) "Terdapat hubungan antara PBP pada apendiks dengan MF di dalam lumen apendiks", variabelnya adalah: PBP dan MF.
- 4.5.4 Untuk hipotesis (4) "Terdapat hubungan antara MF di dalam lumen apendiks dengan inflamasi pada apendiks", variabelnya adalah: MF dan IL-1 β , TNF- α , IL-6, IFN- γ .
- 4.5.5 Untuk hipotesis (5) "Terdapat hubungan antara PBP pada apendiks dengan inflamasi pada apendiks, variabelnya adalah: PBP dan IL-1 β , TNF- α , IL-6, IFN- γ .

4.6 Definisi Operasional Variabel

PBP adalah fenomena aliran masuknya isi sekum ke dalam lumen apendiks yang nilainya ditetapkan dengan skala nominal, ada PBP dan tidak ada PBP, melalui teknik Barium meal, dibaca dari gambar radiografi 6 jam setelah minum larutan Barium. Jika pada 6 jam larutan Barium belum sampai sekum dibuat gambar radiografi pada 12 jam.

MF adalah material fekal di dalam lumen potongan apendiks yang nilainya ditetapkan dengan skala nominal ada MF dan tidak ada MF melalui pemeriksaan histopatologi mikroskopik.

IL-1 β adalah sitokin *proinflammatory* yang diambil dari darah tepi pada pagi hari, yang kadarnya ditetapkan dengan skala rasio dengan satuan pg/mL melalui teknik Elisa.

TNF- α adalah sitokin *proinflammatory* yang diambil dari darah tepi pada pagi hari, kadarnya ditetapkan dengan skala rasio dengan satuan pg/mL melalui teknik Elisa.

IL-6 adalah sitokin *proinflammatory* dan *anti-inflammatory* yang diambil dari darah tepi pada pagi hari, yang kadarnya ditetapkan dengan skala rasio dengan satuan pg/mL melalui teknik Elisa.

IFN- γ adalah sitokin *immunomodulatory* yang diambil dari darah tepi pada pagi hari, yang kadarnya ditetapkan dengan skala rasio dengan satuan pg/mL melalui teknik Elisa.

C3 adalah protein plasma yang bekerja melalui kaskade komplemen diambil dari darah tepi pada pagi hari, yang kadarnya ditetapkan dengan skala rasio dengan satuan mg/dL melalui teknik *Immunoturbidimetric assay*.

CRP adalah protein fase akut yang diambil dari darah tepi pada pagi hari, yang kadarnya ditetapkan dengan skala rasio dengan satuan mg/L melalui teknik *Fluorescence polarization immunoassay*.

Pemeriksaan Histopatologi adalah pemeriksaan mikroskopis potongan apendiks yang hasilnya ditetapkan dengan skala katagorial sebagai : (1) radang akut, yang ditandai dengan eksudat pada lumen apendiks, edema dan hiperemia pada semua lapisan apendiks terutama mukosa, dan sebaran sel

inflamasi akut pada semua lapisan dinding apendiks dari mukosa sampai serosa. Robin menekankan bahwa terdapat infiltrasi sel polimorfonuklir (PMN) pada lapisan muskularis (Robin, 1999), (2) radang kronik, yang ditandai dengan fibrosis pada dinding apendiks terutama mukosa, sebaran sel inflamasi kronik, lumen berisi material fekal, dan hiperplasi jaringan limfoid dinding apendiks (Robin, 1999), dan (3) normal.

4.7 Bahan dan Cara Kerja

Bahan dalam penelitian ini adalah:

1. Larutan Barium Sulfat, sebagai penanda proses PBP pada apendiks, yang dikerjakan pada kelompok kasus maupun kelompok kelola.
2. Darah tepi, diambil dari vena mediana kubiti kelompok kasus maupun kelompok kelola. Spesimen darah ini kemudian dijadikan serum dan atau plasma untuk pemeriksaan selanjutnya.
3. Potongan apendiks yang diambil dari kelompok kasus maupun kelompok kelola untuk pemeriksaan histopatologi.

4.7.1 Pembuatan Larutan Barium Sulfat dan PBP

Larutan Barium Sulfat dibuat dengan mencampur Bubuk Barium Sulfat dengan air dengan perbandingan 1 bagian (25 gram) Bubuk Barium Sulfat dan 4 bagian (100 mL) air, dimasukkan dalam gelas minuman, diaduk rata sehingga merupakan larutan yang siap untuk diminum. Sebagai penanda proses PBP pada apendiks.

4.7.2 Pengambilan Darah Tepi

Lengan subyek dalam posisi lurus, tidak dibengkokkan pada siku. Subyek diminta untuk mengepalkan tangan, *torniquet* dipasang di lengan atas di daerah yang akan diambil darahnya, kemudian dicari vena mediana kubiti.

Kulit pada bagian yang akan diambil darahnya dibersihkan dengan alkohol 70%, pada saat diambil darahnya kulit dalam keadaan kering. Hal ini dimaksudkan untuk mencegah terjadinya hemolisis dan rasa nyeri seperti terbakar. Vena ditusuk dengan lubang jarum menghadap ke atas dengan sudut kemiringan 45 derajat, tabung *venoject* 7 mL, 6 mL, dan 3 mL disambungkan secara bergantian untuk mengambil darah, tabung *venoject* ditekan sehingga tekanan negatif di dalam tabung bekerja dan darah terhisap ke dalam tabung. Setelah tabung dipenuhi darah dengan otomatis, *torniquet* dilepas dan subyek diminta melepaskan kepala tangannya. Jarum dilepas dan segera diberikan kapas alkohol 70% untuk menekan bagian bawah yang ditusuk tadi selama 2 menit, tempat tusukan jarum tersebut kemudian diplester selama 15 menit.

4.7.3 Penanganan Spesimen Darah

1. Spesimen darah 7 mL dalam tabung *venoject* untuk pemeriksaan TNF- α , IL-1 β , IL-6. Darah kemudian dipusingkan pada 3000 rpm selama 5 menit, serum dipisahkan dibagi menjadi tiga bagian masing-masing untuk pemeriksaan TNF- α , IL-1 β , IL-6, dan diperiksa dengan teknik Elisa.
2. Spesimen darah 6 mL dalam tabung *venoject* untuk pemeriksaan CRP, C3, dan IFN- γ .
3. Spesimen darah 3 mL dalam tabung *venoject* yang mengandung EDTA tanpa dipusingkan langsung dikerjakan untuk pemeriksaan darah rutin.

4.7.4 Prinsip Pemeriksaan Darah Rutin dengan *Technicon Hematology System*

Spesimen darah dalam tabung *vacuject* yang mengandung EDTA (tanpa dipusingkan), cukup digoyangkan saja dan segera diperiksa pada alat *Technicom Hematology System* yang bekerja secara otomatis, sebelum melakukan pemeriksaan, *photometer* dikontrol terlebih dahulu.

Pemeriksaan dengan *Technicom Hematology System* (yang selanjutnya disebut dengan TH-1) ini dilakukan dengan *flow cytometry* (sitometer alur). TH-1 ini mempunyai kemampuan untuk memeriksa hitung sel darah lengkap, hitung jenis lekosit, dan mampu memberikan isyarat adanya kelainan bentuk sel darah.

4.7.5 Prinsip Pemeriksaan Dengan teknik Elisa Indirek (*Sandwich*)

1) Pemeriksaan TNF- α dengan Reagen *Quantikine HS kit*.

Setiap *Quantikine HS kit* untuk *Human TNF- α* terdiri atas:

- a. TNF- α *microplate*, terdiri atas 96 sumbuhan *polystyrene microplate* (12X8) yang telah dilapisi dengan *murine monoclonal antibody* terhadap TNF- α .
- b. TNF- α *conjugate*, sebanyak 21 mL *antibody polyclonal* terhadap TNF- α , dikonjugasikan dengan alkali fosfatase dengan bahan pengawet.
- c. TNF- α *standard*, terdiri atas 3 vial (32pg/vial) rekombinan TNF- α , dalam *buffer* protein dasar dengan bahan pengawet *liofilisat*.
- d. *Assay diluent HD1-11*, sebanyak 6 mL *buffer* protein dasar dengan pengawet.
- e. *Calibrator diluent HD5N*, sebanyak 21 mL *buffer* protein dasar dengan pengawet (untuk sampel air kemih).

- f. *Calibrator diluent HD6J*, sebanyak 21 ml. Serum binatang dengan pengawet (untuk sampel serum / plasma).
- g. *Was buffer concentrate*, sebanyak 100 ml. Larutan *buffer surfactant* yang konsentrasinya 5 kali lebih besar dengan bahan pengawet.
- h. *Substrate*, merupakan *liofilisat NADPH* dengan *stabilizer*.
- i. *Substrate diluent*, sebanyak 7 ml. larutan *buffer* dengan *stabilizer*.
- j. *Amplifier*, merupakan *enzym amplifier liofilisat* dengan *stabilizer*.
- k. *Amplifier diluent*, sebanyak 7 ml. larutan *buffer* yang mengandung *INT-violet* dengan *stabilizer*.
- l. *Stop solution*, sebanyak 6 ml. 2N asam sulfat.
- m. *Plate covers*, 8 strip perekat.

Bahan atau alat lain yang dibutuhkan dalam pemeriksaan Elisa ini adalah:

1. *Microplate reader*, alat yang dapat digunakan untuk membaca pada panjang gelombang 490 nano meter dan koreksinya pada panjang gelombang 650 nano meter atau 690 nano meter.
2. Pipet dan *pipete tip*.
3. Air suling.
4. *Multi-channel pipete*, botol penyemprot atau *manfold dispenser*.
5. Labu ukur 500 mL untuk persiapan larutan *buffer* pencuci.
6. Inkubator 2 - 8°C atau lemari es.

Prosedur Kerja:

Persiapkan semua reagen dan standar TNF- α untuk pemeriksaan.

1. Ambil *microplate* yang telah dilapisi dengan *monoclonal antibody* yang spesifik untuk TNF- α pada sumurannya.
2. Tambahkan 50 μ L *assay diluent HDI-11* ke dalam tabung setiap sumuran.

3. Tambahkan 200 μL standar (*TNF- α standard*) atau sampel ke dalam sumuran, TNF- α yang ada akan diikat oleh *antibody* yang melapisi sumuran tadi. Tutup dengan penutup perekat, inkubasi selama 14 – 20 jam pada suhu 2 – 8°C.
4. Cuci 4 kali.
5. Tambahkan 200 μL larutan *conjugate* yang mengandung *polyclonal antibody* berlabel *enzym* spesifik untuk TNF- α ke dalam setiap sumuran, kemudian di tutup dengan penutup perekat, selanjutnya diinkubasi selama 3 jam pada suhu kamar.
6. Cuci kembali 4 kali lagi.
7. Tambahkan 50 μL larutan substrat ke dalam setiap sumuran, tutup dengan penutup perekat baru, kemudian diinkubasi 60 menit dalam suhu kamar. Sumuran ini tidak dicuci.
8. Tambahkan 50 μL larutan *amplifier* ke dalam setiap sumuran, tutup dengan penutup perekat baru, kemudian diinkubasi selama 30 menit dalam suhu kamar. Penambahan larutan *amplifier* ini mengawali perubahan warna.
9. Tambahkan 50 μL *stop solution* (2N asam sulfat) ke dalam setiap sumuran. Penambahan *stop solution* ini tidak berpengaruh terhadap warna dalam sumuran.
10. Kemudian dibaca pada *microplate reader* pada panjang gelombang 490 nano meter (dalam 30 menit), lalu pembacaan dikoreksi pada panjang gelombang 650 nano meter atau 690 nano meter.

2) Pemeriksaan IL-1 β dengan Reagen *Quantikine HS kit*.

Setiap *Quantikine HS kit* untuk *Human IL-1 β* terdiri atas:

- a. *IL-1 β microplate*, tersusun atas 96 sumuran *polystyrene microplate* (12X8) yang telah dilapisi dengan *murine monoclonal antibody* terhadap IL-1 β .
- b. *IL-1 β conjugate*, sebanyak 21 ml. *antibody polyclonal* terhadap IL-1 β , dikonjugasikan dengan alkali fosfatase dengan bahan pengawet.
- c. *IL-1 β standard*, sebanyak 1,25 ng rekombinan *human IL-1 β* dalam buffer protein dasar dengan bahan pengawet *liofilisat*.
- d. *Assay diluent RDIC*, sebanyak 6 ml. *buffer* protein dasar dengan pengawet.
- e. *Calibrator diluent RD6C*, sebanyak 21 ml. serum binatang dengan pengawet.
- f. *Wash buffer concentrate*, sebanyak 21 mL larutan *buffer surfactant* yang konsentrasinya 25 kali lipat, dengan bahan pengawet.
- g. *Color reagent A*, 12,5 mL hydrogen peroksida stabil.
- h. *Color reagent B*, 12,5 mL *chromogen* stabil (*tetramethylbenzidine*).
- i. *Stop solution*, sebanyak 6 mL 2N asam sulfat.
- j. *Plate covers*, 4 strip perkat.

Bahan atau alat lain yang dibutuhkan dalam pemeriksaan Elisa ini adalah:

1. *Microplate reader*, alat yang dapat digunakan membaca pada panjang gelombang 450 nm dan koreksinya pada panjang gelombang 540 nm atau 570 nm.
2. Pipet dan *pipete tip*.
3. Air suling bebas ion.
4. *Multi-channel pipete*, botol penyempit, *manifold dispenser* atau pencuci *microplate* otomatis.
5. Labu ukur 500 ml. untuk persiapan buffer pencuci.

Prosedur kerja:

Persiapkan semua reagen dan standar IL-1 β untuk pemeriksaan.

1. Ambil *microplate* yang telah dilapisi dengan *murine monoclonal antibody* yang spesifik untuk IL-1 β pada sumurannya.
2. Tambahkan 50 μ L *assay diluent RDC* ke dalam setiap sumuran.
3. Tambahkan 200 μ L standar (*IL-1 β standard*) atau sampel ke dalam setiap sumuran, kemudian ditutup dengan penutup perekat. IL-1 β yang ada akan diikat oleh *antibody* yang melapisi sumuran tadi. Selanjutnya diinkubasi selama 2 jam pada suhu kamar.
4. Lakukan pencucian 3 kali.
5. Tambahkan 200 μ L larutan *conjugate* yang mengandung *polyclonal antibody* berlabel *enzym* spesifik untuk IL-1 β ke dalam setiap sumuran, tutup dengan penutup perekat baru, kemudian diinkubasi selama 2 jam pada suhu kamar.
6. Lakukan pencucian kembali sampai 3 kali.
7. Tambahkan 200 μ L larutan *substrate* ke dalam setiap sumuran, tutup dengan penutup perekat baru, kemudian diinkubasi selama 20 menit pada suhu kamar.
8. Tambahkan 50 μ L *stop solution* (2N asam sulfat) ke dalam setiap sumuran. (Apabila perubahan warna tidak merata, goyang dengan hati-hati agar merata).
9. Kemudian dibaca pada *microplate reader* pada panjang gelombang 450 nm dalam 30 menit, dan dikoreksi pada panjang gelombang 540 nm atau 570 nm.

3). Pemeriksaan IL-6 dengan Reagen *Quantikine HS kit*.

Setiap *Quantikine HS kit* untuk *Human IL-6 Immunoassay* terdiri atas:

- a. *IL-6 microplate* tersusun atas 96 sumuran *polystyrene microplate* (12 X 8) yang telah dilapisi dengan *murine monoclonal antibody* terhadap IL-6.
- b. *IL-6 conjugate* sebanyak 21 mL *antibody polyclonal* terhadap IL-6, dikojugasikan dengan alkali fosfatase dengan bahan pengawet.
- c. *IL-6 standard*, sebanyak 50 pg rekombinan *human IL-6* dalam buffer protein dasar dengan bahan pengawet *liofilisat*.
- d. *IL-6 Assay diluent RD1D*, sebanyak 6 mL *buffer* dasar dengan pengawet.
- e. *Calibrator diluent RD6F*, sebanyak 21 mL serum binatang dengan pengawet.
- f. *Wash buffer concentrate*, sebanyak 100 mL larutan *buffer surfactant* yang konsentrasinya 5 kali lipat, dengan bahan pengawet.
- g. *Substrate*, merupakan *liofilisat NADPH* dengan *stabilizer*.
- h. *Substrate diluent*, sebanyak 7 mL larutan *buffer* dengan *stabilizer*.
- i. *Amplifier*, merupakan *enzym amplifier liofilisat* dengan *stabilizer*.
- j. *Amplifier diluent*, sebanyak 7 mL larutan *buffer* yang mengandung INT-violet dengan *stabilizer*.
- k. *Stop solution*, sebanyak 6 mL 2N asam sulfat.
- l. *Plate covers*, 8 strip perekat.

Bahan atau alat lain yang dibutuhkan dalam pemeriksaan Elisa ini adalah:

1. *Microplate reader*, alat yang dapat digunakan untuk membaca pada panjang gelombang 490 nm, dengan koreksi panjang gelombang ganda pada 650 nm dan 690 nm.
2. Pipet dan *pipette tips*.
3. Air suling bebas ion.
4. Pipet *multi-channel*, botol penyemprot, *manifold dispenser* atau pencuci

microplate otomatis.

5. Labu ukur 500 ml. untuk persiapan pencucian.

Prosedur kerja:

Siapkan reagen dan standar seperti pada petunjuk,

1. Tambahkan 50 μ l pelarut uji RDID pada masing-masing sumuran.
2. Tambahkan 200 μ l standar atau sampel pada masing-masing sumuran, inkubasi selama 14 sampai 20 jam.
3. Lakukan pencucian 4 kali.
4. Tambahkan 200 μ l konjugat pada masing-masing sumuran, inkubasi selama 6 jam pada suhu kamar.
5. Lakukan kembali pencucian 4 kali.
6. Tambahkan 50 μ l larutan *substrate* pada masing-masing sumuran, inkubasi selama 60 menit pada suhu kamar.
7. Tambahkan 50 μ l larutan *amplifier* pada masing-masing sumuran, inkubasi selama 30 menit pada suhu kamar.
8. Tambahkan 50 μ l larutan penghenti reaksi (*stop solution*) pada masing-masing sumuran, baca pada panjang gelombang 490 nm dalam waktu 30 menit, dan koreksi pada panjang gelombang 650 nm atau 690 nm.

