

PENGARUH LASER DOSIS RENDAH TERHADAP KETEBALAN EPIDERMIS, KETEBALAN DAN KERAPATAN KOLAGEN PADA PENDERITA FILARIASIS KRONIS DENGAN LIMFEDEMA STADIUM II

The Influence Of Low Dose Laser In Epidermis Thickness, Collagen Thickness And Collagen Density In Chronic Filariasis Patient With 3rd Stage Lymphedema

Ambar Sulianti

Universitas Pendidikan Indonesia - Bandung
email korespondensi: ambarleeanty@gmail.com

Abstrak

Limfedema karena filariasis kronis berdampak pada masalah estetika, mobilitas, kecacatan, penurunan produktifitas kerja, dan ekonomi. Limfedema stadium lanjut bersifat menetap akibat fibrosis pembuluh limfe serta jaringan sekitarnya. Fibrosis yang sudah terjadi menyebabkan aliran limfe menjadi terhambat sehingga proses fibrogenesis terus berlanjut. Pada limfedema stadium III, terjadi peningkatan volume dalam jumlah besar pada anggota gerak diikuti perubahan pada kulit (dermatosklerosis) dan jaringan subkutan. Pada kondisi ini belum ditemukan metode penanganan yang memuaskan. Perlu dicari solusi untuk menurunkan fibrosis pada penderita filariasis kronis stadium III. Penggunaan Laser Dosis Rendah (LDR) telah banyak diteliti menurunkan fibrosis di berbagai jaringan tubuh pada penyakit bukan filariasis. Penelitian ini bertujuan menganalisis efek LDR terhadap fibrosis yang diamati secara histopatologi dari ketebalan epidermis, ketebalan dan kerapatan kolagen penderita filariasis kronis dengan limfedema stadium III. Desain penelitian ini menggunakan Eksperimen Kuasi dengan rancangan test sebelum dan sesudah dengan kontrol. Keseluruhan penelitian ini menggunakan 20 sampel yang dibagi dalam kelompok kontrol dan perlakuan. Kelompok kontrol diberi standard penanganan dasar limfedema. Kelompok perlakuan diberi standard penanganan dasar ditambah LDR pada akupoin. Uji beda antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol digunakan Uji T-Tidak Berpasangan untuk data rasio berdistribusi normal dan Mann-Whitney untuk data rasio tidak berdistribusi normal atau data ordinal. Hasil penelitian ini menunjukkan penurunan median ketebalan epidermis pada kelompok perlakuan sebesar 18,33 μm dan peningkatan pada kelompok kontrol sebesar 6,67 μm (p ITT=0,165; p perprotokol=0,034). Terdapat penurunan ketebalan kolagen membrana basalis pada kelompok kontrol sebesar 2,5 μm dan pada kelompok perlakuan sebesar 15 μm ($p=0,027$). Terdapat peningkatan median skor kerapatan kolagen dermis pada kelompok kontrol sebesar 4 dan kelompok perlakuan sebesar 0,5 ($p=0,190$). LDR menurunkan ketebalan epidermis, menurunkan ketebalan kolagen membrana basalis, dan tidak menurunkan kerapatan kolagen dermis namun menghambat progresifitas kerapatan kolagen dermis.

Kata kunci: Filariasis kronis, limfedema stadium III, LDR, fibrosis, epidermis, kolagen.

Abstract

Concern have been expressed on the deleterious effects (aesthetic, mobility, work productivity and economic) due to lymphedema in chronic lymphatic filariasis. Advanced stage of lymphedema is permanent in nature due to irreversible lymph system fibrosis which leads to progressive fibrogenesis in the surrounding tissues. In 3rd stage lymphedema of chronic filariasis, a high volume increase occurred on extremities followed by dermis and subcutis alteration. Present method of management to solve this condition, however, appears to be unsatisfactory. There is need to search for more effective method to decrease fibrosis in 3rd stage lymphedema of chronic filariasis. Low Dose Laser (LDL) have been experimentally studied to decrease tissue fibrosis in many diseases, but none in lymphatic filariasis. This study attempt to analyze the role of LDL on fibrosis process by observing epidermis thickness, basal membrane collagen thickness, and dermis collagen density in 3rd stage lymphedema of chronic filariasis. This is a quasi-experimental research using pre- and post test with control design. Of the 20 cases involved in this study, the control group was given WHO standard lymphedema management whereas the treatment group was given the same management plus LDL in specified accupoints. To observe the difference between treatment and control group, this study uses Independent T Test for normal distribution ratio data at a significant level of 5%, or Mann-Whitney Test for unequal distribution ratio data or ordinal data. This study showed 18.33 μm decrease of median epidermis thickness in treatment group and 6.67 μm increase in control group (p ITT=0.165, p perprotokol=0.034). There was 2.5 μm decrease of basal membrane collagen thickness in treatment group and 15 μm decrease in control group ($p=0.027$). We found 4 point increase of dermis collagen density score in treatment group and 0.5 point increase in control group ($p=0.190$). LDL decrease epidermis thickness, decrease basal membrane collagen thickness, doesn't decrease dermis collagen density. However, LDL inhibit the progression of dermis collagen density.

