**KARYA ILMIAH AKHIR**







**PPDS I BAGIAN NEUROLOGI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS DIPONEGORO SEMARANG**

**2022**



**KARYA AKHIR**

Untuk memperoleh gelar Spesialis Neurologi

Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Untuk Diujikan

Pada bulan Maret 2022

Oleh

Riris Lestari Silalahi

Lahir di Sidikalang

**PENGESAHAN KARYA AKHIR**

**HUBUNGAN KADAR GLUTHATIONE PEROKSIDASE (GPx ) SERUM DENGAN PERBAIKAN SKOR NIHSS SETELAH PEMBERIAN SUPLEMEN GLUTHATIONE PADA PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT**

Menyetujui ,

Komisi Pembimbing

**Riris Lestari Silalahi**

**22041317310001**

Pembimbing II

Prof.dr.M.I.Widiastuti, PAK,Sp.S(K), M.Sc

NIP.19441207 196910 2 001

Tanggal

Pembimbing I

Dr.dr.Retnaningsih, Sp.S (K), KIC

NIP.19620103 198711 2 001

Tanggal

Penguji III

dr.Arinta Puspita Wati,Sp.S (K)

NIP.19820110201404 2 001

Tanggal

Penguji I

Prof.Dr.dr.Dwi Pudjonarko,M.Kes,Sp.S (K)

NIP. 19660720199512 1 001

Tanggal

Penguji II

Dr.dr.Dodik Tugasworo,Sp.S(K)

NIP.19620423198911 1 001

Tanggal

Mengetahui

Ketua Program Studi Neurologi

Fakultas Kedokteran UNDIP

dr.Hexanto Muhartomo, Sp.S (K), M.Kes

 NIP. 19650421 200501 1 001

Tanggal :

**PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan bahwa thesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan didalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penelitian maupun yang belum/tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan dalam tulisan dan daftar pustaka