- 4). Pemeriksaan IFN- γ dengan Reagen *Quantikine HS kit*.

Setiap *Quantikine HS kit* untuk *Human IFN- γ* terdiri atas:

- a. IFN- γ *microplate* terdiri atas 96 sumuran yang telah dilapisi dengan antibodi poliklonal terhadap IFN- γ .

- b. IFN- γ konjugat, 21 mL antibody poliklonal terhadap IFN- γ yang dikonjugasi kan dengan *horseradish peroxidase* dengan pengawet.
- c. IFN- γ standar, 1 vial rekombinan *human* IFN- γ dalam *buffer* protein dasar dengan pengawet liofilisat.
- d. *Assay diluent* RD1-51, 11 mL *buffer* protein dasar dengan pengawet.
- e. *Calibrator diluent* RD6-21, 21 mL *buffer* protein dasar dengan pengawet.
- f. *Wash Buffer Concentrate*, 21 mL larutan *buffered surfactant* dengan dengan konsentrasi 25 kali lipat, dengan pengawet.
- g. *Color Reagent A*, 12,5 mL hydrogen peroksida stabil.
- h. *Color reagent B*, 12,5 mL *chromogen* stabil (*tetramethylbenzidine*).
- i. *Stop solution*, 6 mL asam sulfat 2N.

10. *Plate covers*, 4 strip perekat.

Bahan atau alat lain yang dibutuhkan dalam pemeriksaan Elisa ini adalah:

- 1. *Microplate reader*, alat yang digunakan untuk mengukur *absorbance* pada 490 nm, dengan koreksi panjang gelombang yang dipasang pada 540 nm atau 570 nm.
- 2. Pipet dan *pipette tips*.
- 3. Air suling bebas ion.
- 4. Pipet *multi-channel*, botol penyemprot, *manifold dispenser* atau pencuci *microplate* otomatis.
- 5. Tabung *polypropylene* 12 mm X 75 mm.
- 6. Labu ukur 500 mL.

Prosedur Kerja:

Siapkan seluruh reagen sesuai petunjuk.

1. Tambahkan 100 μ l pelarut uji RD1-51 pada masing-masing sumuran.
2. Tambahkan 100 μ l standar atau sampel pada masing-masing sumuran dalam waktu 15 menit, inkubasi selama 2 jam pada suhu kamar.
3. Lakukan 4 kali pencucian.
4. Tambahkan 200 μ l konjugat pada masing-masing sumuran, inkubasi selama 2 jam pada suhu kamar.
5. Lakukan kembali 4 kali pencucian.
6. Tambahkan 200 μ l larutan *substrate* pada masing-masing sumuran, inkubasi selama 30 menit pada suhu kamar, hindarkan dari paparan cahaya.
7. Tambahkan 50 μ l larutan penghenti reaksi (*stop solution*) pada masing-masing sumuran. Baca pada panjang gelombang 450 nm dalam waktu 30 menit dengan koreksi pada panjang gelombang 540 nm atau 570 nm.

4.7.6 Prinsip Pemeriksaan Serum Komplemen C3

Pemeriksaan serum komplemen C3 dilakukan dengan teknik *Immunoturbidimetric assay*. Sampel direaksikan dengan *buffer* yang mengandung antibodi spesifik untuk C3 manusia (β 1C-globulin, faktor A properdin). Kekeruhan yang terjadi diberi sinar dan sinar akan terserap pada kekeruhan. Sinar yang diteruskan dari kekeruhan ditangkap dengan detektor dan dibaca pada panjang gelombang 340 nm. Hasilnya dapat menggambarkan kadar C3 dalam sampel (Wild, 1994). Kadar C3 baku dihitung menggunakan kurva baku.

Bahan atau alat lain yang dibutuhkan dalam pemeriksaan ini adalah:

1. *Immunoturbidimetric assay* untuk serum komplemen C3, Hitachi 717.
2. *Assay buffer* 4 X 50 ml yang terdiri atas Polyethylene Glycol maksimum 6% (w/v); Tris/HCl. buffer 20 mmol/l, pH 7,4; Sodium Chloride 150 mmol/l.
3. *Antibody Reagent* 2 X 20 ml yang terdiri atas *Anti (human) Complement C3*; Tris HCl. buffer 20 mmol/l, pH 7,4; Sodium Chloride 150mmol/l.
4. Larutan Na Cl 0,9% (w/v) (154 mmol/l).
5. *Specific Protein Calibrator* 3 x 1,0 ml.
6. *Specific Protein Control Low*.
7. *Specific Protein Control Elevated*.

Prosedur Kerja:

1. Analyzer diprogram sesuai dengan *setting instrument*.
2. Siapkan deretan pengenceran sesuai petunjuk pada kalibrator protein spesifik.
3. Tempatkan deretan kalibrasi pada *analyzer* dari kadar terendah sampai tertinggi .
4. Baca kurva serapan baku standar.
5. Selanjutnya sampel yang ditetaskan di dalam sumuran, secara otomatis dengan mesin yang berjalan ditetesi dengan reagen 1, inkubasi, reagen 2, inkubasi, terjadi kekeruhan, dan kekeruhan dibaca pada 340 nm dikonversikan dengan kurva standar, didapatkan kadar C3 sampel.

4.7.7 Prinsip Pemeriksaan Serum CRP

Pemeriksaan serum CRP dilakukan dengan teknik *Fluorescence polarization immunoassay*. Antibodi ditambah *analyte* di dalam sample, kemudian ditambahkan *fluorescent-labelled analyte* polarisasi *fluorescent*. Reaksinya menimbulkan cahaya yang akan ditangkap dan dibaca oleh *analyzer* (Wild, 1994).

Bahan atau alat yang dibutuhkan dalam pemeriksaan ini adalah:

1. Alat Immuline 2000 *High Sensitivity* CRP, L2KCR 114, DPC, USA.
2. CRP *bead pack* (L2CR12), yang terdiri atas 200 biji yang telah dilapisi dengan anti *ligand*, L2KCR2 : 1 pak dan L2KCR6: 2 pak.
3. CRP *reagent wedge* (L2CRA2), 11,5 mL *ligand* yang telah dilabel dengan *monoclonal antibody* anti CRP tikus dan *alkaline phosphatase* yang dikonjugasikan dengan *polyclonal antibody* anti CRP kelinci dalam *buffer*, dengan bahan pengawet, L2KCR2: 1 *wedge*, L2KCR6: 3 *Wedges*.
4. CRP *adjustors* (LCRL, LCRH), 2 botol (rendah dan tinggi), masing-masing 2,0 mL CRP dalam matriks *buffer/protein*, L2KCR2: 1 set, L2KCR6: 2 set.
5. CRP *Sample Diluent* (L2CRZ), untuk mengencerkan sampel pasien, 50 mL CRP konsentrasi yang bebas matriks *buffer/protein*, dengan pengawet.
6. *Chemiluminescent Substrate*.
7. Pencuci *Probe*.
8. *Probe Cleaning kit*.
9. Tabung reaksi (sekali pakai).
10. Tabung *Sample Diluent Test*, 250 biji (16 x 100mm).
11. Penutup *Sample Diluent Test*, 250 biji.

12. *Tri-level CRP Controle Module.*

13. Air suling, tabung pengujian dan kontrol.

Prosedur Kerja:

1. Sampel dan reagen yang dilabel dengan enzim alkalin fosfatase ditambahkan ke dalam unit uji, dengan mesin secara otomatis dan berurutan.
2. Diinkubasi selama 30 menit pada 37 °C dan digoyang setiap 10 detik.
3. Dilakukan pencucian butiran.
4. Tambahkan substrat *Chemiluminescent*.
5. Diinkubasi selama 10 menit.
6. *Luminescent* dibaca.

4.7.8 Penanganan Spesimen Apendiks

Potongan spesimen apendiks dari bagian bedah direndam di dalam formalin 10 %, di bawa ke laboratorium histopatologi.

4.7.9 Prinsip Pemeriksaan Histopatologi Spesimen Apendiks

Masing-masing potongan apendiks akan dibuat sedian paraffin blok, kemudian dipotong, dipulas dengan pengecatan Hematoksilin-eosin, dan dilihat di bawah mikroskop cahaya.

Bahan atau alat lain yang dipergunakan dalam pemeriksaan histopatologi,

1. Mikrotom, tipe *rotary microtom*.
2. Gelas obyek.
3. Gelas penutup.
4. Meja pemanas.
5. *Water bath*.
6. Bak-bak untuk pulasan.

7. Mikroskop cahaya (*binocular dan multiviewing*).
8. *Diamond pencil*
9. Bahan-bahan kimia untuk pulasan hematoksilin-eosin (HE).

Prosedur kerja pemeriksaan histopatologi apendiks dengan pengecatan HE:

1. Spesimen apendiks diambil dari rendaman formalin 10%.
2. Dilakukan dehidrasi dengan acetone.
3. Diteruskan dengan *clearing* dengan premix.
4. Dilakukan *impregnancy*, yang bertujuan untuk mengisi pori-pori jaringan dengan paraffin.
5. Dilakukan *imbedding*, yaitu pembuatan blok paraffin.
6. Dilakukan *cutting* dengan mikrotom dengan irisan setebal 4 mikron sampai 6 mikron. Irisan diletakkan pada *water bath*, selanjutnya diletakkan pada gelas obyek yang telah dilapisi albumin telur, kemudian dikeringkan pada meja pemanas.
7. Dilakukan pengecatan rutin dengan HE. Sedian pada gelas obyek yang telah kering dilakukan deparafinisasi dengan larutan xytol selama 15 menit, kemudian celup berturut-turut ke dalam larutan alcohol 95%, 80% dan 70%, masing-masing sebanyak 10 kali celupan. Kemudian dicuci dengan air mengalir selama 10 menit. Setelah itu dimasukkan ke dalam larutan hematoksilin Bohner selama 15 menit, kemudian celupkan ke dalam larutan HCL 1% 1-3 kali, cuci dengan air mengalir selama 15 menit, dan masukkan ke dalam alcohol 80%. Selanjutnya dimasukkan ke dalam larutan eosin 10% selama 1-3 menit, dan kemudian diangin, kemudian dicelupkan berturut-turut ke dalam alcohol 70%, 80% dan 95% masing-masing 5 kali celupan, dan kemudian dikeringkan. Selanjutnya

dimasukkan ke dalam xylol selama 10 menit, diolesi dengan balsam kanada dan ditutup dengan gelas penutup.

Sediaan yang telah dipulas dengan dengan pulasan rutin hematoksilin-eosin ini kemudian diamati di bawah mikroskop cahaya, dengan pembesaran 10 X 10 dan 10 X 40.

4.8 Lokasi Penelitian

Sampel diambil di Rumah Sakit Umum Daerah Dokter Moewardi Surakarta. Pemeriksaan PBP dengan penanda Barium Sulfat dilakukan di Laboratorium Radiologi Rumah Sakit Umum Daerah Dokter Moewardi Surakarta. Bahan penelitian berupa darah tepi dikerjakan di Laboratorium Prodia Jakarta dan Surakarta. Bahan penelitian berupa spesimen apendiks dikerjakan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.

4.9 Analisis Data

Hasil yang diperoleh dari kelompok kasus dan kelompok kontrol tersebut di atas, diuji dengan uji statistik di bawah ini:

1. Uji homogenitas data, adalah suatu uji statistik untuk mengetahui apakah sampel yang diambil dari populasi itu homogen atau tidak.
2. Uji normalitas data, adalah uji statistik yang menyatakan apakah data variabel tersebut berdistribusi normal atau tidak, apabila data berdistribusi normal, maka analisis statistik yang digunakan adalah analisis statistik parametrik. Sedangkan bila data tidak berdistribusi normal, uji statistik yang digunakan adalah uji statistik non parametrik.
3. Uji *t independent*, adalah uji statistik untuk mengetahui perbedaan beberapa variabel yang diuji pada dua kelompok bebas.

4. Uji korelasi dengan *Chi-Square* dengan koefisien kontingensi, adalah uji statistik untuk mendapatkan hubungan atau asosiasi antara variabel-variabel yang diuji.
5. Uji korelasi kanonik, adalah uji statistik multivariat untuk menguji apakah ada hubungan antara kelompok variabel tertentu dengan kelompok variabel lain dan dilakukan secara simultan.
6. Uji binomial, adalah uji statistik untuk mendapatkan hubungan nilai suatu variabel dengan suatu variabel yang diuji. .

BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Deskripsi Diagnosis Klinik Apendiksitis

Diagnosis apendiksitis ditegakkan berdasarkan gejala klinis. Nyeri tekan pada titik Mc Burney yang merupakan kunci diagnostik klinis (Wilcox RT, Traverso LW., 1997). Diagnosis klinis merupakan pemisah antara kelompok kasus dan kelompok kelola. Pada penelitian ini kelompok kasus adalah penderita dengan diagnosis klinis apendiksitis sebanyak 11 penderita, dan kelompok kelola adalah penderita dengan diagnosis klinis bukan apendiksitis sebanyak 11 penderita.

5.2 Deskripsi Pemeriksaan Pengisian Balik Pasif (PBP) pada Apendiks

Fenomena PBP ditegakkan dengan melihat masuknya penanda Barium ke dalam lumen apendiks. Kelompok kasus apendiksitis dan kelompok kelola semuanya diperiksa PBP-nya. Hasil pengamatan digolongkan ke dalam dua kelompok ada PBP dan tidak ada PBP.

Tabel 5.1
Distribusi PBP pada Kelompok Kasus apendiksitis dan Kelompok Kelola

			PBP		Total
			Ada	Tidak Ada	
Kelompok	Apendiksitis	Jumlah	6	5	11
		% dalam Kelompok	54.5%	45.5%	100.0%
	Non Apendiksitis	Jumlah	4	7	11
		% dalam Kelompok	36.4%	63.6%	100.0%
Total	Jumlah	10	12	22	
	% dalam Kelompok	45.5%	54.5%	100.0%	

5.3 Deskripsi Pemeriksaan Material Fekal (MF) pada Apendiks

Adanya MF ditegakkan dengan melihat MF di dalam lumen apendiks yang tampak pada pemeriksaan histopatologi spesimen apendiks. Kelompok kasus dan kelompok kelola semua diperiksa MF-nya. Hasil pengamatan digolongkan menjadi ada MF dan tidak ada MF.

Tabel 5.2
Distribusi MF pada Kelompok Kasus Apendisitis dan Kelompok Kelola

			MF		Total
			Ada	Tidak Ada	
Kelompok	Apendisitis	Jumlah	7	4	11
		% dalam Kelompok	63.6%	36.4%	100.0%
	Non Apendisitis	Jumlah	3	8	11
		% dalam Kelompok	27.3%	72.7%	100.0%
Total		Jumlah	10	12	22
		% dalam Kelompok	45.5%	54.5%	100.0%

5.4 Deskripsi Pemeriksaan Radang pada Apendiks

Proses radang ditegakkan dengan pemeriksaan mikroskopik histopatologi spesimen apendiks. Kelompok kasus dan kelompok kelola semua diperiksa radangnya. Kemudian dikelompokkan menjadi 3 kelompok yaitu radang akut, radang kronik dan normal. Sedangkan Pemeriksaan histopatologi sebagai Baku Emas digolongkan menjadi 2 kategori radang dan bukan radang.

Tabel 5.3
Distribusi Radang pada Kelompok Kasus Apendisitis dan Kelompok Kelola

		Normal		Radang Akut		Radang Kronik		Total	
		Jum	%	Jum	%	Jum	%	Jum	%
Kelompok	Apendisitis	2	18.2	3	27.3	6	54.5	11	100
	Non Apendisitis	3	27.3	2	18.2	6	54.5	11	100
Total		5	22.7	5	22.7	12	54.5	22	100

5.5 Deskripsi Pemeriksaan Darah

Pemeriksaan darah dilakukan pada seluruh anggota kelompok kasus maupun kelompok kelola. Pemeriksaan darah rutin terutama dilakukan pencatatan terhadap netrofil, limfosit dan platelet. Pemeriksaan terhadap protein fase akut CRP dan fragmen komplemen C-3. Pemeriksaan sitokin inflamasi TNF- α , IL-1 β , IL-6, dan IFN- γ .

Pada penyajian distribusi data terutama ditampilkan rerata, nilai minimum dan nilai maksimum, deviasi standar sitokin inflamasi pada masing masing kelompok.