Key words: chronic filariasis, lymphedema, Low Dose Laser, fibrosis, epidermis, collagen.

Pendahuluan

Filariasis limfatik disebabkan oleh parasit cacing filaria yang menyerang kelenjar dan pembuluh limfe. Jenis cacing penyebab filariasis limfatik pada manusia adalah *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* dan *Brugia timori*. Dua dari tiga jenis cacing penyebab filariasis limfatik yakni *Brugia malayi* dan *Brugia timori* dilaporkan pertama kali di dunia yaitu di Indonesia. Bila tidak ditangani dengan baik, perjalanan penyakit filariasis akan menjadi kronis yang ditandai dengan limfedema. Data dari departemen kesehatan

menunjukkan bahwa pada tahun 2009 dilaporkan sebanyak 11.914 penderita sudah mengalami limfedema. Kondisi ini sungguh memprihatinkan karena masalah limfedema yang ditimbulkan oleh filariasis kronis tidak hanya merugikan secara estetika, psikis, dan sosial pada penderita, tetapi yang lebih penting menyebabkan penurunan kemampuan mobilitas penderita yang berdampak pada penurunan produktivitas individu sehingga akan menurunkan produktivitas keluarga, masyarakat serta negara.

Limfedema menetap yang terjadi pada filariasis kronis disebabkan oleh fibrosis pada pembuluh limfe dan jaringan sekitar limfe. Terjadinya limfedema berawal dari kematian cacing dewasa.

Pada saat cacing dewasa mati, cacing akan dibungkus oleh jaringan ikat sebagai reaksi dari tubuh penderita sehingga terjadi granulasi yang akan menyumbat saluran getah bening tersebut. Dinding saluran limfe yang berada pada distal sumbatan lama kelamaan akan mengalami hiperselular dan matriks ekstraselulernya memadat kemudian membentuk fibrosis. Fibrosis pada dinding pembuluh limfe dan jaringan sekitarnya menyebabkan rusaknya katup pada pembuluh limfe dan kontraksi otot sekitar menjadi kurang efektif dalam melancarkan aliran limfe. Kerusakan katup pembuluh limfe menyebabkan sel-sel makrofag, sel-sel endotel kapiler limfe dan sel-sel hematopoietik memproduksi Transforming Growth Factor- β (TGF- β) yang pada mulanya bertujuan untuk mengatasi jejas yang terjadi pada dinding pembuluh limfe dan sekitarnya. Selain dari itu antigen yang dihasilkan oleh cacing dewasa juga merangsang makrofag memproduksi sitokin TGF- β . Produksi TGF- β memacu produksi berbagai kolagen sehingga membentuk fibrosis. Cairan limfe yang berkumpul pada area limfedema merupakan tempat yang subur untuk berkembang biak bakteri. Reaksi imun terhadap bakteri sekunder dan endosimbiosis cacing filaria dengan *Wolbachia* memicu fibrogenesis lebih lanjut. Pada kulit timbul kelainan berupa penebalan akibat peningkatan keratinosit, fibroblast, dan adiposit. Pada limfedema stadium III, terjadi peningkatan volume dalam jumlah besar pada anggota gerak diikuti perubahan pada kulit (dermatosklerosis) dan jaringan subkutan. Program penanganan filariasis kronis yang ada belum dapat menurunkan fibrosis pada filariasis kronis dengan limfedema stadium III secara memuaskan. Perlu dicari solusi untuk menurunkan fibrosis pada penderita filariasis kronis dengan limfedema stadium III. Beberapa metode terapi untuk fibrosis pada berbagai jaringan tubuh pada kelainan yang bukan disebabkan oleh filariasis kronis telah digunakan pada saat ini termasuk LDR. Diharapkan penggunaan LDR dapat menurunkan fibrosis pada penderita filariasis kronis dengan limfedema stadium III dengan pengamatan secara histopatologi pada ketebalan epidermis, ketebalan kolagen membrana basalis, dan kerapatan kolagen dermis.