Riris Lestari Silalahi

22041317310001

**UCAPAN TERIMA KASIH**

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan karunia-Nya penulis dapat menyeleseikan karya akhir dengan judul **Hubungan Kadar Gluthatione Peroksidase (GPx) Serum Dengan Perbaikan Skor NIHSS Setelah Pemberian Suplemen Gluthatione Pada Pasien Stroke Iskemik Akut** sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan Pendidikan PPDS I Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ RSUP DR. Kariadi Semarang. Pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Prof. Dr. Yos Johan Utama, SH, M.Hum sebagai Rektor Universitas Diponegoro saat ini yang telah memberi kesempatan bagi penulis untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) I Ilmu Penyakit Saraf di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
2. Prof. Dr. dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes, SpN(K) sebagai tim penguji akhir dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro saat ini, yang telah memberikan bimbingan kepada penulis selama menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) I Ilmu Penyakit Saraf di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
3. Drg. Farichah Hanum, M.Kes. sebagai Direktur Utama RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan bimbingan selama menjalankan pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/RSUP dr. Kariadi Semarang.
4. dr. Hexanto Muhartomo, Sp.N(K), M.Kes. sebagai sebagai Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, penulis sampaikan ucapan terima kasih sebesar-besarnya atas segala kesabaran, ketulusan, motivasi, arahan dan masukan dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini serta dalam menjalani Pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.
5. Dr.dr.Retnaningsih,Sp.S (K), KIC selaku pembimbing pertama karya akhir akhir dan Ketua Pengurus PERDOSSI Cabang Semarang, penulis sampaikan ucapan terima kasih sebesar-besarnya atas segala kesabaran, ketulusan, motivasi, arahan dan masukan dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini serta dalam menjalani Pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.
6. Prof.dr.M.I.Widiastuti, PAK, Sp.S (K), MSc selaku pembimbing kedua karya akhir yang senantiasa memberikan motivasi, arahan, dan masukan dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir serta dengan sabar memantau perkembangan studi, memberikan bimbingan, arahan dan motivasi dalam menjalani Pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.
7. Dr.dr.Dodik Tugasworo,Sp.N (K) sebagai tim penguji karya akhir dan Ketua Pengurus Pusat PERDOSSI Indonesia yang dengan penuh kesabaran memberikan dukungan, arahan dan masukan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini serta dalam menjalani Pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang .
8. dr.Arinta Puspita Wati, Sp.N (K) sebagai tim penguji karya akhir yang dengan penuh kesabaran memberikan dukungan, arahan dan masukan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini serta dalam menjalani Pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.
9. dr.Aris Catur Bintoro, Sp.N (K) sebagai Kepala SMF Neurologi RSUP Dr.Kariadi Semarang , penulis sampaikan ucapan terimakasih sebesar – besarnya atas segala kesabaran, ketulusan,dan kebesaran hati dalam memberikan bimbingan keilmuan kepada penulis.
10. Seluruh Staf Pengajar Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, dr Setiawan, Sp.S(K), dr. RB Wirawan, Sp.S(K), dr. M Noerjanto, Sp.S(K), dr. HM Naharuddin Jenie, Sp.S(K), dr. Soetedjo, Sp.S(K), Prof.dr.Amin Husni, PAK,Sp.S(K), M.Sc, Dr.dr.Endang Kustiowati,Sp.N (K),Msi.Med, Dr. dr. Fenny L Yudiarto, Sp.N(K), FAAN, dr Herlina Suryawati, Sp.N(K), dr. Dani Rahmawati, SpS(K), dr. Jimmy Eko Budi Hartono, Sp.N, dr. Trianggoro Budisulistyo, Sp.N(K), Dipl. Of Pain, dr. Yovita Andhitara, Sp.N(K), Msi.Med.FINS, FINA, dr.Maria Belladonna Rahmawati,Sp.N(K),Msi.Med, dr. Suryadi, Sp.N(K),MSi.Med, dr. Elta Diah Pasmanasari, Sp.N, MSi.Med, dr. Rahmi Ardhini, Sp.N(K), dan dr Aditya Kurnianto, Sp.N(K) atas bimbingan dan dukungan selama penulis menjalani Pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.
11. Suami tercinta Kompol D.K.Zendrato SH, SIK,MSi , Orangtua Alm.M.Silalahi, S.Saulina, anak kami Gabriella Christine Zendrato , Charalyn Nauli Zendrato dan seluruh keluarga tercinta yang tak henti - hentinya mendukung, mendoakan, dan memberikan doa dan semangat selama penulis menjalani masa Pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.
12. Sahabat seperjuangan dr.Dicky Rinaldi, dr.Maria Wahyuni,dr. Kharis Madi, dr.Josep.Rio.Rambe,.dr.Tomy.Nugroho,.dr.Beirnes.Sembiring,

dr.Slamet.Pamuji,dr.Ranu.Anggara,dr.Angelina.Sitaniapessy,dr.Firmansyaserta rekan-rekan residen yang telah memberikan dukungan selama masa pendidikan,.sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir dan Pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.

1. Ibu Sri Dewi Yuliastuti, Ibu Galih Ratna Fragilia, Ibu Wahyu Setyoningsih, Ibu Neni Pasono yang banyak sekali memberikan bantuan dan dukungan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir dan selama proses pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.
2. Pasien – pasien beserta keluarga yang telah bersedia menjadi responden penelitian ini
3. Seluruh paramedis RSUP.Dr.Kariadi, RSUP Tugurejo Semarang , RS Nasional Diponegoro Semarang maupun RSUD Sunan Kalijaga Demak yang telah memberikan dukungan sehingga penulis dapat menyelesaikan karua akhir .

Penulis menyadari bahwa karya akhir ini tidak lepas dari kekurangan, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan masukan yang bersifat membangun untuk perbaikan karya akhir ini di kemudian hari. Besar harapan penulis agar karya akhir ini dapat bermanfaat bagi pembaca untuk melakukan penelitian lanjutan.