Tabel 5.4
Diskripsi IL-1 β , TNF- α , IL-6 , IFN- γ , CRP, C3 , pada
Kelompok Kasus dan Kelola, ada PBP dan tidak ada PBP

Statistik Deskriptif							
Kelompok		PBP	N	Minimum	Maksimum	Rerata	Deviasi. Std.
Apendiksitis	Ada	IL-1 β	6	.23	27.52	9.2567	9.34399
		TNF- α	6	3.55	30.59	18.7867	8.71346
		IL-6	6	.76	15.37	8.5533	4.65803
		IFN- γ	6	5.87	23.20	17.5133	5.94757
		CRP	6	4.23	51.20	19.0633	16.32112
		C-3	6	79.00	213.00	147.8333	42.50843
		Valid N (listwise)	6				
	Tidak Ada	IL-1 β	5	.11	4.35	2.4620	2.06076
		TNF- α	5	3.48	13.93	7.8500	4.11252
		IL-6	5	.65	2.34	1.5800	.82901
		IFN- γ	5	4.97	15.64	7.9640	4.41237
		CRP	5	1.96	8.76	5.4800	2.94560
		C-3	5	73.00	143.00	106.2000	27.77949
		Valid N (listwise)	5				
Non Apendiksitis	Ada	IL-1 β	4	.42	31.53	11.0625	13.92221
		TNF- α	4	3.42	32.14	17.7075	12.54555
		IL-6	4	1.13	14.93	6.7750	6.41437
		IFN- γ	4	5.76	23.60	14.6700	8.01568
		CRP	4	4.76	54.21	21.1550	22.37236
		C-3	4	73.00	202.00	140.2500	53.51869
		Valid N (listwise)	4				
	Tidak Ada	IL-1 β	7	.10	4.97	2.9043	2.01447
		TNF- α	7	3.06	12.24	7.5157	3.33834
		IL-6	7	.54	3.72	1.8700	1.38410
		IFN- γ	7	5.12	7.65	6.3343	.95152
		CRP	7	2.43	9.34	6.2686	2.58281
		C-3	7	76.00	132.00	104.4286	20.83152
		Valid N (listwise)	7				

Tabel 5.5
 Diskripsi IL-1 β , TNF- α , IL-6, IFN- γ , CRP, C3, pada
 Kelompok Kasus dan Kelola, ada MF dan tidak ada MF

Statistik Deskriptif								
Kelompok	MF	N	Minimum	Maksimum	Rerata	Deviasi. Std.		
Apendikitis	Ada	IL-1 β	7	.23	27.52	8.4229	8.81051	
		TNF- α	7	3.55	30.59	17.3800	8.78187	
		IL-6	7	.76	15.37	7.5771	4.97588	
		IFN- γ	7	5.87	23.20	16.1043	6.58604	
		CRP	7	4.23	51.20	17.5814	15.39861	
		C-3	7	79.00	213.00	141.2857	42.49584	
		Valid N (listwise)	7					
	Tidak Ada	IL-1 β	4	.11	4.35	2.2225	2.32171	
		TNF- α	4	3.48	13.93	7.3275	4.67516	
		IL-6	4	.65	2.34	1.5450	.72067	
		IFN- γ	4	4.97	15.84	8.0425	5.09094	
		CRP	4	1.95	7.57	4.6600	2.66197	
		C-3	4	73.00	143.00	107.2500	31.98222	
		Valid N (listwise)	4					
Non Apendikitis	Ada	IL-1 β	3	3.51	6.87	4.9133	1.74701	
		TNF- α	3	7.36	23.10	14.2333	8.05710	
		IL-6	3	1.15	8.63	4.5000	3.93267	
		IFN- γ	3	6.98	18.76	11.1300	6.61626	
		CRP	3	5.23	13.65	9.4067	4.21040	
		C-3	3	103.00	154.00	124.0000	26.86458	
		Valid N (listwise)	3					
	Tidak Ada	IL-1 β	8	.10	31.53	6.2300	10.45545	
		TNF- α	8	3.08	32.14	10.0825	9.53339	
		IL-6	8	.54	14.93	3.3363	4.81488	
		IFN- γ	8	5.12	23.60	8.7038	6.28396	
		CRP	8	2.43	54.21	12.5350	17.10837	
		C-3	8	73.00	202.00	115.0000	42.86867	
		Valid N (listwise)	8					

Tabel 5.6
Diskripsi IL-1 β , TNF- α , IL-6, IFN- γ , CRP, C3, pada
Kelompok ada PBP dan tidak ada PBP

Statistik deskriptif						
PBP (gabungan)		N	Minimum	Maksimum	Rerata	Deviasi. Std.
Ada	IL-1 β	10	.23	31.53	9.9790	10.67635
	TNF- α	10	3.42	32.14	18.3550	9.74445
	IL-6	10	.76	15.37	7.8420	5.15919
	IFN- γ	10	5.76	23.60	16.3760	6.57457
	CRP	10	4.23	54.21	19.9000	17.77627
	C-3	10	73.00	213.00	144.8000	44.42922
	Valid N (listwise)	10				
Tidak Ada	IL-1 β	12	.10	4.97	2.7200	1.95953
	TNF- α	12	3.06	13.93	7.5717	3.49768
	IL-6	12	.54	3.72	1.7492	1.10051
	IFN- γ	12	4.97	15.64	7.0133	2.87711
	CRP	12	1.98	9.34	5.9400	2.63793
	C-3	12	73.00	143.00	105.1667	22.78294
	Valid N (listwise)	12				

Tabel 5.7
Diskripsi IL-1 β , TNF- α , IL-6, IFN- γ , CRP, C3, pada
Kelompok ada MF dan tidak ada MF

Statistik Deskriptif						
MF (gabungan)		N	Minimum	Maksimum	Rerata	Deviasi Std.
Ada	IL-1 β	10	.23	27.52	7.3700	7.43655
	TNF- α	10	3.55	30.59	18.4380	8.25533
	IL-6	10	.76	15.37	6.6540	4.70665
	IFN- γ	10	5.87	23.20	14.6120	6.66472
	CRP	10	4.23	51.20	15.1360	13.32928
	C-3	10	70.00	213.00	136.1000	37.83722
	Valid N (listwise)	10				
Tidak Ada	IL-1 β	12	.10	31.53	4.8942	8.85689
	TNF- α	12	3.06	32.14	9.1708	8.10251
	IL-6	12	.54	14.93	2.7392	3.95883
	IFN- γ	12	4.97	23.60	8.4833	5.66953
	CRP	12	1.98	54.21	9.9100	14.25580
	C-3	12	73.00	202.00	112.4167	38.24433
	Valid N (listwise)	12				

Kelompok kasus dengan diagnosis klinis apendiksitis dan kelompok kelola dengan diagnosis klinis bukan apendiksitis, masing-masing kelompok adalah kelompok orang sakit dengan diagnosis berbeda. Oleh karena itu untuk analisis data perlu diuji apakah terdapat perbedaan elemen inflamasi seperti IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ , CRP dan C-3 di antara kelompok-kelompok tersebut.

5.6 Uji Normalitas

Uji normalitas dimaksudkan untuk menguji distribusi data variabel mengikuti distribusi normal atau tidak. Hal ini dilakukan sebagai salah satu syarat uji statistik parametrik yaitu data harus mengikuti distribusi normal.

Uji normalitas untuk data penelitian ini menggunakan Uji Kolmogorov-Smirnov dengan menggunakan batas penolakan 0,05.

Uji normalitas elemen inflamasi CRP dan C-3, juga IL-1 β , IL-6, TNF- α , dan IFN- γ , dengan ada PBP dan tidak ada PBP.

Tabel 5.8
Uji *One-Sample* Kolmogorov – Smirnov kelompok (c)

	N	Normal Parameters(a,b)		Most Extreme Differences			Kolmogorov-Smirnov Z	Asymp. Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Absolute	Pos	Neg		
CRP	10	19.90	17.78	.39	.39	-.19	1.24	.09
C-3	10	144.80	44.43	.22	.22	-.19	.69	.73
IL - 1 β	10	9.98	10.68	.40	.40	-.18	1.27	.08
IL - 6	10	7.84	5.16	.24	.16	-.24	.76	.61
TNF - α	10	18.35	9.74	.21	.14	-.21	.65	.79
IFN - γ	10	16.38	6.57	.34	.14	-.34	1.08	.19
Neutrofil	10	63.65	12.32	.19	.19	-.12	.59	.88
Limfosit	10	25.47	10.44	.17	.11	-.17	.54	.93
PLT	10	272000.00	57193.63	.22	.22	-.15	.69	.73

a Test distribution is Normal

b Calculated from data

c PBP = Ada

Tabel 5.9
Uji *One-Sample Kolmogorov - Smirnov* kelompok (c)

	N	Normal Parameters(a,b)		Most Extreme Differences			Kolmogorov -Smirnov Z	Asymp. Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Absolute	Pos	Neg		
CRP	12	5.94	2.64	.21	.15	-.21	.74	.64
C-3	12	105.17	22.76	.12	.12	-.11	.43	.99
IL - 1 β	12	2.72	1.96	.22	.22	-.22	.77	.59
IL - 6	12	1.75	1.10	.14	.14	-.14	.49	.97
TNF - α	12	7.57	3.50	.19	.19	-.13	.66	.77
IFN - γ	12	7.01	2.88	.33	.33	-.24	1.14	.15
Neutrofil	12	60.67	12.96	.19	.19	-.16	.64	.80
Limfosit	12	28.11	11.30	.14	.14	-.14	.50	.96
PLT	12	321833.33	99908.90	.17	.17	-.14	.58	.89

a Test distribution is Normal

b Calculated from data.

c PBP = Tidak Ada

Pada uji normalitas data, terbukti bahwa pada batas penolakan 0,05 pada semua variabel yang diuji hasilnya di atas batas penolakan atau > dari 0,05 maka dapat disimpulkan bahwa "data memiliki distribusi normal".

5.7 Uji Homogenitas Variabel

Untuk mengetahui homogenitas sampel kasus dan kelola, perlu dilakukan uji homogenitas. Sampel kasus diambil dari populasi apendisitis dengan *simple random sampling*. Sedangkan sampel untuk kelompok kelola diambil dengan cara *matching*, dalam hal jenis kelamin dan kelompok umur terhadap kelompok kasus. Jenis kelamin diuji dengan *Chi square* sedang kelompok umur diuji dengan *anova*.

Uji homogenitas terhadap variabel jenis kelamin dengan *Chi-Square*.

Tabel 5.10
Distribusi Jenis Kelamin pada Kelompok Kasus dan Kelola

		Jenis Kelamin				Total			
		Laki-laki		Perempuan		Jum		%	
		Jum	%	Jum	%				
Kelompok	Apendiksitis	4	36,4	7	63,6	11	100		
	Non Apendiksitis	5	45,5	6	54,5	11	100		
Total		9	41,0	13	59,0	22	100		

Tabel 5.11
Uji *Chi-Square*, Jenis Kelamin terhadap kelompok Kasus dan Kelola.

	Jenis Kelamin
Chi-Square(a)	0.727
Df	1
Asymp. Sig.	0.394

a. 0 cells (.0%) have expected frequencies less than 5.
The minimum expected cell frequency is 11.0.

Berdasarkan hasil yang diperoleh dari uji *Chi-Square* dengan $df = 1$ nilainya = 0,727 dengan kemaknaan = 0,394 atau $> 0,05$, maka dapat disimpulkan “sampel adalah homogen dalam hal jenis kelamin”.

Uji homogenitas terhadap variabel umur dengan uji anova.

Tabel 5.12
Distribusi Umur terhadap Kelompok Radang

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Min	Max
					Lower Bound	Upper Bound		
Normal	5	34.40	11.393	5.095	20.25	48.55	23	53
Radang Akut	5	27.80	13.008	5.817	11.65	43.95	21	51
Radang Kronik	12	30.00	10.921	3.153	23.06	36.94	14	49
Total	22	30.50	11.177	2.383	25.54	35.46	14	53

Tabel 5.13
Uji Anova, variabel Umur terhadap Kelompok Radang

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	115.500	2	57.750	0.437	0.652
Within Groups	2508.000	19	132.000		
Total	2623.500	21			

Berdasarkan hasil yang diperoleh dari perhitungan uji anova dengan $df = 2$, $F = 0,437$ dan kemaknaan = 0,652 atau $> 0,05$, maka dapat disimpulkan “data adalah homogen dalam hal umur”.

5.8 Uji t pada kelompok kasus dan kelola terhadap Sitokin dan komplemen

Tabel 5.14
Uji t IL-1 β , TNF- α , IL-6, IFN- γ , CRP, C3
Kelompok Kasus dan Kelola
Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
IL-1 β	Equal variances assumed	.020	.889	.085	20	.933	.2973	3.50976	-7.02397	7.61851
	Equal variances not assumed			.085	19.592	.933	.2973	3.50976	-7.03375	7.62829
TNF- α	Equal variances assumed	.210	.651	.658	20	.518	2.5027	3.80068	-5.42536	10.43080
	Equal variances not assumed			.658	19.997	.518	2.5027	3.80068	-5.42541	10.43087
IL-6	Equal variances assumed	1.352	.258	.866	20	.397	1.7300	1.99751	-2.43672	5.89672
	Equal variances not assumed			.866	19.777	.397	1.7300	1.99751	-2.43973	5.89973
IFN- γ	Equal variances assumed	2.336	.142	1.347	20	.193	3.8073	2.82601	-2.08769	9.70223
	Equal variances not assumed			1.347	19.582	.193	3.8073	2.82601	-2.09577	9.71031
CRP	Equal variances assumed	.001	.973	.201	20	.843	1.2073	6.01172	-11.33295	13.74750
	Equal variances not assumed			.201	19.930	.843	1.2073	6.01172	-11.33578	13.75033
C-3	Equal variances assumed	.183	.673	.679	20	.505	11.4545	16.87161	-23.73902	46.64811
	Equal variances not assumed			.679	19.885	.505	11.4545	16.87161	-23.75212	46.66122

Pada tabel di atas terlihat angka kemaknaan terhadap rerata IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ , CRP dan C3 masing-masing $> 0,05$ yang artinya rerata IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ , CRP dan C3 tidak berbeda secara bermakna antara kelompok kasus dan kelompok kelola.

5.9 Uji Hipotesis I

Hipotesis pertama menyatakan “Terdapat perbedaan kadar sitokin inflamasi antara kelompok yang ada PBP dan kelompok yang tidak ada PBP pada apendiks”. Untuk melihat perbedaan kadar sitokin inflamasi pada kelompok yang ada PBP dan tidak ada PBP ini digunakan uji *t independent*.

Tabel 5.15
Uji t IL-1 β , TNF- α , IL-6, IFN- γ , CRP, C3
Kelompok ada PBP dan tidak ada PBP
Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		Test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
IL-1 β	Equal variances assumed	9.663	.006	2.320	20	.031	7.2590	3.12904	73193	13.78607
	Equal variances not assumed			2.121	9.506	.061	7.2590	3.42322	-42245	14.94045
TNF- α	Equal variances assumed	5.622	.028	3.581	20	.002	10.7833	3.01120	4.50209	17.06458
	Equal variances not assumed			3.325	10.933	.007	10.7833	3.24267	3.64094	17.92573
IL-6	Equal variances assumed	10.609	.004	4.002	20	.001	6.0928	1.52251	2.91693	9.26874
	Equal variances not assumed			3.666	9.684	.005	6.0928	1.66212	2.37295	9.81271
IFN- γ	Equal variances assumed	9.698	.005	4.463	20	.000	9.3627	2.09779	4.98675	13.73858
	Equal variances not assumed			4.182	11.855	.001	9.3627	2.73882	4.47807	14.24727
CRP	Equal variances assumed	11.296	.003	2.698	20	.014	13.9600	5.17410	3.16701	24.75299
	Equal variances not assumed			2.461	9.331	.035	13.9600	5.67270	1.19648	26.72352
C-3	Equal variances assumed	1.530	.231	2.702	20	.014	39.6333	14.66623	9.04012	70.22655
	Equal variances not assumed			2.555	12.864	.024	39.6333	15.51048	6.08905	73.17761

Pada tabel di atas terlihat angka kemaknaan terhadap rerata TNF- α , IL-6, IFN- γ , CRP dan C3 masing-masing $< 0,05$ yang artinya rerata TNF- α , IL-6, IFN- γ , CRP dan C3 berbeda secara bermakna antara kelompok ada PBP dan kelompok tidak ada PBP. Sedangkan IL-1 β tidak berbeda bermakna antara kelompok ada PBP dan tidak ada PBP.

TNF- α berbeda bermakna dengan angka kemaknaan 0,007 atau $< 0,05$ dengan perbedaan rata-rata sebesar 10.7833 pg/mL. IL-6 berbeda bermakna dengan angka kemaknaan 0,005 atau $< 0,05$ dengan perbedaan rata-rata sebesar 6.0928 pg/mL. IFN- γ berbeda bermakna dengan angka kemaknaan 0,001 atau $< 0,05$ dengan perbedaan rata-rata sebesar 9.3627 pg/mL.

Pada Uji *t* di atas terdapat juga perbedaan bermakna rerata CRP dan C3 antara kelompok ada PBP dan kelompok tidak ada PBP. CRP berbeda bermakna dengan angka kemaknaan 0,035 dengan perbedaan rata-rata sebesar 13.9600 mg/dL. C3 berbeda bermakna dengan angka kemaknaan 0,014 dengan perbedaan rata-rata sebesar 39.6333 mg/L.

Dengan demikian hipotesis 1 yang menyatakan "Terdapat perbedaan kadar sitokin inflamasi antara kelompok ada PBP dan kelompok tidak ada PBP pada apendiks" dapat diterima ($p < 0.05$).

5.10 Uji Hipotesis 2

Hipotesis kedua menyatakan "Terdapat perbedaan kadar sitokin inflamasi antara kelompok yang ada MF dan kelompok yang tidak ada MF pada apendiks". Untuk melihat perbedaan kadar sitokin inflamasi pada kelompok yang ada MF dan tidak ada MF ini digunakan uji *t independent*.

Tabel 5.16
Uji t IL-1 β , TNF- α , IL-6, IFN- γ , CRP, C3
Kelompok ada MF tidak ada MF

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
IL-1 β	Equal variances assumed	.031	.861	.711	20	.485	2.4758	3.48125	-4.78592	9.73758
	Equal variances not assumed			.721	19.969	.479	2.4758	3.43153	-4.68292	9.63459
TNF- α	Equal variances assumed	.303	.588	2.076	20	.051	7.2652	3.49888	-.03338	14.56371
	Equal variances not assumed			2.073	19.152	.052	7.2652	3.50513	-.06722	14.59756
IL-6	Equal variances assumed	1.937	.179	2.121	20	.047	3.9148	1.84604	.06405	7.76561
	Equal variances not assumed			2.066	17.705	.052	3.9148	1.87651	-.03227	7.86194
IFN- γ	Equal variances assumed	2.318	.144	2.332	20	.030	6.1287	2.62787	.64704	11.61030
	Equal variances not assumed			2.297	17.824	.034	6.1287	2.66842	.51855	11.73878
CRP	Equal variances assumed	.005	.945	.881	20	.389	5.2260	5.92873	-7.14112	17.59312
	Equal variances not assumed			.887	19.694	.386	5.2260	5.89089	-7.07442	17.52642
C3	Equal variances assumed	.008	.930	1.453	20	.162	23.6833	16.29703	-10.31168	57.67835
	Equal variances not assumed			1.455	19.364	.162	23.6833	16.28040	-10.34860	57.71526

Pada tabel di atas terlihat angka kemaknaan tampak berbeda pada rerata IFN- γ dengan angka kemaknaan 0,030 atau $< 0,05$ dengan perbedaan rata-rata sebesar 6.1287 pg/mL. dan IL-6 berbeda bermakna dengan angka kemaknaan 0,047 atau $< 0,05$ dengan perbedaan rerata sebesar 3.9148 pg/mL., sedang rerata IL-1 β , TNF- α , CRP dan C3 masing-masing terlihat angka kemaknaannya $> 0,05$ yang artinya rerata

IL-1 β , TNF- α , CRP dan C3 tidak berbeda secara bermakna antara kelompok ada MF dan kelompok tidak ada MF pada apendiks.