Metode

Desain penelitian ini menggunakan Quasi Eksperimen dengan rancangan pre dan post test dengan kontrol (pre-post with controle design). Pada penelitian ini dianalisis secara kuantitatif perbedaan struktur fibrosis pembuluh limfe dan kulit pada penderita limfedema karena filariasis kronis, sebelum dan sesudah perangsangan LDR. Pengambilan sampel dan perlakuan dilakukan di lapangan yang dilanjutkan dengan pengolahan serta pemeriksaan sediaan jaringan di laboratorium. Pada semua subjek penelitian dilakukan pengambilan biopsi terlebih dahulu untuk memperoleh data awal kelompok kontrol dan perlakuan. Seluruh subjek penelitian diberikan standard terapi dari WHO untuk limfedema stadium III berupa penjagaan hygiene, mencegah dan mengobati infeksi penyerta, elevasi anggota tubuh yang

mengalami limfedema pada siang hari sebisa mungkin dan sepanjang malam ketika tidur, latihan gerak anggota tubuh, penggunaan stoking kaki, dan penggunaan alas kaki yang sesuai. Biopsi jaringan elefantoid diamati perubahannya setelah 2 bulan kemudian untuk memperoleh data akhir kelompok kontrol. Kelompok perlakuan diberi tambahan perlakuan pemberian LDR pada akupoin khusus dengan frekuensi pemberian 4x/minggu selama 2 bulan, total pemberian LDR sebanyak 30x.

Biopsi kulit diambil dari ekstremitas bawah menggunakan alat punch. Ketebalan epidermis diperoleh dengan mengukur dari stratum basale hingga stratum corneum menggunakan mikrometer mikroskop dengan satuan pengukuran μm menggunakan pewarnaan HE. Dihitung rata-rata dari 3 x pengukuran. Ketebalan kolagen diperoleh dari bagian dermis pars papilaris hasil pewarnaan Van Gieson, menggunakan mikrometer mikroskop dengan satuan pengukuran μm , dihitung rata-rata dari 2 x pengukuran. Penilaian kerapatan kolagen dermis ditentukan dengan skoring kerapatan. Skoring kerapatan pada intinya ditujukan oleh intensitas (I) yaitu tingkatan lemah, sedang, berat. Untuk membedakan perubahan yang terjadi pascaperlakuan pada penelitian, dari masing-masing intensitas dibagi menurut distribusi (D) dengan mengambil teknik penggolongan distribusi yang sudah lazim digunakan dan memenuhi syarat statistik dengan pola teratur yaitu 1-25%, 26-50%, 51-75%, dan 76-100%.

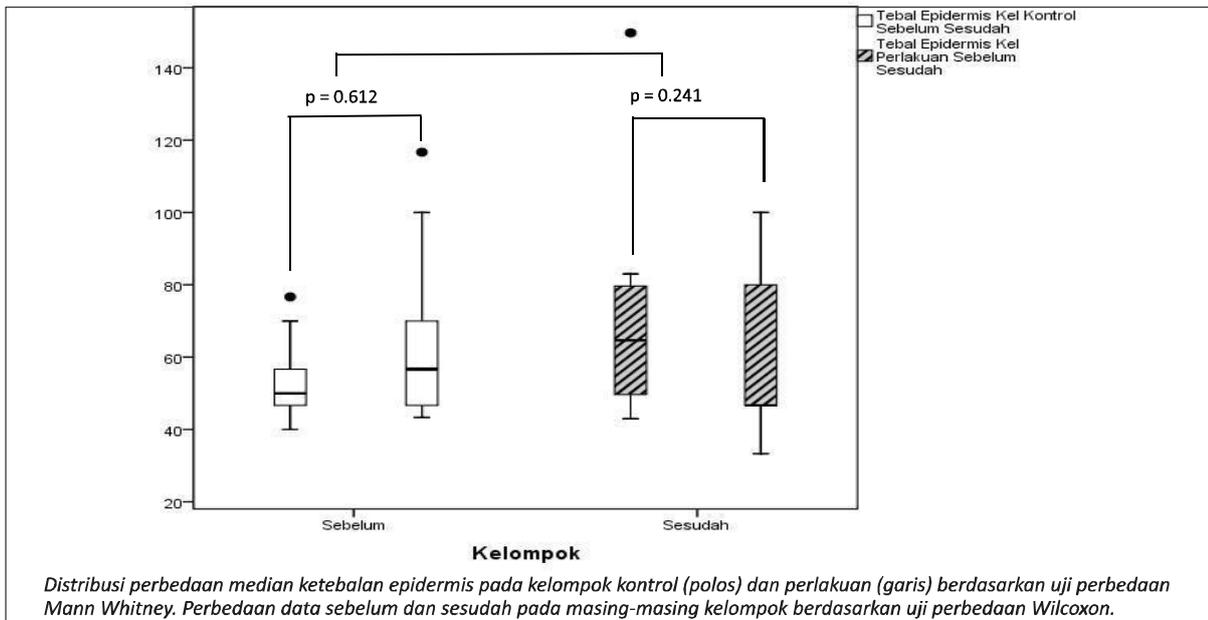
Untuk melihat adanya perbedaan antara sebelum dan sesudah perlakuan pada masing-masing kelompok baik pada kelompok perlakuan (LDR) atau kelompok kontrol digunakan uji T berpasangan apabila data berdistribusi normal dan digunakan analisis Wilcoxon apabila data berdistribusi tidak normal. Untuk menguji perbedaan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada penelitian ini, digunakan Uji T-Tidak Berpasangan apabila data berdistribusi anormal maka analisis dan Mann Whitney apabila data tidak berdistribusi normal. Kemaknaan hasil uji ditentukan berdasarkan nilai $p < 0,05$.