Semarang, Maret 2022

Penulis Riris Lestari

**DAFTAR ISI**

HALAMAN JUDUL………………………………………………………………i

HALAMAN PENJELASAN JUDUL……………………………………………ii

LEMBAR PENGESAHAN………………………………………………………iii

UCAPAN TERIMA KASIH………………………………………………………v

DAFTAR ISI………………………………………………………………………x

DAFTAR GAMBAR …………………………………………………………...xiii

DAFTAR TABEL ………………………………………………………………xiv

DAFTAR ISTILAH……………………………………………………...............xv

ABSTRAK………………………………………………………………………xvi

 BAB I PENDAHULUAN……………………………………………………….1

1.1. Latar Belakang………………………………………………………….1

1.2. Rumusan Masalah………………………………………………………3

1.3. Tujuan Penelitian……………………………………………………….4

 1.3.1 Tujuan Umum………………………………………………………….4

 1.3.2 Tujuan Khusus………………………………………………………...4

 1.4. Manfaat Penelitian……………………………………………………5

 1.5. Orisinalitas Penelitian………………………………………………...6

BAB II TINJAUAN PUSTAKA…………………………………………………11

 2.1 STROKE…………………………………………………………………11

 2.1.1 Definisi ,Faktor Resiko , Klasifikasi……………………………….11

 2.1.2 Patofisiologi Stroke Iskemik……………………………………….14

 2.1.3 Kaskade Stroke Iskemik Akut……………………………………...17

 2.1.3.1 Homeostasis Kalsium dan Eksositosis………………………….17

 2.1.3.2 Apoptosis………………………………………………………..18

 2.1.3.3 Depolarization Peri – Infarct……………………………………19

 2.1.4 Reperfusion Injury…………………………………………………21

 2.2 STRESS OKSIDATIF…………………………………………………..23

 2.2.1 Definisi Stres Oksidatif……………………………………………23

 2.2.2 Dampak Stres Oksidatif …………………………………………...25

 2.2.2.1 Kerusakan Oksidatif Terhadap Lipid…………………………...25

 2.2.2.2 Kerusakan Oksidatif Terhadap Protein…………………………27

 2.2.2.3 Kerusakan Oksidatif Terhadap DNA…………………………...28

2.2.3 Stres Oksidatif Pada Stroke Iskemik Akut………………………………29

2.3 ANTIOKSIDAN…………………………………………………………32

 2.3.1 Definisi Dan Klasifikasi Antioksidan………………………………...32

 2.3.2 Gluthatione Sebagai Antioksidan Enzimatik…………………………35

 2.3.2.1 Karateristik Dasar dan Fungsi Gluthatione……………………….35

 2.3.2.2 Absorbsi Gluthatione……………………………………………..37

 2.3.2.3 Sintesis Gluthatione Pada Sistem Saraf…………………………..39

 2.3.2.4 Aktivitas Gluthatione Peroksidase ( GPx) pada Stroke Iskemik Akut ...……………………………………………………….…...41

 2.3.2.5 Suplementasi Antioksidan Gluthatione Oral……………………...43

2.4 FAKTOR – FAKTOR YANG MEMPENGARUHI STRESS OKSIDATIF PADA STROKE ISKEMIK AKUT……………………………………………...45

 2.4.1 Hipertensi……………………………………………………………….45

 2.4.2 *Low Density Lipoprotein (LDL*)………………………………………..46

 2.4.3 Obesitas…………………………………………………………………47

2.5 FAKTOR YANG MEMPENGARUHI ABSORBSI GLUTHATIONE PADA STROKE ISKEMIK AKUT……………………………………………...48

 2.5.1 Gastropati Diabetik……………………………………………………..48

 2.5.2 Merokok………………………………………………………………...49

2.6 KELUARAN KLINIS NEUROLOGIS AKUT………………………….50

 2.6.1 Penilaian Keluaran Klinis Stroke Iskemik Akut ……………………...50

2.7 KERANGKA TEORI…………………………………………………….52

2.8 KERANGKA KONSEP………………………………………………….53

2.9 HIPOTESIS………………………………………………………………53

 2.9.1 Hipotesis Mayor………………………………………………………..53

 2.9.2 Hipotesis Minor………………………………………………………...54

BAB III METODOLOGI PENELITIAN………………………………………...55

 3.1 Ruang Lingkup Penelitian…………………………………………………55