Dengan demikian hipotesis yang menyatakan “Terdapat perbedaan kadar sitokin inflamasi antara kelompok ada MF dan kelompok tidak ada MF pada apendiks” dapat diterima ($p < 0,05$).

5.11 Uji Hipotesis 3

Hipotesis ketiga menyebutkan “Terdapat hubungan antara PBP pada apendiks dengan MF di dalam lumen apendiks”. Dalam hal ini akan diproses korelasi tentang kejadian PBP dan MF. Nilai variabel PBP adalah nominal dan nilai variabel MF juga nominal, karena itu uji korelasi yang ideal adalah uji korelasi non parametric koefisien kontingensi dengan menggunakan *Chi-square*. Pengujian dilakukan secara bersama-sama maupun secara terpisah antara kelompok kasus dan kelompok kelola. Hipotesis nihil berbunyi “Tidak ada hubungan antara PBP dengan MF di dalam lumen apendiks”, hipotesis alternatif ada hubungan antara PBP dengan MF di dalam lumen apendiks. Batas penolakan digunakan 0,05. Artinya bila hasil perhitungan statistik kemaknaan $< 0,05$, maka hipotesis nihil ditolak, bila hasil hitung statistik kemaknaan $> 0,05$, maka hipotesis nihil diterima.

Tabel 5.17
Tabulasi Silang PBP - MF bersama-sama

		MF		Total
		Ada	Tidak Ada	
PBP	Ada	7	3	10
	Tidak Ada	3	9	12
Total		10	12	22

Tabel 5.18
Koefisien Kontingensi PBP dan MF bersama-sama

Symmetric Measures		Value	Approx. Sig.
Nominal by Nominal	Contingency Coefficient	0,410	0,035
N of Valid Cases		22	
<i>a. Not assuming the null hypothesis.</i>			
<i>b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.</i>			

Pada hasil perhitungan statistik analisis *Chi-Square* dengan koefisien kontingensi secara bersama-sama didapatkan angka signifikansi korelasi antara PBP dengan MF sebesar 0,035 atau $< 0,05$. Hal ini berarti hipotesis nihil ditolak. Hasil penelitian dapat disimpulkan "Terdapat korelasi yang signifikan antara fenomena PBP dengan MF di dalam lumen apendiks" ($p < 0,05$). Pada kotak hitung juga terdapat angka koefisien kontingensi sebesar 0,410 (terletak di antara skala 0 – 1, Bastaman Basuki, 1999) yang menunjukkan korelasi yang cukup kuat.

Agar lebih jelas korelasi antara kejadian PBP dan MF juga kami uji dengan cara yang sama, dengan membandingkan korelasi PBP dan MF pada kelompok kasus dan kelompok kelola.

Tabel 5.19
Korelasi PBP dan MF
Kelompok kasus dan kelompok kelola diperbandingkan

Tabulasi Silang PBP * MF					
Kelompok		MF		Total	
		Ada	Tidak Ada		
Kasus	PBP	Ada	6	6	
		Tidak Ada	1	4	
	Total	7	4	11	
Kelola	PBP	Ada	1	3	
		Tidak Ada	2	5	
	Total	3	8	11	

Tabel 5.20
Koefisien kontingensi PBP dan MF
Kelompok kasus dan kelompok kelola dibandingkan

<i>Symmetric Measures</i>				
Kelompok			<i>Value</i>	<i>Approx. Sig.</i>
Kasus	<i>Nominal by Nominal</i>	<i>Contingency Coefficient</i>	0,638	0,006
	<i>N of Valid Cases</i>		11	
Kelola	<i>Nominal by Nominal</i>	<i>Contingency Coefficient</i>	0,039	0,898
	<i>N of Valid Cases</i>		11	
<i>a Not assuming the null hypothesis.</i>				
<i>b Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.</i>				

Uji korelasi Chi-Square dengan koefisien kontingensi antara PBP dan MF, di dalam kelompok kasus dan kelompok kelola, terlihat hasil korelasi lebih jelas. Pada kelompok kasus korelasi jumlah kejadian PBP dan MF tampak bermakna dengan angka kemaknaan sebesar 0,006 atau $< 0,05$, dan koefisien kontingensi sebesar 0,638 (terletak di antara skala 0 – 1) menunjukkan korelasi yang kuat. Pada kelompok kelola, korelasi antara jumlah kejadian PBP terhadap MF tidak bermakna (angka kemaknaan 0,989 atau $> 0,05$).

Dengan demikian hipotesis ketiga yang menyebutkan “Terdapat hubungan antara PBP pada apendiks dengan MF pada lumen apendiks”, dapat diterima ($p < 0,05$).

5.12 Uji Hipotesis 4

Hipotesis keempat menyebutkan “Terdapat hubungan antara MF di dalam lumen apendiks dengan reaksi inflamasi”. Untuk hipotesis ini diuji Sekaligus kelompok PBP dan MF memiliki nilai variabel katagorial, dan kelompok inflamasi yaitu kelompok sitokin inflamasi dan komplemen yang memiliki nilai variabel numerik atau ratio, dan histopatologi yang memiliki nilai kategorial. Untuk jenis data demikian digunakan uji korelasi kanonik (multivariate). Kelompok variabel PBP dan MF sebagai variabel tergantung, dengan kelompok variabel inflamasi (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IFN- γ , CRP, C3 dan PA) sebagai variabel bebas.

Tabel 5.21
Korelasi Kanonik
variabel Bebas, Inflamasi (*Covariate*)

<i>Canonical loading</i>	
<i>Correlations between COVARIATES and canonical variables</i>	
	Variabel kanonik
<i>Covariate</i>	1
IL-1 β	-0,483
TNF- α	-0,732
IL-6	-0,773
IFN- γ	-0,822
CRP	-0,548
C3	-0,591
PA	-0,240

Variabel bebas inflamasi (*covariates*), angka korelasi kanonik lima variabel di atas 0,5 (TNF- α , IL-6, IFN- γ , CRP, C-3), dan dua angka di bawah 0,5 (IL-1 β dan PA). Paling menonjol adalah IFN- γ (0,822)

Tabel 5.22
Korelasi Kanonik
antara variable tergantung PBP dan MF,
dengan Variabel Kanonik Inflamasi

<i>Correlations between DEPENDENT and canonical variables</i>	
	Variabel Kanonik
Variabel	1
PBP	0,873
MF	0,501

Untuk Variabel tergantung PBP dan MF, angka korelasi kanonik PBP = 0,873, dan angka korelasi kanonik MF = 0,501.

Bertolak dari tabel-tabel di atas, diperoleh angka korelasi MF lebih dari 0,5 (0,501) terhadap inflamasi. Angka korelasi kanonik variabel inflamasi, lima variabel lebih dari 0,5 (TNF- α = -0,732, IL-6 = -0,773, IFN- γ = -0,822, CRP = -0,548, C-3 = -0,591), dan dua angka kurang dari 0,5 (IL-1 β = -0,483 dan PA = -0,240). Namun dari angka-angka variabel inflamasi di atas, yang paling menonjol adalah IFN- γ (0,822). Korelasi Kanonik pada fungsi diskriminasi untuk MF menunjukkan angka 0,501 atau lebih dari 0,5. Dengan demikian hipotesis keempat yang menyatakan "Terdapat

hubungan antara MF di dalam lumen apendiks dengan inflamasi”, dapat diterima dengan korelasi sebesar 0,501.

5.13 Uji Hipotesis 5

Hipotesis kelima menyebutkan “Terdapat hubungan antara PBP pada apendiks dengan inflamasi”. Untuk hipotesis ini diuji Sekaligus kelompok PBP dan MF memiliki nilai variabel katagorial, dan kelompok inflamasi yaitu kelompok sitokin inflamasi dan komplemen yang memiliki nilai variabel numerik atau ratio, dan histopatologi yang memiliki nilai kategorial. Untuk jenis data demikian digunakan uji korelasi kanonik (multivariate). Kelompok variabel PBP dan MF sebagai variabel tergantung, dengan kelompok variabel inflamasi ($IL-1\beta$, $TNF-\alpha$, $IL-6$, $IFN-\gamma$, CRP , $C3$ dan PA) sebagai variabel bebas.

Dari hasil perhitungan di atas (Tabel 5.21 dan Tabel 5.22), di dapatkan angka korelasi kanonik PBP = 0,873 atau jauh di atas 0,5 dan hampir mendekati angka 1, yang berarti menunjukkan korelasi yang sangat kuat terhadap kelompok variabel inflamasi. Angka korelasi kanonik variabel inflamasi, lima variabel lebih dari 0,5 ($TNF-\alpha = -0,732$, $IL-6 = -0,773$, $IFN-\gamma = -0,822$, $CRP = -0,548$, $C-3 = -0,591$), dan dua angka kurang dari 0,5 ($IL-1\beta = -0,483$ dan $PA = -0,240$). Angka korelasi yang paling menonjol pada kelompok inflamasi ini adalah $IFN-\gamma = -0,822$. Dengan demikian hipotesis kelima menyebutkan “Terdapat hubungan antara PBP pada apendiks dengan inflamasi”, dapat diterima dengan angka korelasi sebesar 0,873.

5.14 Uji binomial PBP dengan $IFN-\gamma$

Hipotesis kelima juga didukung dengan uji binomial. Hipotesis nihil berbunyi “Tidak terdapat hubungan antara kelompok PBP dengan $IFN-\gamma$ tinggi”. Hipotesis alternatif “Terdapat hubungan antara kelompok PBP dengan $IFN-\gamma$ tinggi”. Batas

penolakan 0,05. Apabila angka hitung statistik $< 0,05$, maka hipotesis nihil ditolak dan jika $> 0,05$ hipotesis nihil diterima.

Tabel 5.23
Uji Binomial PBP (a) dengan IFN- γ

		Category	N	Observed Prop.	Test Prop.	Exact Sig. (2-tailed)
IFN - γ	Group 1	≤ 5.8	1	.10	.50	.021
	Group 2	> 5.8	9	.90		
	Total		10	1.00		

a PBP = Ada

Bertolak dari tabel di atas, dengan menggunakan *cut point* IFN- γ = 5.8 hasil perhitungan statistik mendapatkan angka kemaknaan sebesar 0,021 atau $< 0,05$. Hal ini berarti hipotesis nihil ditolak., sehingga dapat disimpulkan “Terdapat hubungan yang signifikan antara kelompok PBP dengan IFN- γ tinggi”. Dengan demikian hipotesis kelima “Terdapat hubungan antara Pengisian Balik Pasif (PBP) pada apendiks dengan inflamasi”, dapat diterima ($p < 0,05$).

5.15 Uji binomial IFN- γ dengan hasil pemeriksaan PA

Melihat munculnya variabel IFN- γ yang tampak menonjol dibandingkan dengan variabel inflamasi yang lain terhadap keberadaan PBP dan MF, sedang menurut teori inflamasi, inflamasi kronik berhubungan dengan peningkatan aktivitas makrofag dan IFN- γ . Bertolak dari data yang ada dicari jawaban tentang pernyataan tersebut, dengan melakukan uji binomial, dan menggunakan batas nilai IFN- γ sesuai batas atas nilai IFN- γ pada kelompok histopatologi normal sebesar 5,8. Hipotesis nihil berbunyi “ Tidak terdapat hubungan antara IFN- γ yang tinggi dengan Hasil pemeriksaan Histopatologi”.

Tabel 5.24
Uji binomial IFN- γ dengan hasil pemeriksaan PA

PA		Category	N	Observed Prop.	Test Prop.	Exact Sig. (2-tailed)	
Normal	IFN- γ	Group 1	≤ 5.8	4	.80	.50	.375
		Group 2	> 5.8	1	.20		
		Total		5	1.00		
Radang Akut	IFN- γ	Group 1	≤ 5.8	1	.20	.50	.375
		Group 2	> 5.8	4	.80		
		Total		5	1.00		
Radang Kronik	IFN- γ	Group 1	≤ 5.8	0	.00	.50	.000
		Group 2	> 5.8	12	1.00		
		Total		12	1.00		

Pada perhitungan tabel statistik di atas didapatkan kelompok dengan IFN- γ tinggi 12 subyek atau 100%, dan didapatkan angka kemaknaan 0,000 atau $< 0,05$. Berdasarkan perhitungan tabel ini dapat disimpulkan "Proses radang kronik pada pemeriksaan histopatologi berhubungan dengan tingkat keberadaan IFN- γ yang tinggi" ($p < 0,05$).

5.16 Uji binomial antara PBP dengan hasil pemeriksaan PA

IFN- γ tinggi yang tampak pada uji di atas berhubungan dengan PBP dan hasil pemeriksaan PA. Karena itu diuji juga hubungan antara PBP dengan hasil pemeriksaan PA dengan uji binomial, menggunakan hipotesis nihil yang berbunyi: "Tidak terdapat hubungan antara PBP dengan hasil pemeriksaan histopatologi". Hasil uji dapat dilihat pada tabel berikut ini. Pada tabel uji binomial tampak kelompok PBP berhubungan dengan pemeriksaan histopatologi radang kronik dengan kemaknaan 0,000 atau $< 0,05$, dengan demikian dapat dikatakan bahwa "PBP berhubungan dengan hasil pemeriksaan histopatologi radang kronik" ($p < 0,05$).

Tabel 5.25
Uji Binomial PBP dengan Hasil pemeriksaan PA

Binomial Test(a)

		N	Observed Prop.	Test Prop.	Exact Sig. (2-tailed)
PBP	Ada	2	0,40	0,50	1,000
	Tidak Ada	3	0,60		
	Total	5	1,00		
PA	Normal	5	1,00	0,50	0,063
	Total	5	1,00		

a PA = Normal

Binomial Test(a)

		N	Observed Prop.	Test Prop.	Exact Sig. (2-tailed)
PBP	Ada	2	0,40	0,50	1,000
	Tidak Ada	3	0,60		
	Total	5	1,00		
PA	Radang Akut	5	1,00	0,50	0,063
	Total	5	1,00		

a PA = Radang Akut

Binomial Test(a)

		N	Observed Prop.	Test Prop.	Exact Sig. (2-tailed)
PBP	Ada	6	0,50	0,50	1,000
	Tidak Ada	6	0,50		
	Total	12	1,00		
PA	Radang Kronik	12	1,00	0,50	0,000
	Total	12	1,00		

a PA = Radang Kronik

BAB 6

PEMBAHASAN

Pada bab ini akan dibahas tentang sampel penelitian, pendekatan penelitian, serta beberapa hal terkait.

6.1 Sampel

Sampel dalam penelitian ini, kelompok kasus adalah pasien dengan diagnosis klinis apendiksitis dan kelompok kelola adalah pasien dengan diagnosis klinis bukan apendiksitis.

6.1.1 Kelompok Kasus Apendiksitis

Kelompok Kasus apendiksitis diambil dari pasien yang datang ke Rumah Sakit Moewardi Surakarta dengan diagnosis klinis apendiksitis, pasien kemudian diikuti dan diobservasi sampai dengan pengambilan spesimen apendiks dengan tindakan pembedahan. Kesulitan yang sangat dirasakan peneliti selama observasi adalah hilangnya beberapa pengamatan penting, seperti subyek yang tidak bersedia menjalani tindakan pembedahan. Pada kondisi seperti ini subyek yang telah diobservasi sejak awal, ditengah perjalanan pengamatan terpaksa *drop out*. Peneliti harus mengganti subyek lain. Dalam kondisi seperti ini peneliti memerlukan waktu untuk mendapatkan kasus yang lain.

Apendiksitis adalah peradangan apendiks yang klinis ditandai dengan nyeri perut kanan bawah (titik Mc Burney), demam, mual, muntah dan peningkatan jumlah leukosit. Akan tetapi gejala klinis yang lengkap seperti diatas jarang dijumpai. Sering kali dijumpai penderita datang dengan tanda-tanda klinik tidak jelas. Penderita hanya merasakan nyeri pada perut kanan bawah, dan pada pemeriksaan darah jumlah leukosit tidak meningkat (Coleman,

dkk.,1998). Oleh karena itu nyeri Mc Burney digunakan untuk menegakkan diagnosis klinis apendiksitis (Wilcox , Traverso, 1997).

Pada penderita yang tampak sakit berat, biasanya segera dilakukan tindakan pembedahan untuk mencegah terjadinya perforasi dan peritonitis. Apabila telah terjadi perforasi, kondisi demikian bukan lagi apendiksitis melainkan telah terjadi peritonitis yang gejala dan tanda klinis jauh berbeda dengan apendiksitis.

Pada penderita yang tidak tampak sakit berat, dengan diberi pengobatan konservatif gejala dapat menghilang meskipun ada kemungkinan bisa timbul kembali gejala yang sama (Brandesky, Waechter, 1991). Pada kondisi seperti ini mungkin gejala tidak akan timbul lagi, apabila dapat dilakukan pencegahan terhadap kejadian serangan berikutnya.

Selain keadaan di atas, dapat juga dijumpai gejala klinis apendiksitis namun pada pengambilan apendiks, spesimen apendiks tampak normal (Matti, dkk., 1994).

Pada penelitian ini kelompok kasus umumnya memiliki gejala klinis yang tidak jelas. Diagnosis klinis apendiksitis ditegakkan dengan gejala nyeri perut kanan bawah dan nyeri tekan perut kanan bawah. Hasil pemeriksaan spesimen apendiks pada kelompok kasus didapat radang akut, radang kronik dan normal.

6.1.2 Kelompok Kelola

Kelompok kelola adalah kelompok penderita dengan diagnosis klinis bukan apendiksitis, yang bersedia diambil apendiksnya melalui pembedahan. Peneliti menyadari akan kekurangan pada kelompok kelola, karena pada kelompok kelola juga terdiri atas orang sakit. Pada kelompok kelola, hasil pemeriksaan

spesimen apendiks juga didapat radang akut, radang kronik dan normal. Oleh karena itu meskipun tidak ada gejala klinik apendiksitis, kelompok ini tetap dipakai sebagai kelompok kontrol.