Hasil Dan Pembahasan

Hasil Penelitian

Pada data pengukuran ketebalan epidermis, ditemukan sebaran data pada kelompok data sesudah pemberian penanganan WHO tidak berdistribusi normal, karena itu digunakan analisis statistik nonparametrik Wilcoxon untuk analisis data sebelum dan sesudah, serta analisis Mann Whitney untuk uji beda kedua kelompok. Hasil pengujian signifikansi perbedaan ketebalan epidermis kedua kelompok dapat dilihat pada gambar 4.4.

Hasil analisis menunjukkan perbedaan perubahan median ketebalan epidermis antara kelompok kontrol dan perlakuan sebesar 25 μm . Hal ini memenuhi target minimal perbedaan yang diharapkan. Namun pada analisis Intention to Threat perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik ($p=0.165$). Terdapat dua subjek penelitian pada kelompok perlakuan yang tidak patuh dalam beristirahat dan satu subjek di antaranya tidak patuh pada larangan menggaruk kulit khaki. Apabila dilakukan uji beda Mann Whitney dengan mengikursertakan hanya subjek yang patuh saja



Gambar 4.4 Grafik Rasio Median Ketebalan Epidermis Kelompok Kontrol dan Perlakuan

(analisis perprotokol), diperoleh perbedaan yang bermakna ($p = 0,034$).

Hasil pengujian signifikansi perbedaan ketebalan kolagen kelompok kontrol dibandingkan kelompok perlakuan dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Kemaknaan Beda Ketebalan Kolagen Kelompok Kontrol Dibandingkan Perlakuan

Parameter	n	Rerata ±SD	p
Ketebalan Kolagen Membrana Basalis Kelompok Kontrol	10	-1,5 ± 12,92	0,027
Ketebalan Kolagen Membrana Basalis Kelompok Perlakuan	10	-27 ± 30,84	

Terdapat perbedaan ketebalan kolagen membrana basalis yang bermakna antara kelompok kontrol dan perlakuan ($p < 0,05$).