 3.2 Tempat dan Waktu Penelitian …………………………………………….55

 3.3 Jenis dan Rancang Penelitian……………………………………………...55

 3.4 Populasi dan Subjek Penelitian……………………………………………56

 3.4.1 Populasi target………………………………………………………..56

 3.4.2 Populasi terjangkau…………………………………………………..56

 3.4.3 Subyek penelitian…………………………………………………….56

 3.4.3.1 Kriteria inklusi…………………………………………………….56

 3.4.3.2 Kriteria eksklusi …………………………………………………..56

 3.4.4 Sampel Penelitian……………………………………………………..57

 3.5 Besar Sampel……………………………………………………………...57

 3.6 Variabel Penelitian……………………………………………………….59

 3.7 Definisi Operasional……………………………………………………...60

 3.8 Prosedur Penelitian……………………………………………………….62

 3.9 Prosedur Pemeriksaan Gluthatione Peroksidase (GPx)…………………...63

 3.10 Alur Penelitian…………………………………………………………...66

 3.11 Analisis Data …………………………………………………………….67

 3.12 Etika Penelitian…………………………………………………………..68

BAB IV HASIL PENELITIAN………………………………………………….69

BAB V PEMBAHASAN………………………………………………………...82

BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN………………………………………...92

 6.1 KESIMPULAN……………………………………………………………92

 6.2. SARAN……………………………………………………………………92

DAFTAR PUSTAKA……………………………………………………………93

LAMPIRAN

**DAFTAR GAMBAR**

Gambar 1. Konsep Penumbra……………………………………………………14

Gambar 2. Kaskade Stroke Iskemik Akut………………………………………..16

Gambar 3. Kematian Sel Nekrotik atau Apoptosis pada Stroke Iskemik Akut….18

Gambar 4. *Depolarization Peri – Infarct*………………………………………...19

Gambar 5. Reperfusion Injury……………………………………………………21

Gambar 6. *Reactive Oxidative Stress* dan *Reactive Nitrogen Stress*……………..23

Gambar 7. Kerusakan Oksidatif Biomolekul…………………………………….23

Gambar 8. Proses Peroksidase Lipid……………………………………………..26

Gambar 9. Stress Oksidatif Terhadap Protein……………………………………27

Gambar 10. Kerusakan Oksidatif Terhadap DNA……………………………….29

Gambar 11. Fungsi Mitokondria dan Efek ROS pada Stroke Iskemik…………..30

Gambar 12. Klasifikasi Antioksidan……………………………………………..33

Gambar 13. Rumus Kimia Gluthatione…………………………………………..35

Gambar 14. Konversi Guthatione………………………………………………..36

Gambar 15. Absorbsi Gluthatione………………………………………………..37

Gambar 16. Sintesis Gluthatione Pada Sistem Saraf…………………………….39

Gambar 17. Aktivitas Gluthatione Peroksidase ( GPx) pada stroke iskemik Akut………………………………………………………………………………41

Gambar 18. Pengaruh Stres Oksidatif Pada Hipertensi………………………….45

Gambar 19. Peran *Ox - LDL* Dalam Pembentukan Thrombus………….………..47

Gambar 20. Pengaruh Stres Oksidatif pada Obesitas …..………………………..48

Gambar 21. Kerangka Teori……………………………………………………...52

Gambar 22. Kerangka Konsep……………………………………….…………..53

Gambara 23. Rancangan Penelitian……………………………....……………...55

Gambar 24. Alur Penelitian………………………………………………………66

Gambar 25. Consort Consolidasi………………………………………………...70

Gambar 26. *Scatter Plot* Hubungan Perbaikan Skor NIHSS Terhadap Perubahan Kadar Gluthatione Peroksidase ( GPx) Serum Pada Kelompok Kontrol………...75

Gambar 27. *Scatter Plot* Hubungan Perbaikan Skor NIHSS Terhadap Perubahan Kadar Gluthatione Peroksidase ( GPx) Serum Pada Kelompok Kontrol………...76