6.1.3 Partisipan kelompok kasus maupun kelompok kelola dalam penelitian ini dipersyaratkan harus mendapat surat persetujuan tindakan medik (*informed consent*). Dalam hal ini, pasien yang berumur kurang dari 21 tahun, persetujuan tindakan medis (*informed consent*) yang diperlukan diberikan oleh orang tua atau wali atau keluarga terdekat.

6.1.4 Pada penelitian ini ditetapkan subyek penelitian sebanyak 9 orang untuk masing-masing kelompok. Pada observasi dapat dikumpulkan 11 subyek pada kelompok kasus, dan 11 subyek pada kelompok kelola.

6.2 Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian ini adalah observasional dengan pendekatan *case control study*. Penelitian diawali dengan menetapkan kelompok kasus apendiksitis yang ditetapkan dengan diagnosis klinis, kemudian diambil dengan *simple random sampling*. Kelompok kelola diambil dari subyek dengan diagnosis klinis bukan apendiksitis, ditetapkan dengan cara *matching* dalam hal umur dan jenis kelamin terhadap kelompok kasus apendiksitis. Pendekatan dengan *case control study* ini merupakan pendekatan yang paling optimal dalam studi ini, sebab peneliti tidak mungkin dapat mengetahui awal terjadinya paparan apakah fenomena PBP atukah apendiksitis yang lebih dulu terjadi. Artinya mana *causa* dan mana *effect*. Kondisi tersebut dapat dicari dengan pendekatan *kohort study*. Pendekatan dengan *case control study* ini memiliki kelemahan dibandingkan dengan pendekatan penelitian *kohort*. Akan tetapi karena persyaratan *ideal* untuk penelitian dengan *kohort study*

tidak mungkin dipenuhi, maka pendekatan penelitian dengan *case control study* ini merupakan penelitian pilihan yang paling mampu untuk dilaksanakan.

6.3 Protein Fase Akut CRP dan Komplemen C-3

Respon fase akut (*acute phase respons*) dikenal sebagai *acute phase reaction* (APR) yang merupakan suatu reaksi yang kompleks, non spesifik dan terlaksana secara cepat terhadap berbagai jejas jaringan. Bersamaan dengan terjadinya APR, hati segera mensintesis berbagai protein. Protein yang bersifat mempercepat (*up-regulated*) dinamakan reaktan fase akut positif (*positive acute phase reactants*), dan protein yang bersifat menghambat (*negative acute phase reactants*). (Sigal, 1994; Kuby, 1997)

CRP dapat menggambarkan aktivitas protein APR keseluruhan, karena CRP memiliki berbagai macam aktivitas terutama *in vitro*. CRP tergolong APR positif yang berfungsi memodulasi respon imun, membersihkan material asing, penggumpalan darah dan fibrinolisis. C3 juga tergolong APR positif yang berfungsi memodulasi respon imun dan membersihkan material asing. Fungsi protein tersebut didasarkan pada uji *in vitro*, tidak menjamin peran fisiologik *in vivo* akan memberikan indikasi yang sama (Kuby, 1997; Suprpto, 2001).

Sistem komplemen juga merupakan salah satu mediator utama dari inflamasi dan memberikan peran penting dalam respon imun tubuh. Komponen sistem komplemen dalam keadaan normal terdapat di dalam sirkulasi dalam bentuk tidak aktif. Apabila diaktifkan akan menunjukkan reaksi yang berurutan yang dikenal sebagai "*cascading fashion*".

Di antara seluruh proses kaskade aktivitas komplemen, pemecahan komponen C3 merupakan efek biologik yang paling krusial. C4b2a dari jalur klasik dan C3-convertase dari jalur alternatif memecah C3 menjadi C3b dan C3a. C3b akan

bertindak sebagai *binding-proteine* bagi C5 dan akan memecah C5 menjadi C5a dan C5b. C5b inilah yang tanpa melalui proses enzimatik selanjutnya dengan komponen yang lain menyusun MAC (*membrane activating factor*). Apabila MAC ditanamkan ke dalam membran sel akan membentuk lubang pada membran yang mengakibatkan lisis sel. C3b memiliki kemampuan mengikat kompleks antigen-antibodi. Selain itu C3 sebagai reseptor sel imunokompeten seperti limfosit B, eritrosit, sel-sel fagosit (makrofag, netrofil, dan monosit), sehingga sel imunokompeten dapat mengikat kompleks tersebut. Oleh karena itu C3b merupakan sistem pertahanan imunologik penting bagi proses fagositosis terhadap kompleks imun.

CRP dan C-3 merupakan elemen inflamasi yang penting untuk dievaluasi, namun demikian karena kelompok kasus dan kelompok kelola kedua-duanya sebagai kelompok orang sakit dengan diagnosis klinis apendiksitis dan diagnosis klinis bukan apendiksitis, maka kedua kelompok terdapat juga reaksi inflamasi, sehingga pada penelitian ini hasil pemeriksaan rerata CRP dan C-3 tidak menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok kasus dan kelompok kelola. Hasil pemeriksaan CRP dan C-3 pada uji perbandingan antara kelompok kasus dan kelompok kelola (tabel 5.14), nilai kemaknaan CRP adalah 0,843 atau $> 0,05$ dan nilai kemaknaan C-3 adalah 0,843 atau $> 0,05$. Hal ini berarti rerata CRP dan rerata C-3 tidak berbeda secara bermakna pada kelompok kasus dan kelompok kelola. Seperti diketahui CRP dan C3 adalah produk inflamasi akut. Pada penelitian ini CRP dan C3, tidak berbeda pada kelompok kasus dan kelompok kelola. Hal ini terjadi, kemungkinan karena: (1) Kelompok kasus dan kelompok kelola keduanya merupakan kelompok orang sakit, kemungkinan keduanya terdapat reaksi inflamasi dengan kondisi yang sama, oleh karena itu elemen CRP dan C3 pada penelitian ini tidak mendapat hasil perbedaan yang bermakna, (2) melihat tabel 5.3 gambaran frekwensi apendiksitis antara kelompok kasus dan kelola

tampak hampir mirip, dengan demikian ada kemungkinan pada kelompok kelola juga terjadi apendiksitis namun nyeri perut kanan bawah tidak nyata atau kurang dirasakan penderita, tetapi penderita lebih merasakan sakit yang disebabkan oleh penyakit lain yang di deritanya, dengan demikian CRP dan C3 tidak didapatkan perbedaan yang bermakna, (3) kemungkinan fase inflamasi akut kelompok kasus dan kelola telah dilampaui sehingga elemen CRP dan C3 tidak didapatkan perbedaan yang bermakna (Kuby, 1997; Suprpto, 2001).

Pada uji t elemen CRP dan C3, kelompok ada PBP memberikan hasil perbedaan bermakna dari kelompok tidak ada PBP, dengan kemaknaan CRP = 0,035 atau $< 0,05$ dan kemaknaan C3 = 0,014 atau $< 0,05$. Pada analisis univariat individual PBP dengan elemen inflamasi, CRP tampak perbedaan bermakna dengan angka kemaknaan 0,022 atau $< 0,05$, sedangkan C3 tidak tampak perbedaan bermakna dengan angka kemaknaan 0,841 atau $> 0,05$. Namun pada analisis korelasi kanonik multivariate PBP dan MF bersama-sama, CRP mempunyai angka korelasi 0,548 atau $> 0,5$, sedang C3 mempunyai korelasi angka korelasi 0,591 atau $> 0,5$. Seperti diketahui CRP dan C3 meningkat pada reaksi fase akut. Dengan demikian terdapat kemungkinan proses kejadian PBP berkaitan dengan inflamasi akut.

Demikian juga pada uji t CRP dan C3 pada kelompok MF, tidak menunjukkan perbedaan bermakna, angka kemaknaan CRP 0,389 atau $> 0,05$ dan C3 0,162 atau $> 0,05$.

Pada analisis univariat individual MF dengan elemen inflamasi, CRP tidak tampak perbedaan bermakna dengan angka kemaknaan 0,295 atau $> 0,05$, dan C3 tidak tampak perbedaan bermakna dengan angka kemaknaan 0,272 atau $> 0,05$. Namun pada analisis korelasi kanonik multivariate PBP dan MF bersama-sama, CRP mempunyai angka korelasi 0,548 atau $> 0,5$, sedang C3 mempunyai korelasi angka

korelasi 0,591 atau $> 0,5$. Melihat hasil analisis tersebut, kejadian MF kemungkinan tidak berkaitan dengan inflamasi akut.

6.4 Sitokin IL-1 β , TNF- α , IL-6, dan IFN- γ

Sitokin yang memegang peran penting pada inflamasi akut atau kronik adalah IL-1 β , TNF- α dan IL-6, bersama-sama menunjukkan efek pleotropik dan *redundant* pada respon inflamasi. Ketiganya merupakan jembatan antara respon inflamasi *innate* dan *adaptive* (Dinarello, Moller, 2000). Aktivitas biologiknya seperti terlihat pada tabel 2.1. Awal respons inflamasi didahului oleh aktivitas netrofil yang disebut respons inflamasi akut. Selanjutnya pada akhir respons fase akut IFN- γ berperan pada respons inflamasi ke arah inflamasi kronik dengan mengaktifkan makrofag.

Pada penelitian ini hasil pemeriksaan sitokin IL-1 β , TNF- α , IL-6 dan IFN- γ tidak menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok kasus dan kelompok kelola. Pada Tabel 5.14 terlihat angka kemaknaan terhadap rerata IL-1 β , IL-6, TNF- α dan IFN- γ masing-masing $> 0,05$. Hal ini berarti tidak terdapat perbedaan bermakna IL-1 β , TNF- α , IL-6 dan IFN- γ , antara kelompok kasus dan kelompok kelola. Tidak terdapatnya perbedaan kelompok sitokin ini pada kelompok kasus dan kelompok kelola kemungkinan karena kedua kelompok berada pada kondisi sakit yang hampir sama, dalam arti kedua kelompok mengalami kejadian inflamasi yang hampir sama. Melihat tabel 5.3 gambaran frekwensi apendiksitis antara kelompok kasus dan kelola tampak hampir mirip, dengan demikian ada kemungkinan pada kelompok kelola juga terjadi apendiksitis namun nyeri perut kanan bawah tidak nyata atau kurang dirasakan penderita, tetapi penderita lebih merasakan sakit yang disebabkan oleh penyakit lain yang di deritanya, dengan demikian tidak terdapat perbedaan bermakna IL-1 β , TNF- α , IL-6 dan IFN- γ , antara kelompok kasus dan kelompok kelola.

Prinsip fungsi IL-1 β sama dengan TNF- α yaitu sebagai mediator respon inflamasi di dalam sistem imunitas natural. Efek biologik IL-1 β sama dengan TNF- α , tergantung pada kuantitas sitokin yang dilepas. Pada konsentrasi rendah IL-1 β bertindak sebagai mediator bagi inflamasi lokal, dan pada konsentrasi yang tinggi, IL-1 β memasuki aliran darah dan berefek sebagai endokrin. Salah satu efek sistemik IL-1 β dapat menyebabkan terjadinya demam, menginduksi hati untuk mensintese protein fase akut. Pada penelitian ini kelompok kasus dan kelompok kelola, tidak menunjukkan keadaan sakit yang berat. Pada kondisi demikian, kemungkinan konsentrasi IL-1 β lebih banyak pada daerah jejas, sehingga kemungkinan pada daerah jejas di dapatkan perbedaan konsentrasi IL-1 β antara kelompok kasus dan kelompok kelola. Oleh karena itu pengambilan darah perifer tidak menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok kasus dan kelompok kelola. Selain itu meskipun proses kongulasi menginduksi sejumlah besar IL-1 β mRNA tetapi tidak terjadi translasi signifikan ke dalam protein IL-1 β . Inilah sebabnya di dalam klinik pengukuran peningkatan IL-1 β mRNA di dalam sel bukanlah indikasi bahwa ada peningkatan *level* IL-1 β itu sendiri. Disosiasi antara transkripsi dan translasi ini karakteristik pada IL-1 β dan TNF- α (Dinarello, Moldawer, 2000).

Kuantitas IL-6 di dalam serum meningkat pada respon fase akut dan seringkali digunakan sebagai petanda pada syok septik. Sebaliknya IL-6 menginduksi pembentukan sebagian besar protein fase akut dari hepatosit. Pada tingkat rendah IL-6 relatif menguntungkan bagi tubuh, sebaliknya pada tingkat yang tinggi dapat menunjang terjadinya gangguan fungsi organ. Pada penelitian ini kelompok kasus dan kelompok kelola, tidak menunjukkan keadaan sakit yang berat. Pada kondisi tersebut, kemungkinan konsentrasi IL-6 lebih banyak pada daerah jejas, sehingga kemungkinan pada daerah jejas di dapatkan perbedaan konsentrasi IL-6 antara kelompok kasus dan

kelompok kelola. Oleh karena itu pengambilan darah perifer tidak menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok kasus dan kelompok kelola.

TNF- α pada konsentrasi tinggi dapat menyebabkan kerusakan jaringan, koagulasi intravaskuler, syok dan kematian. Pada konsentrasi rendah menyebabkan menumpuknya leukosit di tempat terjadinya inflamasi dan diperkirakan secara fisiologik merupakan efek lokal dari TNF- α .

TNF- α , IL-1 β dan IL-6, pada penelitian ini tidak berbeda pada kelompok kasus dan kelompok kelola, kemungkinan karena ke tiga sitokin bekerja pada inflamasi lokal. Oleh sebab itu pengambilan darah perifer TNF- α , IL-1 β dan IL-6 tidak menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok kasus dan kelompok kelola. Di samping itu kemungkinan juga karena karakteristik disosiasi antara transkripsi dan translasi pada IL-1 β dan TNF- α . Melihat kondisi sakit kelompok kasus dan kelompok kelola, kemungkinan juga fase akut telah dilampahi.

IFN- γ pada penelitian ini tidak berbeda secara bermakna pada kelompok kasus dan kelompok kelola. IFN- γ berperan pada akhir respons fase akut ke arah inflamasi kronik dengan mengaktifkan makrofag. Kelompok kasus dan kelompok kelola keduanya merupakan kelompok orang sakit dalam kondisi tidak sakit berat, kemungkinan juga di dalam masing-masing kelompok juga terdapat kondisi kronik. Karena rerata IFN- γ yang tidak berbeda secara bermakna antara kelompok kasus dan kelompok kelola, maka perlu dicari perbedaannya dengan jalan menggolongkan menjadi kelompok yang lain. Dalam hal ini penggolongan kelompok diutamakan melalui ada PBP dan tidak ada PBP, dan ada MF dan tidak ada MF.

Uji *t* kelompok sitokin pada kelompok PBP, didapatkan perbedaan bermakna pada TNF- α dengan kemaknaan 0,007 atau $< 0,05$, IL-6 dengan kemaknaan 0,005 atau $< 0,05$ dan IFN- γ dengan kemaknaan 0,001 atau $< 0,05$. Sedang IL-1 β tidak

menunjukkan perbedaan bermakna dengan kemaknaan 0,061 atau $> 0,05$. Pada analisis univariat individual PBP dengan elemen inflamasi, IFN- γ menunjukkan perbedaan bermakna dengan angka kemaknaan 0,031 atau $< 0,05$. Sedangkan pada analisis korelasi kanonik multivariate PBP dan MF bersama-sama, IFN- γ menunjukkan korelasi kuat dengan angka korelasi sebesar 0,822. Dengan demikian dari analisis di atas mendukung kemungkinan kejadian PBP berkaitan dengan inflamasi kronik, dengan kemungkinan terdapat *exacerbasi* akut.

IL-1 β tidak menghasilkan perbedaan bermakna pada uji t pada kelompok PBP, kemungkinan sifat IL-1 β yang memiliki karakteristik disosiasi transkripsi dan translasi IL-1 β atau kemungkinan IL-1 β terkumpul pada daerah jejas sehingga pada darah perifer konsentrasi lebih rendah dibandingkan pada daerah inflamasi.

Uji t kelompok sitokin pada kelompok MF, didapatkan perbedaan bermakna IL-6 dengan kemaknaan 0,047 atau $< 0,05$ dan IFN- γ dengan kemaknaan 0,030 atau $< 0,05$. Sedang IL-1 β tidak menunjukkan perbedaan bermakna dengan kemaknaan 0,485 atau $> 0,05$, dan TNF- α juga tidak menunjukkan perbedaan bermakna dengan kemaknaan 0,051 atau $> 0,05$. IL-1 β dan TNF- α tidak muncul sebagai faktor pembeda, dan IL-6 yang berbeda sedikit di bawah batas penolakan, kemungkinan fase inflamasi akut telah dilampaui dan telah terjadi inflamasi kronik. Pada analisis univariat individual MF dengan elemen inflamasi, IFN- γ tidak menunjukkan perbedaan bermakna dengan angka kemaknaan 0,842. Namun pada analisis korelasi kanonik multivariate PBP dan MF bersama-sama, IFN- γ menunjukkan korelasi kuat dengan angka korelasi sebesar 0,822. Dengan demikian uji t dan analisis korelasi kanonik mendukung kejadian MF berkaitan dengan inflamasi kronik.