Perbedaan median data kerapatan kolagen dermis

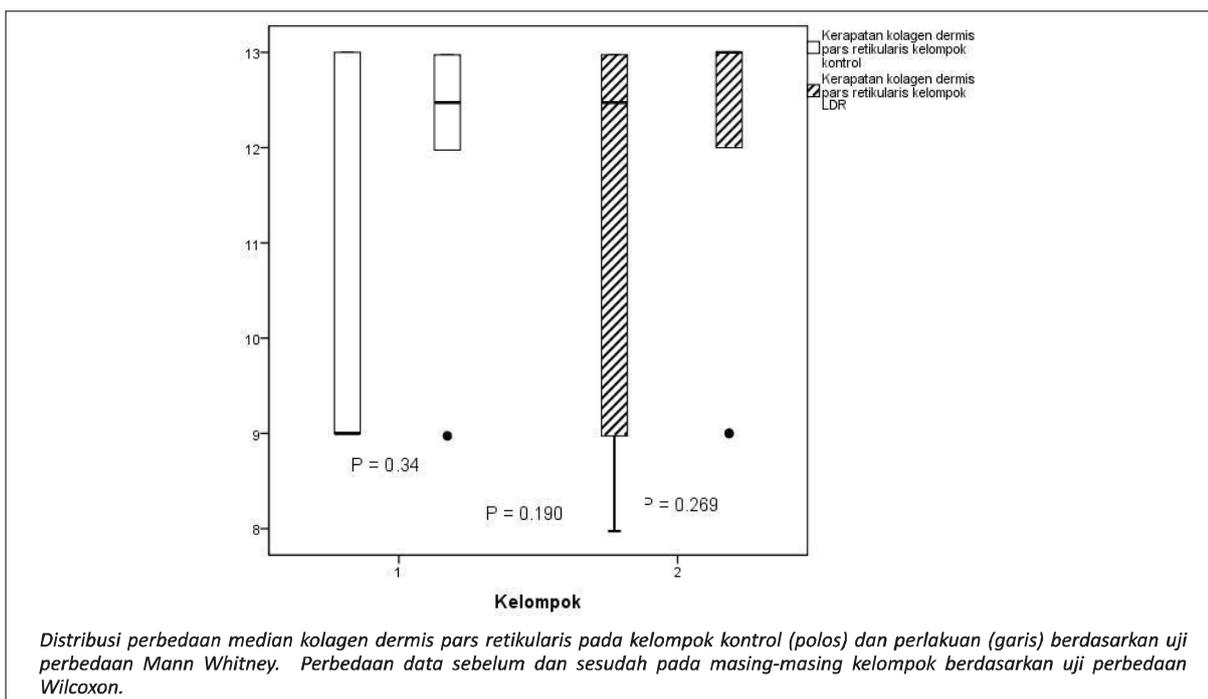
pars retikularis kelompok kontrol dan perlakuan disajikan pada tabel 3 berikut.

Tabel 3. Perbedaan Median Kerapatan Kolagen Dermis Pars Retikularis

Kelompok	Sebelum Perlakuan (n=10)	Sesudah Perlakuan (n=10)	Perbedaan Median	Nilai p
1. HCR	9 (9,13)	13 (9,13)	4	0.34
2. LDR	12.5 (8,13)	13 (9,13)	0.5	0.269

Keterangan: Uji kemaknaan menggunakan analisis Wilcoxon.

Terdapat peningkatan median sebesar 4 pada kelompok kontrol dan 0,5 pada kelompok perlakuan. Hasil pengujian signifikansi perbedaan kerapatan kolagen dermis pars retikularis pada kedua kelompok sesudah perlakuan menggunakan analisis statistik nonparametrik Mann Whitney dapat dilihat pada gambar berikut.



Gambar 4. 10 Grafik Rasio Median Kolagen Dermis Pars Retikularis Kelompok Kontrol dan Perlakuan

Ditemukan peningkatan yang lebih rendah pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol. Bila dibandingkan dengan perubahan kerapatan kolagen dermis pars retikularis pada kelompok kontrol, tampak perbedaan 3,5 meskipun perbedaan tersebut tidak bermakna ($p>0,05$).

Pembahasan

Berdasarkan hasil pengukuran ketebalan epidermis diperoleh kenaikan median pada kelompok kontrol sebesar 6,67 μm dan penurunan 18,33 μm pada kelompok perlakuan. Penurunan ketebalan epidermis pasca pemberian LDR sejalan dengan penelitian LDR yang dilakukan oleh Gaida dkk pada penderita skar akibat luka bakar serta penelitian LDR untuk menurunkan hiperplasia epidermis yang dilakukan oleh Attia dan Elabasiouny. Pemberian LDR mengurangi ketebalan epidermis melalui mekanisme dasar penyembuhan luka oleh LDR. Mekanisme ini meliputi induksi ekspresi sitokin dan faktor pertumbuhan yang berdampak pada peningkatan pembentukan pembuluh darah, pembentukan kolagen baru, dan mengurangi radang sehingga memacu penyembuhan jejas.

Perbedaan ketebalan epidermis pada penelitian ini melampaui target minimal perbedaan ketebalan epidermis yang dianggap bermakna yaitu 20 μm . Namun pada uji kemaknaan ternyata perbedaan ini tidak bermakna. Penyebab mengenai hasil yang tidak bermakna tersebut dapat dijelaskan sebagai berikut.

Pada penelitian ini diperoleh varian data yang lebar. Lebaranya varian data ini dapat disebabkan oleh terdapat 2 orang subjek penelitian pada kelompok LDR yang kurang patuh dalam beristirahat. Salah satu subjek penelitian melakukan perjalanan jauh dari kabupaten Bandung ke Pangandaran untuk menyegarkan psikisnya. Hal ini dilakukan karena setelah menjalani 18 x perlakuan LDR, subjek penelitian merasa kakinya menjadi lebih ringan sehingga berani melakukan perjalanan jauh yang memakan waktu sekira 2x6 jam perjalanan (pulang-pergi) dalam keadaan duduk. Kondisi ini tentu memperberat ketidaklancaran aliran cairan limfe dan mempengaruhi hasil penelitian. Subjek penelitian yang lain kurang patuh beristirahat karena melakukan pekerjaan ke sawah sebagai petani setelah menjalani 20 x perlakuan LDR. Hal ini disebabkan karena subjek sudah merasa ringan pada kakinya dan karena kebutuhan ekonomi yang mendesak sehingga subjek bekerja di sawah meskipun belum sembuh dari limfedemanya.

Faktor lain yang dapat dipertimbangkan selain ketidakpatuhan dalam beristirahat adalah diperlukannya jumlah pemberian LDR lebih banyak dan waktu yang lebih lama agar terdapat perbedaan yang bermakna. Peningkatan proliferasi sel-sel epidermis yang mengalami fibrosis terjadi melalui dua mekanisme utama yaitu respon dari luar kulit dan respon dari dermis akibat jejas di pembuluh limfe. Reaksi dari luar kulit terjadi karena reaksi terhadap luka garukan akibat respon penderita terhadap rasa gatal pada infeksi di kulit. Mekanisme kedua terjadi karena respon proliferasi sel-sel epidermis akibat rangsangan TGF β di membrana basalis akibat jejas pembuluh limfe di daerah dermis.

Ditelitinya perubahan ketebalan epidermis menunjukkan bahwa meskipun dilakukan metode penanganan dasar limfedema pada filariasis kronis dari WHO untuk mencegah infeksi dan luka dari luar kulit, tetap terjadi peningkatan ketebalan epidermis. Hal ini disebabkan oleh adanya proses fibrogenesis yang disebabkan dari dalam kulit (pada bagian dermis) dan migrasi fibroblas ke daerah epidermis melalui membrana basalis yang rusak. Analisis ketebalan epidermis ini juga menunjukkan diperlukan istirahat dan kepatuhan untuk tidak menggaruk. Apabila penderita tidak patuh maka diperlukan jumlah pemberian LDR yang lebih banyak.

Berdasarkan hasil pengukuran ketebalan membrana basalis, diperoleh perbedaan rerata ketebalan antara kolagen membrana basalis kelompok kontrol dan perlakuan sebesar 25,5 μm di mana kelompok kontrol berkurang 1,5 μm dan kelompok perlakuan berkurang 27 μm . Berdasarkan analisis uji statistik diketahui bahwa terdapat perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dan perlakuan. Hasil penelitian ini sesuai dengan temuan Moravvaej dkk yang menunjukkan pengaruh LDR terhadap penurunan kolagen pada skar hipertrofik akibat luka bakar pada kulit. LDR dengan panjang gelombang 630-1000 nm merangsang fotoseptor sitokrom oksidase yang menimbulkan peningkatan metabolisme energi yang pada akhirnya memperbaiki jaringan. Moravvaej dkk mengemukakan LDR merangsang makrofag dan limfosit untuk membentuk neokolagenesis. Pemikiran Moravvaej dkk tersebut merupakan pengembangan hasil penelitian dari Alster yang mengemukakan bahwa LDR menyebabkan rusaknya ikatan disulfida sehingga menyebabkan terjadinya remodeling serat kolagen. Laporan yang hampir sama terkait pengaruh LDR terhadap penurunan kolagen dikemukakan oleh Bouzari dkk yang menemukan penurunan kepadatan keloid dan skar hipertrofik setelah pemberian laser melalui mekanisme penyerapan sinar oleh hemoglobin, menyebabkan terpisahnya ikatan disulfida dan membentuk struktur serat kolagen baru (neokolagenesis). Mekanisme penurunan ketebalan kolagen membrana basalis pada penelitian ini dapat dijelaskan sebagai berikut.

Kulit terdiri dari elemen seluler dan extracellular matriks (CES). CES adalah bagian yang mengisi berbagai jaringan termasuk dermis kulit. CES terdiri atas dua bentuk dasar yaitu matriks interstitial dan membran basalis. Pada penelitian ini, LDR dapat menurunkan ketebalan kolagen membrana basalis karena LDR menguraikan ikatan disulfida pada kolagen membrana basalis yang merupakan kolagen tipe IV. Hasil pemotongan kolagen menyebabkan kolagen lebih mudah didegradasi oleh enzim proteolitik.