6.5 PBP dan MF

PBP adalah peristiwa masuknya MF sekum ke dalam apendiks tanpa tindakan manipulasi, dan ini merupakan fenomena patologik dimana seharusnya apendiks mengeluarkan isinya ke dalam sekum. MF dari sekum yang masuk ke dalam apendiks ini dapat sebagai jejas atau stimuli yang selanjutnya menimbulkan respons inflamasi pada apendiks yang memunculkan gejala klinik apendiksitis. Respons inflamasi yang terjadi akan menghilang ketika jejas atau stimuli tersebut menghilang dari lumen apendiks, dan kemungkinan juga dapat terjadi lagi masuk dan keluar berulang-ulang sehingga gejala kliniknya juga bisa timbul dan menghilang berulang. Gejala klinik apendiksitis berulang sering disebut apendiksitis *recuren* (Savrin, dkk., 1979), menurut pendapat penulis kemungkinan berhubungan dengan peristiwa di atas. PBP pada apendiks dapat menimbulkan endapan MF di dalam lumen apendiks yang bila terjadi berulang kali akan terjadi kerak yang makin lama makin menebal (Gambar 2.2), oleh karena itu perlu dicari penjelasan apakah terdapat hubungan antara fenomena PBP dengan MF di dalam lumen apendiks seperti yang tertuang pada hipotesis pertama yang menyatakan terdapat hubungan antara PBP dengan MF pada apendiks. Untuk melihat hubungan kedua variabel ini uji korelasi Pearson, Kendall dan Spearman tidak dapat dilakukan. Oleh karena itu digunakan uji *chi-square* dengan koefisien kontingensi sebagai korelasinya.

Pada hasil perhitungan statistik analisis *chi-square* dengan koefisien kontingensi secara bersama-sama (Tabel 5.18) didapatkan angka kemaknaan koefisien kontingensi antara fenomena PBP dengan MF sebesar 0,035 atau $< 0,05$. Hasil penelitian dapat disimpulkan "Terdapat korelasi yang bermakna antara fenomena PBP dengan MF di dalam lumen apendiks" ($p < 0,05$). Pada kotak hitung

juga terdapat angka koefisien korelasi sebesar 0,410 (terletak di antara skala 0-1), yang menunjukkan korelasi yang cukup kuat.

Korelasi antara PBP dan MF tampak lebih jelas pada perbandingan kelompok kasus dengan uji *chi-square* dan koefisien kontingensi.

Pada uji *chi-square* kelompok kasus (Tabel 5.20), korelasi kejadian PBP dan MF tampak bermakna dengan angka kemaknaan sebesar 0,006 atau $< 0,05$. Koefisien kontingensi didapat sebesar 0,638 (terletak di antara 0-1) menunjukkan korelasi kuat. Sebaliknya pada kelompok kelola, korelasi antara kejadian PBP dengan MF tidak bermakna (angka kemaknaan 0,898 atau $> 0,05$). Hal ini berarti dapat disimpulkan "Terdapat hubungan yang bermakna antara fenomena PBP dengan MF di dalam lumen apendiks" ($p < 0,05$), dengan koefisien kontingensi kuat sebesar 0,638.

6.6 MF dan Inflamasi

MF diasumsikan masuk ke dalam lumen apendiks oleh peristiwa PBP akan menimbulkan jejas pada apendiks dan menimbulkan respons inflamasi. Respons inflamasi klasik ditandai dengan aktivitas sitokin inflamasi akut seperti IL-1, TNF- α dan IL-6 yang ketiganya menjadi jembatan antara respon inflamasi *innate* dan *adaptive* (Dinarello, Moldawer, 2000). Awal respons inflamasi didahului oleh aktivitas neutrofil yang disebut respons inflamasi akut, selanjutnya pada akhir respons fase akut IFN- γ berperan pada respons inflamasi ke arah inflamasi kronik dengan mengaktifkan makrofag. Asumsi MF di dalam lumen apendiks dapat menimbulkan respon inflamasi tertuang pada hipotesis 4 yang menyatakan terdapat hubungan antara MF di dalam lumen apendiks dengan reaksi inflamasi apendiks. Uji *t* kelompok sitokin pada kelompok ada MF dan tidak ada MF, hanya perbedaan pada IFN- γ dengan angka kemaknaan IFN- γ 0,030 atau $< 0,05$ dan IL-6 dengan batas angka kemaknaan 0,047 yang mendekati batas penolakan 0,05. Hal ini berarti variabel IFN- γ memang berbeda

bermakna untuk kedua kelompok tersebut. Pada analisis univariat individual MF dengan elemen inflamasi, tujuh parameter inflamasi (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IFN- γ , CRP, C3 dan PA) tidak menunjukkan perbedaan bermakna dengan angka kemaknaan di atas 0,05. Namun pada analisis korelasi kanonik PBP dan MF bersama-sama dengan kelompok inflamasi bersama-sama, menunjukkan korelasi MF dengan elemen inflamasi dengan angka korelasi lebih dari 0,5 untuk lima elemen inflamasi (TNF- α = 0,732, IL-6 = 0,773, IFN- γ = 0,822, CRP = 0,548, C3 = 0,591) dan angka korelasi dua elemen inflamasi kurang dari 0,5 (IL-1 β = 0,483, PA = 0,240). Dari keseluruhan elemen inflamasi ini yang paling menonjol adalah IFN- γ . Korelasi kanonik MF dengan elemen inflamasi keseluruhan (tujuh parameter) menunjukkan angka 0,501.

Munculnya IFN- γ sebagai variabel yang menonjol pada analisis di atas, dan dari kolom uji t IFN- γ pada kelompok MF didapat angka kemaknaan sebesar 0,03 atau < 0,05 maka kemungkinan proses kejadian MF berhubungan dengan inflamasi yang semula akut dan kemudian mereda, dan telah terjadi inflamasi kronik.

6.7 PBP dan Inflamasi

PBP adalah peristiwa masuknya MF sekum ke dalam apendiks tanpa tindakan manipulasi, ini merupakan fenomena patologik. Apendiks seharusnya mengeluarkan isinya ke dalam sekum. Material dari sekum yang masuk ke dalam apendiks ini dapat sebagai jejas intraluminal atau stimuli yang selanjutnya menimbulkan respons inflamasi pada apendiks yang memunculkan gejala klinik apendiksitis. Pada sisi yang lain jejas trauma tumpul abdomen dilaporkan dapat menimbulkan inflamasi pada apendiks (Ramesh, dkk., 2002, Karavokyros, dkk., 2004). Pada keadaan ini inflamasi yang terjadi kemungkinan tidak melalui peristiwa PBP, dan bahkan mungkin peristiwa PBP terjadi kemudian setelah jejas pada apendiks oleh trauma tumpul abdomen. Pada peristiwa inflamasi didapat berbagai tanda-tanda klasik seperti *rubor*,

dolor, calor, tumor dan functio laesi. Peristiwa PBP dapat terjadi karena adanya gangguan fungsi (*functio laesi*) pada apendiks dimana salah satu fungsinya adalah mengeluarkan isi apendiks ke dalam sekum. Dengan demikian peristiwa PBP ini juga berkaitan dengan tanda inflamasi pada apendiks dan dalam hal ini dituangkan pada hipotesis 5 yang menyatakan terdapat hubungan antara PBP pada apendiks dengan reaksi inflamasi. Uji *t* kelompok PBP terlihat angka kemaknaan terhadap rerata TNF- α , IL-6, IFN- γ , CRP dan C3 masing-masing $< 0,05$, sedangkan IL-1 β tidak bermakna atau $> 0,05$. Pada analisis univariat individual PBP dengan elemen inflamasi, tujuh parameter inflamasi (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IFN- γ , CRP, C3 dan PA), hanya tampak perbedaan bermakna pada variabel IL-1 β dengan angka kemaknaan 0,015 atau $< 0,05$ dan IFN- γ dengan angka kemaknaan 0,031 atau $< 0,05$. Sedangkan pada TNF- α , IL-6, CRP, C3, dan PA, masing-masing tidak menunjukkan perbedaan bermakna. Pada analisis korelasi kanonik multivariat PBP dan MF bersama-sama menunjukkan korelasi PBP dengan elemen inflamasi, angka korelasi lebih dari 0,5 untuk lima elemen inflamasi (TNF- α = 0,732, IL-6 = 0,773, IFN- γ = 0,822, CRP = 0,548, C3 = 0,591) dan angka korelasi dua elemen inflamasi kurang dari 0,5 (IL-1 β = 0,483, PA = 0,240). Dari keseluruhan elemen inflamasi ini yang paling menonjol adalah IFN- γ . Korelasi kanonik PBP dengan semua elemen inflamasi menunjukkan angka korelasi kuat sebesar 0,873.

Uji *t* kelompok sitokin pada kelompok PBP (tabel 5.15), didapat juga perbedaan bermakna TNF- α dengan kemaknaan 0,007 atau $< 0,05$, dan IL-6 dengan kemaknaan 0,005 atau $< 0,05$, juga CRP dengan kemaknaan 0,035 atau $< 0,05$, dan C3 dengan kemaknaan 0,014 atau $< 0,05$. Keempat variabel inflamasi ini mendukung peristiwa inflamasi akut. Uji binomial antara PBP dengan IFN- γ , memperlihatkan "terdapat hubungan yang signifikan antara kelompok PBP dengan IFN- γ tinggi" ($p < 0,05$).

Sedangkan uji binomial antara IFN- γ dengan hasil pemeriksaan histopatologi, menunjukkan “proses radang kronik pada pemeriksaan histopatologi berhubungan dengan IFN- γ yang tinggi” ($p < 0,05$).

Dari hasil analisis di atas, munculnya variabel inflamasi akut yang bermakna dan angka korelasi yang kuat dapat dikatakan “kejadian PBP berkaitan dengan inflamasi kronik dengan kemungkinan terdapat *exacerbasi* akut”.

BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Inflamasi apendiks menimbulkan berbagai perubahan variabel-variabel penelitian di antaranya PBP, MF, C-3, CRP, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IFN- γ , dan PA.

Berdasarkan analisis statistik perubahan variabel-variabel tersebut dapat membuahkan kesimpulan sebagai berikut:

1. Terdapat perbedaan kadar sitokin inflamasi antara kelompok yang ada PBP pada apendiks dengan kelompok yang tidak ada PBP pada apendiks ($p < 0,05$).
2. Terdapat perbedaan kadar sitokin inflamasi antara kelompok yang ada MF pada apendiks dengan kelompok yang tidak ada MF pada apendiks ($p < 0,05$).
3. Terdapat hubungan antara PBP pada apendiks dengan MF di dalam lumen apendiks ($p < 0,05$), dengan koefisien kontingensi yang kuat (0,638).
4. Terdapat hubungan antara MF di dalam lumen apendiks dengan inflamasi ($p < 0,05$).
5. Terdapat hubungan antara PBP pada apendiks dengan inflamasi ($p < 0,05$).
6. Kejadian PBP pada apendiks berhubungan dengan inflamasi kronik dengan *exacerbasi* akut ($p < 0,05$).

7.1. Saran

Memperhatikan metode penelitian yang dirancang serta hasil penelitian yang diperoleh, maka dapat disarankan sebagai berikut:

1. Berdasarkan hasil penelitian bahwa PBP berhubungan dengan inflamasi kronik, perlu dilakukan penelitian lanjutan PBP sebagai uji diagnostik apendiksitis kronik dengan jumlah sampel yang memadai.
2. Berdasarkan pada hasil penelitian IL-1 β , IL-6 dan TNF- α , kurang terlihat perannya pada sirkulasi darah perifer. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian selanjutnya dengan memeriksa sitokin-sitokin ini pada daerah jejasan dengan jumlah sampel penelitian yang lebih besar.
3. PBP adalah kejadian masuknya MF dari sekum ke dalam apendiks. Kejadian ini kemungkinan juga berhubungan dengan gangguan peristaltik saluran pencernaan. Oleh karena itu perlu penelitian selanjutnya mengenai kejadian PBP dan kaitannya dengan peristaltik saluran pencernaan.
4. Berdasarkan pada hasil penelitian yang diperoleh, variabel pengisian balik pasif pada apendiks perlu disertakan dalam pertimbangan menegakkan diagnosis radang apendiks.
5. Berdasarkan fenomena pengisian balik pasif pada apendiks, PBP perlu disertakan sebagai bahan pertimbangan penanganan kasus apendiksitis, karena kemungkinan kejadian pengisian balik pasif sebagai salah satu sebab kejadian apendiksitis .

DAFTAR PUSTAKA

- Ambjornsson E., Bengmark S., 1984, Role of obstruction in the pathogenesis of acute appendicitis. *Am J Surg.*, 147:390-92.
- Ambjornsson E., 1985, Acute appendicitis related to fecal stasis. *J Chir et Gynaecol.*, 74:90-99.
- Arjatno Tjokronegoro., Sumedi Sudarsono., 2001, *Metodologi Penelitian Bidang Kedokteran*, Balai penerbit FKUI, Jakarta.
- Baker Robert J., 1985, Acute abdominal pain in *Manual of surgical therapeutics*. Little, Brown and Co. Boston, Pp.109-121.
- Barker DJP, Morris J, Nelson M., 1986, Vegetable consumption and acute appendicitis in 59 areas in England and Wales. *Br Med J.*, 292: 927-30.
- Bastaman Basuki, 1999, *Korelasi dan Regresi Linier dalam Metodologi Penelitian Kedokteran*, cetakan ketiga, editor Arjatno Tjokronegoro, Sumedi Sudarsono, Balai Penerbit FKUI Jakarta
- Bowers WF., 1939, Appendicitis: With special reference to pathogenesis, bacteriology and healing. *Arch Surg.*, 39: 362-422.
- Brandesky G., Waechter E., 1991, Acute exacerbation of chronic recurrent appendicitis in childhood, *Wien Med Wochenschr.*, 141(3):51-2.
- Burkit DP., 1971, The aetiology of appendicitis. *Br J Surg.*, 58:695-98.
- Coleman C., Thompson JE Jr., Bennion RS., Schmit PJ., 1998, White blood cell count is a poor predictor of severity of disease in the diagnosis of appendicitis, *Am Surg.* Oct; 64 (10) :983-5
- Condon RE., 1977, Appendicitis, In: Sabiston,ed., *Davis Christopher Textbook of Surgery*, 11thed., Philadelphia, WB Saunders Co., Pp.1062-78.
- Condon RE., Telford GL, 1991: Appendicitis. In: Townsend CM, eds. *Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice*. 14th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders and Co; pp: 884-898.
- Dahner W., M.D., 1993, *Appendicitis, Radiology review manual*. 2nd edition. Baltimore, Williams & Wilkins, Pp.496.
- Davis L., 1969, The Appendix, The alimentary canal. In: *Christopher's Textbook of Surgery*, 9th ed. Philadelphia. WB Sauncer's Co., Pp.704-11.
- Dinarello C A., Moldawer L L., 2000, Proinflammatory dan Anti-inflammatory Cytokines in Rheumatoid Arthritis, Amgen Inc. USA., Pp.16-17, 26.

- Driessen A, Creemers J, Geboes K., 1992, The innervation of the lymphoid tissue at the ileocolonic transition: an enzyme and immunohistochemical study. *Acta Anat (Basel)*, 144(4):304-10.
- Dunphy JE., 1981, Appendix. In: Dunphy JE and Way LW, eds. *Current Surgical diagnosis and treatment*, 5th ed., Los Altos California, 539-45, 578.
- Dymock RB., 1977, Pathological changes in the appendix: A review of 1000 cases. *Pathology*, 9: 331-39.
- Eisenberg RL., 1983, Filling defects in the Cecum, Abnormalities of the Appendix. *Gastrointestinal Radiology. A Pattern Approach*. Philadelphia. JB Lippincott Co., Pp.566-68.
- Ellis H., 1985, Appendix, Appendix and Colon. In: *Maingot's Abdominal Operations*, ed: Schwartz SI, Ellis H. New York. Appleton-Century-Crofts, Pp.1256-58.
- Ellis H., 1985, Appendix, Appendix and Colon. In: *Maingot's Abdominal Operations*, ed: Schwartz SI, Ellis H. New York. Appleton-Century-Crofts., Pp.1258-62.
- Gallin J L, Snyderman R, 1999, *Inflammation, Basic Principal and Clinical Correlates*, 3rd. ed. Lippincot, Williams & Wilkins, Pp.472-76.
- Goss CM, Gray H., 1959, *Anatomy of the human body*, 27th ed. Philadelphia. Lea Febiger, Pp.1284-89.
- Grossman EB., 1978. Chronic appendicitis. *Surg.Gynaecol & Obst.*, 146: 596-98.
- Gryboski J, Walker WA., 1983, *Gastrointestinal problem in the Infant*, 2nd ed. Philadelphia. WB Saunders Co., Pp.511-13.
- Guyton A C, M.D, 1991, *Somatic sensations in Textbook of medical physiology* 8 th edition. WB Saunders Co. USA, Pp.520-531.
- Guyton AC., 1996, *Gastrointestinal Physiology*. In: *Textbook of Medical Physiology*. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Co., Pp.668-742.
- Karavokyros I, Pikoulis E, Karamanakis P., A case of blunt abdominal trauma and posttraumatic acute appendicitis, *Ulus Travma Derg.* 2004 Jan;10(1):60-2.
- Kuby J, 1997, *Immunology*, Third Edition, WH Freeman and Co., New York, Pp.316, 369-75.
- Long John A., 1980, The Appendix. In: *Radiology of the colon*. ed. by Dreyfuss JR, Janower ML Section 21 *Golden's Diagnostic Radiology*. Baltimore. Williams & Wilkins, Pp. 476-92.
- Madiyono B. dkk., 1995, *Prakiraan Besar Sampei*. Dalam: *Dasar Dasar Metodologi Penelitian Klinis*, Ed. Sastroasmoro S, Ismael S, *Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI*, Binarupa Aksara Jakarta, hlm.: 187-212.

- Maingot R., 1974, Acute appendicitis. in *Abdominal Operations*. Vol.2. 6 th ed. USA: Appleton-Century-Crofts, Pp.1350-53.
- Maingot R., 1980, Acute appendicitis. In: Maingot R,ed. *Abdominal operations*. Vol II,7th ed. New York.Appleton century Croft, Pp.1431-43.
- Mattei P,MD., Sola JE, MD.,Yeo C J,MD., FACS., 1994, Chronic and Recurrence Appendicitis Are Uncommon Entities Often Mis diagnosed. *J.Am.Coll.Surg.*, 178:385-89.
- Meschan I, Ott DJ., 1984, The normal Ileocecal Valve, Basic Anatomy, Colon. In: *Roentgen Signs in Diagnostic Imaging*, 2nd ed. Vol.1. Philadelphia. W.B.Saunders Co., Pp.809-14.
- Meschan I., 1963, Technique of Radiologic Examination of the Colon. Intestine beyond the duodenum, The biliary tract. In: *Normal Radiographic Anatomy*. Philadelphia. WB Saunders Co., Pp.643-54.
- Migraine S, Atri M, Bret PM, Lough JO, Hinchey JE., 1997, Spontaneously resolving acute appendicitis: clinical and sonographic documentation, *Radiology*, Oct; 205 (1):55-58.
- Molmenti H, M.D., Ph.D., 2002., *Private Practice specializing in Plastic and Reconstructive Surgery*, Baltimore, MD. Review provided by VeriMed Healthcare Network, <http://health.yahoo.com/health/encyclopedia/000256/0.html>.
- Nuruk Cahyawati, JB Prasodjo, 2000, Apendikogram Barium "Meal" pada penderita tanpa keluhan perut, (Penelitian pendahuluan). Surakarta. FK UNS/RSUD DR Mirwardi.
- Okamoto T, Utsunomiya T, Inutsuka S, et al., 1997, The appearance of a normal appendix on barium enema examination does not rule out a diagnosis of chronic appendicitis: report of a case and review of the literature. *Surg. Today*, 27(6):550-53.
- Palmer GM, Shortsleeve MJ., 1998, Transient golden appendicolith. *South Med J.*, 1998 Jul;91(7): 665-66.
- Petras RE, Goldblum JR., 1996, Appendix, In: *Anderson's Pathology*, 10th ed. Ed, Damjanov I, Linder J. St Louis: Mosby-Year Book, Inc., 1729-32.
- Pieper R, Kager L, Tidefeldt U., 1982, Obstruction of appendix vermiformis causing acute appendicitis. *Acta Chir Scand.*, 148:63-72.
- Pujirahardjo, WJ., Poernomo, H., Machfoed, M.H., 1993, *Metode Penelitian dan Statistik Terapan*, Airlangga University Press, Surabaya.

- Putra ST., 1997, Konsep Patobiologi dan Imun Mukosal. Dalam: Imunologi Mukosal Kedokteran, ed. Soeparto P, dkk. Surabaya. Graubik, Hlm.27-47.
- Ramesh G, Ho PW, Ng KL, Jegan T., Appendicitis following blunt abdominal trauma., *Med J Malaysia*. 2002 Mar;57(1):123-4.
- Ravitch MM., 1982, Appendicitis. *Pediatrics*, Review article, 70(3):414-19.
- Riwanto I, Djokomoelyanto R., 1997, Clinical Existence of Mucosal Appendicitis. *M Med Indonesiana*, Vol. 32, No.2, Pp.51-58.
- Riwanto I., 1992, Acute appendicitis, intracecal pressure, and other causal factors (A clinical epidemiological study). *Academisch Proefschrift. Universiteit te Amsterdam. Netherland*, Pp.1-2, 5-7.
- Rhoades and Pflanzler, 1989, The processes of Absorption, Secretion, and Motility in the Large Intestine. The gastrointestinal system, In: *Human Physiology*. Orlando. Florida. Saunders college publishing, Pp.716-19.
- Robin, 1999, *Patologic Basis of Disease*, W.B.Saunders Co., Philadelphia, Pp. 839-40.
- Savrin RA, Clausen K, Martin EW, Cooperman M, 1979, Chronic and recurrent appendicitis. *Am.J.Surg*. 137:355-67.
- Schwartz SI., 1989, Appendix, in: *Principles of surgery*, 5th ed, vol 2. Singapore: Mc Graw-Hill Book Co., Pp.1315-25.
- Sigal L H, 1994, *Immunology and Inflammation., Basic Mechanism and Clinical Consequences. International Edition., McGraw-Hill, Singapore., Pp.288, 379-81.*
- Silen W., 1991, Acute Appendicitis. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. ed. by Wilson JD, et al. 12th ed. Vol 2. USA. Mc Graw-Hill, Inc., 1298-99.
- Singgih Santoso., 2003., *Buku latihan SPSS, Statistik non Parametrik., PT Elex Media Komputindo, Jakarta. hlm.238-55.*
- Singgih Santoso., 2003., *Buku latihan SPSS, Statistik Multivariat, PT Elex Media Komputindo, Jakarta.*
- Soo KS, Michie CA, Baker SR, Wyllie JH, Beverley PC., 1995, *Clin Exp Immunol* 1995 Apr;100(1):133-8
- Sunami A, Ajung., 1988, *Entamoeba Histolytica*. In: Srisasi Gandahusada, Wita Pribadi, Herry D ILLaude (Eds.) *Prasitologi Kedokteran*. Jakarta. Balai Penerbit FKUI. Hlm. 86-92.

- Suprpto Ma'at, 2001, *Inflamasi, Laboratorium / Instalasi Patologi Klinik FK UNAIR / RSUD Dr.Sutomo, Surabaya.*
- Suryadi, Suhardiyono, Riwanto, 1988, *Pola abdomen akutum di RS dr Kariadi, Semarang,Indonesia. The 5th Annual meeting of Indonesian Surgeon association, Solo.*
- Sutton D,1987, *Barium examination in The stomach and duodenum. A textbook of radiology and imaging, London.Churchill Livingstone. Pp.813-17.*
- Talbert JL, Zuidema GD., 1966, *Appendicitis - A Reappraisal of an Old Problem. Surg Clin of North Am., 46: 1101-07.*
- Tsuji M, Puri P, Reen DJ., 1993, *Characterisation of the local inflammatory response in appendicitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr., Jan, 16(1):43-48.*
- Victor Hebert M.D., 1995, *Dietary fiber in Tital nutrition: The only guide you'll ever need.St.Martin press, New York., Pp.139-47.*
- Wangenstein OH, Burgie RE, Dennis C, Ritchie WP., 1937, *Studies in the etiology of acute appendicitis, The significans of the structure and function of the vermiform appendix in the genesis of appendicitis. A preliminary report. Ann Surg., 106(5): 910-42.*
- Way LW MD., 1994, *Appendix. in: a Lange medical book. Current surgical diagnosis & treatment. Apleton & Lange. Connecticut, Pp.610-14.*
- Webner D, M.D., 2003., *Department of Family Medicine, University of Pennsylvania Medical Center, Philadelphia, PA. Review provided by VeriMed Healthcare Network. <http://health.yahoo.com/health/encyclopedia/000256/0.html>.*
- Wilcox RT, Traverso LW., 1997, *Surg Clin North Am Dec;77(6):1355-70.*
- Wild D., 1994, *The Immunoassay Handbook, Stockton Press, New York, USA.Pp.78-79 and 170-74.*
- Wilfried Herdin Sibuea., 1996, *Kegunaan apendikogram barium per oral dalam menegakkan diagnosis apendisitis akut. Maj.Kedok.Indon., April, 46:165-69.*

Lampiran 1: Ijin Penelitian.



PEMERINTAH PROPINSI JAWA TENGAH
RSUD DR. MOEWARDI

Jl. Sel. Soerabaya 131, Telp. 041-3411234-3411235 Surakarta 57126

SURAT KETERANGAN

4452 / 0000 / 2003

Berdasarkan surat permohonan ijin penelitian Mahasiswa Program Studi S-3 Ilmu Kedokteran FK Universitas Airlangga Surabaya an. **JB. Prasodjo, dr.Sp.Rad** tanggal - th. 2002, dengan judul **"Hubungan Antara Pengisian Balik Pasif Dengan Reaksi Inflamasi Pada Apendiks"**.

Dengan ini menerangkan kami **menyetujui** penelitian tersebut dilaksanakan di **RSUD Dr. Moewardi Surakarta**.

Demikian surat keterangan ini dibuat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surakarta, 6 Januari 2003

RESEPTI MOEWARDI SURAKARTA

Direktur,



JAWA DE H. SARDJANA, MMR

NIP. 140 106 434

Lampiran 2: *Ethical Clearance*

ETHICAL REVIEW COMMITTEE
PANITIA KELAIKAN ETIK

School of Medicine Sebelas Maret University,
 Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret

Moewardi Hospital of Surakarta
 RS. dr. Moewardi Surakarta



ETHICAL CLEARANCE
KELAIKAN ETIK

No. 001 / 2017 / 001 /

The Ethical Review Committee School of Medicine Sebelas Maret University, Moewardi
 Panitia Kelainan Etik Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, RSUD. Moewardi

Hospital of Surakarta, after reviewing the proposed design, hereby to certify
 Surakarta, setelah menilai rancangan penelitian yang diusulkan, dengan ini menyatakan

that the research proposal
 bahwa rancangan penelitian

topic
 berjudul : Hubungan antara Penelitian Rantai Pasok (Pir) dengan
Infeksi pada Apendiks

principal investigator
 peneliti utama : Dr. Pradono, dr, Sp. Rad.

location of research
 lembaga tempat penelitian : RSUD. Dr. Moewardi Surakarta

is ethically approved.
 dinyatakan laik etik.

Issued on 11/01/2017

Chairman
 Ketua

(Signature)
 Ketua Panitia Kelainan Etik
 Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret

Lampiran 3: Lembar Persetujuan.

"LEMBAR PERSETUJUAN"
 ("INFORMED CONSENT")

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama _____

Umur _____

Alamat _____

Pekerjaan _____

1. Adalah penderita
2. Adalah keluarga (ibu, ayah, adik, kakak, *) dan penderita

Bernama _____

Setelah mendengarkan penjelasan tentang pemeriksaan laboratorium dan penelitian usus buntu, saya dengan ini menyatakan persetujuannya bahwa saya atau penderita tersebut dilakukan pemeriksaan laboratorium usus buntu serta penalaran laboratorium untuk kepentingan penelitian.

Surakarta, _____

Penderita / Keluarga penderita

Menyaksikan

1. Dokter / perawat yang bertugas

2. Teman / Keluarga penderita

(SAPRANTO YUNIANTO)

*Coreng coreng tidak perlu

Lampiran 4: Lembar Pengamatan Darah Rutin.



LABORATORIUM KLINIK

Prodia

HEMATOLOGY SYSTEM
CELL-DYN 3700

Penanggung Jawab : dr. Iahono, Sp.PK
Jl. Ronggowarsito No.143 Solo 57131
Telp/Fax (0271) 846378

Specimen ID 03216081
Patient Adit, N
Sex M UOB
Dr. I. B. Prasodjo SpBart
Ruang 11111111

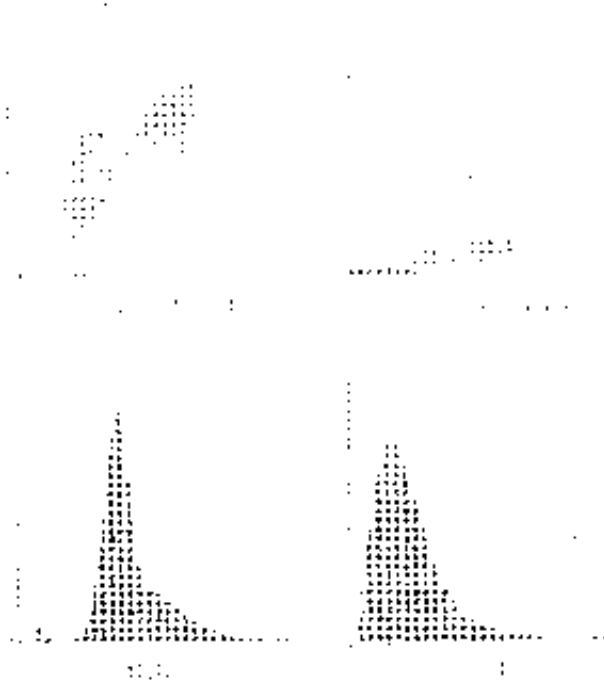
21 Mar 2003 10:08
Operator ID NR
Sequence # 1000
Open Sample

WBC 4.92 10⁹/L
NEU 70.5 45.2 %
LYM 25.5 31.2 %
MON 2.0 3.1 %
EOS 1.0 1.2 %
BASO 0.0 0.3 %

HGB 12.5 g/dL
HCT 37.6 %
MCV 88.9 fL
MCH 28.8 pg
MCHC 33.2 g/dL
RDW 12.7 %

PLT 333 10⁹/L
MPV 6.29 fL

To
11111111
11111111



RUTIN		RUTIN	
WBC (10 ⁹ /L)	4.92	MCV (fL)	88.9
NEU (%)	70.5	MCH (pg)	28.8
LYM (%)	25.5	MCHC (g/dL)	33.2
MON (%)	2.0	RDW (%)	12.7
EOS (%)	1.0	PLT (10 ⁹ /L)	333
BASO (%)	0.0	MPV (fL)	6.29



Lampiran 5: Lembar Pengamatan CRP dan C3.



SOLO 57135
 Jl. Pahlawan No. 41
 Telp. (0271) 641117
 Fax (0271) 641118

Dr. DR. Dr. IR. Suparman, Sp.PA
 Dr. Tamsil, Sp.PK

01210001

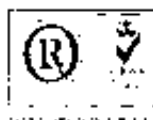
Dokter : DR. Prasadjo, dr. SpRAD.
 No Lab : 01210001 Tanggal : 21/03/03
 No CIP : 050100030301399
 Nama : Adat, Tb/E/UMP/05/21/03/03
 Umur : 23 th Kelamin : Laki-laki
 Alamat : Penelitian Dr. JB Prasadjo
 Solo

Hal : 1

Pemeriksaan	Hasil	Nilai Rujukan	Satuan	Keterangan
SEROLOGI				
he-CRP	51.2 *	<= 11	mg/L	
C3 Komplemen	240	82 - 160 84 - 160	mg/dl	Usia 30 tahun Usia 30 tahun

Cetakan :

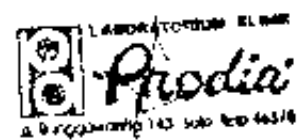
Penarikan :



Revisi: 270 2012

Lampiran 6: Hasil Pemeriksaan IL-6, TNF- α , IL-1 β , IFN- γ (R&D systems).HASIL PEMERIKSAAN IL-6HS TNF- α HS IL-1 β HS IFN- γ (R&D Systems)

No	Kode	IL-6 HS pg/ml	TNF- α HS pg/ml	IL-1 β HS pg/ml	IFN- γ HS pg/ml
1	K-45	.76	3.56	23	5.67
2	K-40	.65	3.48	11	3.97
3	K-62	1.35	4.65	32	5.36
4	K-81	15.37	30.59	27.52	23.20
5	K-28	6.06	21.53	6.74	18.87
6	K-80	1.84	7.25	4.35	15.64
7	K-39	8.68	19.05	7.20	19.03
8	K-74	8.68	18.52	6.72	18.87
9	K-41	8.47	19.46	7.13	18.24
10	K-27	2.34	13.93	4.11	6.20
11	K-29	1.72	6.94	3.42	7.65
12	C-77	.54	3.06	10	5.12
13	C-31	.71	5.54	12	5.16
14	C-05	1.13	3.42	42	5.75
15	C-26	14.93	32.14	31.53	23.60
16	C-34	2.21	12.17	5.43	10.56
17	C-36	1.15	12.24	4.36	7.65
18	C-66	2.64	11.55	4.31	6.72
19	C-49	8.83	23.10	6.87	18.76
20	C-59	.81	7.12	4.97	6.73
21	C-56	3.52	7.36	3.51	6.88
22	C-32	3.72	5.64	2.96	5.98



Lampiran 7: Hasil Pemeriksaan CRP dan C3.

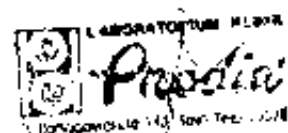
Hasil pemeriksaan CRP, C-3

No	Kode	CRP mg/L	C-3 mg/dl
1	K-45	4.23	79.00
2	K-40	2.90	73.00
3	K-62	1.96	89.00
4	K-61	51.20	240.00
5	K-28	13.09	152.00
6	K-90	6.21	124.00
7	K-39	15.34	144.00
8	K-74	14.70	147.00
9	K-41	15.82	152.00
10	K-27	7.57	143.00
11	K-29	8.76	102.00
12	C-77	2.43	79.00
13	C-31	3.54	76.00
14	C-06	4.76	73.00
15	C-28	54.21	202.00
16	C-34	12.00	132.00
17	C-36	5.23	115.00
18	C-88	7.43	121.00
19	C-49	13.65	154.00
20	C-59	8.34	132.00
21	C-56	9.34	103.00
22	C-32	7.57	105.00

Lampiran 8: Hasil Pemeriksaan Hb, Lekosit, Platelete, LFD.