Pada kelompok kontrol juga ditemukan penurunan ketebalan kolagen sebesar rerata 1,5 μm . Meskipun penurunan ini tidak bermakna, namun metode penanganan dasar untuk limfedema pada filariasis kronis berdasarkan standar WHO, bermanfaat dalam menghambat progresifitas penyakit. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Wilson dkk pada filariasis kronis dengan salah satu parameter pengamatannya ialah pengendapan kolagen. Penelitian Wilson dkk ini mengambil total sampel 27 orang

penderita limfedema dengan variasi stadium dari stadium 1 hingga III. Penelitian tersebut menunjukkan penanganan dasar limfedema dapat menurunkan pengendapan kolagen sebesar 58% setelah standard penanganan WHO diberikan selama 1 tahun.

Analisis penurunan ketebalan kolagen dermis menunjukkan LDR efektif meningkatkan degradasi kolagen tipe IV pada membrana basalis. Dosis LDR yang diberikan pada penelitian ini cukup untuk menurunkan ketebalan kolagen membrana basalis secara bermakna.

Berbeda dengan repons kolagen membrana basalis yang menurun secara bermakna, pada penelitian ini LDR tidak menurunkan kerapatan kolagen dermis pars retikularis tetapi hanya menghambat peningkatan kerapatan. Hal ini dapat disebabkan karena struktur kolagen membrana basalis yang merupakan kolagen tipe IV dihubungkan oleh ikatan disulfida, sedangkan kolagen pada dermis pars retikularis didominasi oleh kolagen tipe I dan III memiliki struktur lebih kompleks. Berbagai mekanisme terlibat dalam pembentukan fibrosis pada daerah dermis pars retikularis. Fase remodeling merupakan fase yang terakhir dan terpanjang pada proses penyembuhan jejas dapat berlangsung sampai berbulan-bulan atau bertahun-tahun lamanya melibatkan keseimbangan degradasi CES lama dengan sintesis CES yang baru. Ketidakseimbangan antara degradasi dan sintesis kolagen pada fase remodeling mengakibatkan overproduksi kolagen. Proses degradasi kolagen sangat dipengaruhi oleh Matrix Metallo-proteinase (MMP). Kolagen tipe I dan III yang banyak dijumpai pada lapisan dermis pars retikularis kulit didegradasi oleh kolagenase MMP-1, MMP-8, dan MMP-13. Selain dari MMP, enzim yang memiliki peran penting ialah Tissue Inhibitors of Metalloproteinase (TIMP). TIMP merupakan enzim yang menghambat degradasi CES. Ketidakseimbangan antara MMP dan TIMP di mana TIMP lebih tinggi menyebabkan fibrosis.

Selain mekanisme di atas, fibrosis pada dermis terjadi karena proses transisi sel epitel menjadi mesenkim (Epithelial-to-mesenchymal Transition/EMT). EMT merupakan proses ketika sel epitel berdiferensiasi menjadi sel-sel mesenkim (fibroblast atau miofibroblas). Awal EMT membutuhkan kontak injuri dan pelepasan TGF β 1. Disregulasi EMT dan apoptosis dari TGF- β menyebabkan terjadinya fibrosis.

Ketidakseimbangan MMP-TIMP dan pembentukan EMT tersebut bersinergis menyebabkan terjadi peningkatan kerapatan kolagen dermis. Pada penelitian ini terjadi penghambatan peningkatan kerapatan kolagen dermis pasca pemberian LDR. Hal ini mungkin disebabkan karena LDR mengaktifkan TGF β baru yang memodulasi sintesis dan aktivasi MMP sehingga terjadi keseimbangan antara MMP dan TIMP. Namun untuk menyebabkan perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dan perlakuan, diperlukan pemberian LDR lebih banyak.

Simpulan

1. LDR menurunkan ketebalan kolagen pada penderita limfedema stadium III karena filariasis kronis.

2. LDR menurunkan ketebalan kolagen pada penderita limfedema stadium III karena filariasis kronis.
3. LDR tidak menurunkan kerapatan kolagen dermis pada penderita limfedema stadium III karena filariasis kronis.