Hasil Pemeriksaan Hb, Lekosit, Platelete, LFD
 di Laboratorium Prodia

No	Kode	Hb g/dl	Lekosit mm ³	Platelet mm ³	LFD mm ³
1	K-45	11.20	45000	110000	10
2	K-40	13.00	39000	870000	20
3	K-02	11.40	46000	1800000	17
4	K-31	12.50	44000	220000	10
5	K-28	10.60	16000	230000	10
6	K-80	13.00	20000	1100000	15
7	K-39	11.50	80000	2100000	26
8	K-74	15.10	74000	2150000	10
9	K-33	13.70	198000	2900000	8
10	K-27	12.10	56000	3900000	20
11	K-29	12.90	55500	2250000	15
12	C-77	11.50	90800	2210000	20
13	C-31	14.80	72000	2950000	10
14	C-06	11.60	84800	3680000	10
15	C-26	12.40	21200	5390000	52
16	C-34	13.60	8210	2940000	8
17	C-36	11.30	5390	2550000	20
18	C-66	14.90	10300	2440000	14
19	C-49	14.80	5910	2120000	1
20	C-59	12.20	6610	2120000	12
21	C-56	12.90	10500	2390000	18
22	C-32	12.30	12900	3570000	120



Lampiran 9: Hasil Pemeriksaan persentasi (%) Eosinofil, Basofil, Netrofil, Limfosit, Monosit

*HASIL PEMERIKSAAN persentasi (%)
Eosinofil, Basofil, Netrofil, Limfosit, Monosit*

No	Kode	Eosinofil	Basofil	Netrofil	Limfosit	Monosit
1	K-40	71	56	78.90	14.00	5.77
2	K-40	1.41	81	57.80	33.98	5.60
3	K-82	14.20	80	53.70	36.20	5.05
4	K-81	7.63	73	49.20	31.15	11.30
5	K-28	3.56	90	49.70	38.60	7.13
6	K-80	1.06	53	59.30	30.10	8.99
7	K-39	2.14	88	65.60	25.80	5.88
8	K-74	2.89	66	57.90	34.60	3.98
9	K-41	.61	.22	90.30	5.72	3.75
10	K-27	5.99	.36	43.90	46.40	3.37
11	K-29	3.22	56	65.20	23.20	6.81
12	C-77	4.65	.65	59.50	26.70	8.55
13	C-31	1.20	74	54.40	34.40	9.28
14	C-08	3.49	.99	61.10	27.50	6.96
15	C-26	.50	40	82.20	11.40	5.56
16	C-34	2.33	.70	51.90	37.70	7.45
17	C-38	5.92	55	50.40	38.50	4.64
18	C-66	1.28	.59	71.70	17.30	9.16
19	C-48	6.51	1.00	48.40	38.00	6.02
20	C-59	5.91	.55	61.00	24.30	8.22
21	C-58	.66	.54	73.80	13.40	7.09
22	C-32	1.43	.39	78.10	13.20	6.85



Lampiran 10: Hasil Analisis Statistik

a. Hasil Perhitungan statistik Korelasi Kappa pemeriksaan PA-1 dan PA-2

Case Processing Summary						
	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
PA Observer 2 * PA Observer 1	22	100.0%	0	.0%	22	100.0%

PA Observer 2 * PA Observer 1 Crosstabulation					
		PA Observer 1			Total
		Normal	Radang Akut	Radang Kronis	
PA Observer 2	Normal	5			5
	Radang Akut	1	2	2	5
	Radang Kronis			12	12
Total		6	2	14	22

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	25.981(a)	4	.000
Likelihood Ratio	27.289	4	.000
Linear-by-Linear Association	17.378	1	.000
N of Valid Cases	22		

a 8 cells (88.9%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .45.

Symmetric Measures					
		Value	Asymp. Std. Error(a)	Approx. T(b)	Approx. Sig.
Interval by Interval	Pearson's R	.910	.051	9.796	.000(c)
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	.894	.063	8.929	.000(c)
Measure of Agreement	Kappa	.761	.120	4.985	.000
N of Valid Cases		22			

a Not assuming the null hypothesis.

b Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

c Based on normal approximation.

b. Analisis waktu barium mencapai apendiks

Uji Hipotesis Mean dengan T-Test : Menguji jam pencapaian Jarak 4 (lewat apendiks) dari data awal.

One-Sample Statistics				
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
JAM	12	4,625	1,367	,395

One-Sample Test						
	Test Value = 6.0					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
JAM	-3,484	11	,005	-1,375	-2,244	-,506

Hasil analisa: Pengujian Hipotesis Mean dengan t-test

Tujuan pengujian ini untuk membuktikan apakah rata-rata jam yang dibutuhkan untuk mencapai coecum (lewat apendiks) benar-benar kurang dari 6 jam?

Langkah pengujian:

1. H_0 : $\mu \geq 6$ jam (rata-rata jam yang dibutuhkan)
 H_a : $\mu < 6$ jam (rata-rata jam yang dibutuhkan)
2. Pengujian dengan t-test
3. Hasil pengujian:
Rata-rata jam yang dibutuhkan berdasar kasus 1 s/d 12 = 4,625 jam
Selisih rata-rata yang dibutuhkan dengan jam yang dituji = - 1,375
Nilai t hitung = - 3,484 batas penolakan 0,005
4. Kesimpulan: H_0 ditolak , H_a diterima, berarti rata-rata jam yang dibutuhkan adalah kurang dari 6 jam adalah benar-benar meyakinkan dengan derajat kemaknaan 1 persen.

c. Analisis asumsi OR = 2

Asumsi OR=2

Untuk jumlah sampel Kasus = Kelola:

Dengan asumsi OR=2, Jumlah kasus 9 dan kelola 9

Kasus didapat 11, kelola didapat 11

Dikembalikan pada perhitungan semula: ternyata OR yang didapat,

PBP - PA gold, OR = 2,000

MF - PA gold, OR = 6,429

PBP dan Kasus (klinis), OR = 2,100

MF dan Kasus (klinis), OR = 4,667

Menghitung RO dengan asumsi

Faktor resiko : PBP

Efek : PA gold

PA Gold Standard * PBP Crosstabulation
Count

		PBP		Total
		Ada	Tidak Ada	
PA Gold Standard	PA Positif	8	8	16
	PA Negatif	2	4	6
Total		10	12	22

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for PA Gold Standard (PA Positif / PA Negatif)	2.000	.282	14.198
For cohort PBP = Ada	1.500	.437	5.148
For cohort PBP = Tidak Ada	.750	.355	1.585
N of Valid Cases	22		

Menghitung RO, dengan asumsi:

Faktor resiko : MF

Efek : PA gold standard

PA Gold Standard * Fekalit Crosstabulation
Count

		Fekalit		Total
		Ada	Tidak Ada	
PA Gold Standard	PA Positif	9	7	16
	PA Negatif	1	5	6
Total		10	12	22

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for PA Gold Standard (PA Positif / PA Negatif)	6.429	.605	68.312
For cohort Fekalit = Ada	3.375	.536	21.264
For cohort Fekalit = Tidak Ada	.525	.271	1.017
N of Valid Cases	22		

Menghitung RO dengan asumsi
 Faktor resiko : PBP
 Efek : Klinis (Kasus)

Kelompok * PBP Crosstabulation
Count

Kelompok		PBP		Total
		Ada	Tidak Ada	
Kelompok	Kasus	6	5	11
	Kelola	4	7	11
Total		10	12	22

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Kelompok (Kasus / Kelola)	2.100	.381	11.589
For cohort PBP = Ada	1.500	.580	3.878
For cohort PBP = Tidak Ada	.714	.325	1.568
N of Valid Cases	22		

Menghitung RO, dengan asumsi:
 Faktor resiko : MF
 Efek : Klinis (kasus)

Kelompok * Fekalit Crosstabulation
Count

Kelompok		Fekalit		Total
		Ada	Tidak Ada	
Kelompok	Kasus	7	4	11
	Kelola	3	8	11
Total		10	12	22

	Risk Estimate Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
		Odds Ratio for Kelompok (Kasus / Kelola)	4.667
For cohort Fekalit = Ada	2.333	.806	6.758
For cohort Fekalit = Tidak Ada	.500	.211	1.183
N of Valid Cases	22		

d. Analisis Korelasi dengan koefisien Kontingensi PBP-MF

Tabel 5.17
Tabulasi Silang PBP - MF bersama-sama

		MF		Total
		Ada	Tidak Ada	
PBP	Ada	7	3	10
	Tidak Ada	3	9	12
Total		10	12	22

Tabel Uji Chi-Square PBP dan MF bersama-sama

Uji Chi-Square					
	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1-sided)
<i>Pearson Chi-Square</i>	4.455(b)	1	0.035		
<i>Continuity Correction(a)</i>	2.825	1	0.093		
<i>Likelihood Ratio</i>	4.603	1	0.032		
<i>Fisher's Exact Test</i>				0.084	0.046
<i>Linear-by-Linear Association</i>	4.253	1	0.039		
<i>N of Valid Cases</i>	22				
<i>a Computed only for a 2x2 table</i>					
<i>b 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4.55.</i>					

Tabel 5.18
Koefisien Kontingensi PBP dan MF bersama-sama

Symmetric Measures			
		Value	Approx. Sig.
<i>Nominal by Nominal</i>	<i>Contingency Coefficient</i>	0.410	0.035
<i>N of Valid Cases</i>		22	
<i>a Not assuming the null hypothesis.</i>			
<i>b Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.</i>			

Tabel 5.19
Korelasi PBP dan MF
Kelompok kasus dan kelompok kelola diperbandingkan
Tabulasi Silang PBP * MF

Kelompok		MF		Total
		Ada	Tidak Ada	
Kasus	PBP	Ada	6	6
		Tidak Ada	1	4
	Total		7	4
Kelola	PBP	Ada	1	3
		Tidak Ada	2	5
	Total		3	8

Tabel Uji Chi-Square PBP dan MF
Kelompok kasus dan kelompok kelola dibandingkan

Uji Chi-Square						
Kelompok		Value	df	Asymp Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Kasus	<i>Pearson Chi-Square</i>	7.543(b)	1	0.006		
	<i>Continuity Correction(a)</i>	4.482	1	0.034		
	<i>Likelihood Ratio</i>	9.417	1	0.002		
	<i>Fisher's Exact Test</i>				0.015	0.015
	<i>Linear-by-Linear Association</i>	6.857	1	0.009		
	<i>N of Valid Cases</i>	11				
Kelola	<i>Pearson Chi-Square</i>	.016(c)	1	0.898		
	<i>Continuity Correction(a)</i>	.000	1	1.000		
	<i>Likelihood Ratio</i>	.017	1	0.898		
	<i>Fisher's Exact Test</i>				1.000	0.721
	<i>Linear-by-Linear Association</i>	.015	1	0.903		
	<i>N of Valid Cases</i>	11				
<i>a Computed only for a 2x2 table</i>						
<i>b 4 cells (100.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.82.</i>						
<i>c 3 cells (75.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.09</i>						

Tabel 5.20
Koefisien kontingensi PBP dan MF
Kelompok kasus dan kelompok kelola dibandingkan

<i>Symmetric Measures</i>				
Kelompok			<i>Value</i>	<i>Approx. Sig.</i>
Kasus	<i>Nominal by Nominal</i>	<i>Contingency Coefficient</i>	0.638	0.006
	<i>N of Valid Cases</i>		11	
Kelola	<i>Nominal by Nominal</i>	<i>Contingency Coefficient</i>	0.039	0.898
	<i>N of Valid Cases</i>		11	
<i>a Not assuming the null hypothesis.</i>				
<i>b Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.</i>				

e. Analisis Korelasi Kanonik Variabel Tergantung (PBP dan MF) dengan Variabel Bebas Inflamasi (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ , CRP, C3, dan PA)

Korelasi kanonik PBP, MF (dependen) dengan Semua parameter inflamasi (7parameter) (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IFN- γ , CRP, C-3, PA) (independent)

Manova

The default error term in MANOVA has been changed from WITHIN CELLS to WITHIN+RESIDUAL. Note that these are the same for all full factorial designs.

***** Analysis of Variance *****

22 cases accepted.
0 cases rejected because of out-of-range factor values.
0 cases rejected because of missing data.
1 non-empty cell.

1 design will be processed.

Adjusted WITHIN CELLS Correlations with Std. Devs. on Diagonal

	PBP	MF
PBP	.321	
MF	.015	.427

Statistics for ADJUSTED WITHIN CELLS correlations

Log(Determinant) = -.00023
Bartlett test of sphericity = .00289 with 1 D. F.
Significance = .957

F(max) criterion = 1.77413 with (2,14) D. F.

Adjusted WITHIN CELLS Variances and Covariances

	PBP	MF
PBP	.103	
MF	.007	.183

Adjusted WITHIN CELLS Sum-of-Squares and Cross-Products

	PBP	MF
PBP	1.441	
MF	.029	2.556

***** Analysis of Variance -- design 1 *
EFFECT .. WITHIN CELLS Regression
Adjusted Hypothesis Sum-of-Squares and Cross-Products

	PBP	MF
PBP	4.014	
MF	2.425	2.898

Multivariate Tests of Significance (S = 2, M = 2, N = 5 1/2)

Test Name	Value	Approx. F	Hypoth. DF	Error DF	Sig. of F
Pillais	1.08709	2.38159	14.00	28.00	.025
Hotellings	3.88147	3.32698	14.00	24.00	.005
Wilks	.15522	2.85669	14.00	26.00	.010
Roys	.77405				

Note.. F statistic for WILKS' Lambda is exact.

Eigenvalues and Canonical Correlations

Root No.	Eigenvalue	Pct.	Cum. Pct.	Canon Cor.	Sq. Cor
1	3.426	88.260	88.260	0.880	0.774
2	.456	11.740	100.000	0.559	0.313

Dimension Reduction Analysis

Roots	Wilks L.	F Hypoth. DF	Error DF	Sig. of F	
1 TO 2	.15522	2.85669	14.00	26.00	0.010
2 TO 2	.68696	1.06327	6.00	14.00	0.429

 EFFECT .. WITHIN CELLS Regression (Cont.)
 Univariate F-tests with (7,14) D. F.

Variable	Sq. Mul. R	Adj. R-sq.	Hypoth. MS	Error MS
PBP	.73582	.60374	.57337	.10293
MF	.53132	.29698	.41401	.16260

Variable	Sig. of F
PBP	.003
MF	.091

***** Analysis of Variance -- design 1 ***
 Raw canonical coefficients for DEPENDENT variables
 Function No.

Variable	1	2
PBP	1.594	-1.512
MF	.633	2.104

 Canonical Weight
 Standardized canonical coefficients for DEPENDENT variables
 Function No.

Variable	1	2
PBP	.813	-.771
MF	.322	1.072

 Canonical Loading
 Correlations between DEPENDENT and canonical variables
 Function No.

Variable	1	2
PBP	.958	-.288
MF	.688	.726

 Variance in dependent variables explained by canonical variables

CAN. VAR.	Pct Var DE	Cum Pct DE	Pct Var CO	Cum Pct CO
1	69.528	69.528	53.818	53.818
2	30.472	100.000	9.539	63.357

 Raw canonical coefficients for COVARIATES
 Function No.

COVARIATE	1	2
IL-1 β	.583	-.088
TNF- α	-.139	-.150
IL-6	.181	-.261
IFN- γ	-.144	.174
CRP	-.327	.086
C3	.011	.038
PA	.012	-1.274

***** Analysis of Variance -- design 1 *
 Canonical Weight

Standardized canonical coefficients for COVARIATES
 CAN. VAR.

COVARIATE	1	2
IL-1 β	4.680	-.704
TNF- α	-1.225	-1.322
IL-6	.844	-1.215
IFN- γ	-.975	1.173
CRP	-4.504	1.188
C3	.426	1.503
PA	.010	-1.069

 Canonical loading

Correlations between COVARIATES and canonical variables
 CAN. VAR.

Covariate	1	2
IL-1 β	-.483	.333
TNF- α	-.732	.054
IL-6	-.773	.097
IFN- γ	-.822	.087
CRP	-.548	.341
C3	-.591	.120
PA	-.240	-.690

 Variance in covariates explained by canonical variables

CAN. VAR.	Pct Var DE	Cum Pct DE	Pct Var CO	Cum Pct CO
1	30.390	30.390	39.261	39.261
2	3.296	33.686	10.529	49.789

 Regression analysis for WITHIN CELLS error term-Individual Univariate
 .9500 confidence intervals

Dependent variable .. PBP

PBP

COVARIATE	B	Beta	Std. Err.	t-Value	Sig. of t
IL-1 β	.25734	4.05680	.093	2.756	0.015
TNF- α	-.04749	-.81922	.037	-1.279	0.222
IL-6	.09924	.90679	.078	1.280	0.221
IFN- γ	-.07626	-1.01079	.032	-2.394	0.031
CRP	-.14752	-3.98649	.057	-2.574	0.022
C3	.00152	.11670	.007	.205	0.841
PA	.10988	.18082	.117	.939	0.364

* * * * * Analysis of Variance -- design 1 * *

Regression analysis for WITHIN CELLS error term (Cont.)

Dependent variable .. PBP

PBP(Cont.)

COVARIATE	Lower -95%	CL- Upper
IL-1 β	.057	.458
TNF- α	-.127	.032
IL-6	-.067	.265
IFN- γ	-.145	-.008
CRP	-.270	-.025
C3	-.014	.017
PA	-.141	.361

Dependent variable .. MF

MF

COVARIATE	B	Beta	Std. Err.	t-Value	Sig. of t
IL-1 β	.16160	2.54748	.124	1.299	0.215
TNF- α	-.07411	-1.27860	.049	-1.499	0.156
IL-6	.00194	.01775	.103	.019	0.985
IFN- γ	-.00861	-.11406	.042	-.203	0.842
CRP	-.08307	-2.24485	.076	-1.088	0.295
C3	.01133	.86788	.010	1.143	0.272
PA	-.25989	-.42770	.156	-1.668	0.118

MF

COVARIATE	Lower -95%	CL- Upper
IL-1 β	-.105	.428
TNF- α	-.180	.032
IL-6	-.220	.223
IFN- γ	-.100	.082
CRP	-.247	.081
C3	-.010	.033
PA	-.594	.074

 * * * * * Analysis of Variance -- design 1 *
 EFFECT .. CONSTANT
 Adjusted Hypothesis Sum-of-Squares and Cross-Products

	PBP	MF
PBP	1.809	
MF	1.385	1.060

 Multivariate Tests of Significance (S = 1, M = 0, N = 5 1/2)

Test Name	Value	Exact F	Hypoth. DF	Error DF	Sig. of F
Pillais	.62245	10.71621	2.00	13.00	.002
Hotellings	1.64865	10.71621	2.00	13.00	.002
Wilks	.37755	10.71621	2.00	13.00	.002
Roys	.62245				

Note.. F statistics are exact.

 Eigenvalues and Canonical Correlations

Root No.	Eigenvalue	Pct.	Cum. Pct.	Canon Cor.
1	1.649	100.000	100.000	0.789

 EFFECT .. CONSTANT (Cont.)
 Univariate F-tests with (1,14) D. F.

Variable	Hypoth. SS	Error SS	Hypoth. MS	Error MS	F	Sig. of F
PBP	.80945	1.44096	1.80945	.10293	17.58017	.001
MF	1.05957	2.55645	1.05957	.18260	5.80259	.030

 EFFECT .. CONSTANT (Cont.)
 Raw discriminant function coefficients
 Function No.

Variable	1
PBP	2.697
MF	1.143

 * * * * * Analysis of Variance -- design 1 * *
 EFFECT .. CONSTANT (Cont.)
 Standardized discriminant function coefficients
 Function No.

Variable	1
PBP	.865
MF	.488

Estimates of effects for canonical variables
Canonical Variable

Parameter	1
1	8.463

Correlations between DEPENDENT and canonical variables
Canonical Variable

Variable	1
PBP	.873
ME	.501