Daftar Pustaka

- Cook. *Manson's Tropical Diseases*. 20th Ed. London, W.B. Saunders Co; 1996.
- Ditjen PP dan PL Depkes RI. *Program eliminasi filariasis di Indonesia. Workshop sosialisasi filariasis*. Bandung: Dinas Kesehatan Kabupaten Bandung; April 2010.
- Dreyer G, Addiss D, Bettinger J, Dreyer P, Norões J, Rio F. *Treatment and prevention of problems associated with lymphatic filariasis*. Hollis, NH: Hollis Publishing Company. 2002:23-30.
- Bennuru S, Nutman, TB. *Lymphatic s in human lymphatic filariasis: in vitro models of parasite-induced lymphatic remodeling*. *Lymphatic Research and Biology*. 2009; 7(4):215-9.
- Brattig NW, Racz P, Hoerauf A. *Strong expression of TGF-beta in human host tissues around subcutaneous Dirofilaria repens*. *Parasitol Res*. 2011; 108: 1347-54.
- Rosenbloom J, Castro SV, Jimenez SA. *Narrative Review: Fibrotic diseases: cellular and molecular mechanisms and novel therapies*. *Ann Intern Med*. 2010; 152: 159-66.
- Dreyer G, Norões J, Figueredo-Silva J, Piessens WF. *Pathogenesis of lymphatic disease in bancroftian filariasis: a clinical perspective*. *Parasitol Today*. 2000; 16(12):544-8.
- WHO. *Annual report on lymphatic filariasis. Global programme to eliminate lymphatic filariasis*. CDC Information Resource Centre, Geneva; 2003; 7-32.
- Aldrich R. *Laser Fundamentals*. 3rd Ed. USA, Bloomfield; 2003.
- Vargas JI. *Low-level laser acupuncture*. *Medical Accupuncture*. 2009. 16(2):38-41.
- Rocha AM, Vieira BJ, Carlos L, Andrade F, Aerestrup FM. *Effects of low level laser therapy on the progress of wound healing in humans: the contribution of in vitro and in vivo experimental studies*. *J. Vasc. Bras*. 2007; 6(3).
- Hamblin MR. *mechanisms of low level light therapy*; 2005 [diunduh 12 Oktober 2010]. Tersedia dari: <http://www.photobiology.info>.
- Huang, Ying-Ying. *Biphasic dose response in low-level light therapy*. *International Dose-Response*. 2009. 7(4): 358-383.
- WHO. *Control, Prevention, and Eradication. Community home-based prevention of disability due to lymphatic filariasis*. Programme to Eliminate Lymphatic Filariasis; 2003.
- Dahlan MS. *Statistik untuk kedokteran dan kesehatan*. Edisi ke-5. Jakarta, Salemba Medika; 2012.
- Gaida K, Koller R, Isler C, Aytakin O, Al-Awami M, Meissl G, Frey M. *Low level laser therapy: a conservative approach to the burn scar*. *burns J*. 2004; 30(4): 362-7.
- Attia A, Elbasiouny MS. *Treatment of verrucous epidermal nevus using long pulsed Nd: YAG Laser*. *Egyptian Dermatology Online Journal* 6 (1): 22-9.
- Lu S, Tran TA, Jones DM. *Localized lymphedema (elephantiasis): a case series and review of the literature*. *J of Cutaneous Pathology*. 2009; 36 (1):1-21
- Moravvaej H, Daneshvar L, Saeedi M, Barzegar MR. *treatment of a pigmented hypertrophic scar by low level laser therapy (LLLT)*. *J of Laser in Med Sciences*. 2010; 1(1).
- Bouzari N, Davis SC, Nouri K. *Laser Treatment of Keloids and Hypertrophic Scars*. *Int J Dermatol*. 2007. 46(1): 80-8.
- Mooren FC and Volker. *Molecular and Cellular Exercise Physiology*; 1st Ed. 2005.
- Bruce AM, *Normal wound healing*. Dalam : *Plastic surgery indication, operation, and outcomes*. 9th ed. 1(4). USA: Mosby, Inc.; 2000. h37-51
- Cohen JE, Small C. *Hypsographic demography: the distribution of human population by altitude*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95:14009-14.
- Ruiz V, Ordóñez R, Berumen J, Ramirez R, Uhal B, Vecerill C, Pardo A, Selman M. *Unbalanced collagenases/TIMP-1 expression and Epithelial Apoptosis in Experimental Lung fibrosis*. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2003:1026-35.
- Egeblad M, Werb, Z. *New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression*. *Nat. Rev. Cancer*. 2002; 2:161-74.
- Kisseleva T, Brenner DA. *Mechanisms of fibrogenesis*. *Experimental Biology and Medicine*. 2008; 233:109-22.