**DAFTAR SINGKATAN**

GPx : Gluthatione Peroksidase

AHA : American Heart Association

ROS : Reactive Oxidative Stress

COX – 2 : Cyclooxygenase – 2

GPX : Gluthatione Peroxide

WHO : World Health Organization

GBD : Global Burden Diseases

TIA : Transient Ischemic Attack

RIND : Reversible Ischemic Neurologic Deficit

NMDA : N – Methyl – D - Aspartate

AMPA : α - Amino – 3 – Hydroxy – 5 – Methyl – 4 – Isoxazole Propionate

NOS : Nitric Oxide Synthase

NO : Nitric Oxide

MPTP : Miochondrial Permebility Transtition Pore

APAF – 1 : Apoptotic Protease Activating Factor - 1

PARP : Poly ADP Ribose Polymerase

DNA : Deoxyribonucleic Acid

NOS : Nitric Oxide Synthase

iNOS : inducible Nitric Oxide Synthase

ATP : Adenosin Trifosfat

ONOO- : Peroksinitrit

PUFA : Polyunsatured Fatty Acid

LOO- : Lipid Peroxide Radical

ROOH : Hiperperoksida

HNE : 4 Hydroxynonenal – 2 – Nonenal

RNA : Ribonucleic Acid

SOD : Superoxide Dismutase

NADPH : Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate

BHA : Beta Hydroxy Acid

BHT : Butylated Hyroxytuluene

TBHQ : Tert – Butylated Hyroxyquinon

GSSG : Gluthatione Disulfide

TNF – α : Tumor Necrosis Factor - α

LDL : Low Density Lipoprotein

8-OHdG : 8-Hydroxy-2- Deoxyguanosine

PGI – 2 : Protector Eicosanoid Prostacyclin

cGM : Cyclic Guanosine Monophosphate

H2O2 : Hidrogen Peroksida

SMCs : Smooth Muscle Cells

ECM : Extracellular Matrix

NIHSS : The National Intitutes of Health Stroke Scale

GERD : Gastroesophageal Reflux Disease

BMI : Body Mass Index

**Hubungan Kadar Gluthatione Peroksidase (GPx) Serum Dengan Perbaikan Skor NIHSS Setelah Pemberian Suplemen Gluthatione Pada Pasien Stroke Iskemik Akut**

**Riris Lestari Silalahi\*Retnaningsih\*\*M.I Widiastuti\*\***

\*Residen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr.kariadi Semarang

\*\*Staff Neurologi RSUP Dr.Kariadi/ Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

**ABSTRAK**

**LATAR BELAKANG**

Suplemen gluthatione memiliki efek antioksidan dan anti-inflamasi yang melindungi jaringan otak terhadap stress oksidatif sehingga dapat memperbaiki keluaran klinis stroke iskemik akut .

**TUJUAN PENELITIAN**

Mengetahui hubungan pemberian suplemen gluthatione terhadap perbaikan keluaran klinis (skor NIHSS) pada pasien stroke iskemik akut.

**METODE PENELITIAN**

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental secara *randomized controlled trial* .Subyek penelitian adalah pasien stroke iskemik akut memenuhi kriteri inklusi dan eksklusi.Pengambilan sampel darah vena untuk pemeriksaan kadar gluthatione peroksidase (GPx) serum dan penilaian skor NIHSS pada hari ke – 1 dan ke - 14. Kelompok kontrol mendapat terapi standar,sedangkan kelompok perlakuan mendapat terapi standar dan suplemen gluthatione kapsul 500 mg/12 jam po.

**HASIL PENELITIAN**

Dua puluh subyek kontrol dan 20 subyek perlakuan stroke iskemik akut.Terdapat perbedaan bermakna kadar GPx serum H-1 dan H-14 pada kelompok kontrol dan perlakuan. Terdapat perbedaan perubahan kadar gluthatione peroksidase (GPx) serum pada kelompok kontrol dan perlakuan.Terdapat perbedaan perubahan skor NIHSS pada kelompok kontrol dan perlakuan pasien stroke iskemik akut.

**KESIMPULAN**

Terdapat hubungan kuat perubahan kadar gluthatione peroksidase (GPx) serum dengan perbaikan keluaran klinis neurologis (skor NIHSS) pada kelompok perlakuan stroke iskemik akut.

**Kata Kunci :** stroke iskemik akut , suplemen gluthatione, gluthatione peroksidase (GPx) serum , skor NIHSS

**The Relationship between Glutathione Peroxide Serum (GPx) Level and NIHSS Score Improvement after Giving Glutathione Supplement in Acute Ischemic Stroke Patients**

**Riris Lestari Silalahi\*Retnaningsih\*\*M.I Widiastuti\*\***

\*Neurology Resident, Medical Science Faculty, Diponegoro University / RSUP Dr. Kariadi Semarang

\*\* Neurology Staff of RSUP Dr. Kariadi/ Medical Science Faculty, Diponegoro University Semarang

**Abstract**

**BACKGROUND**

Glutathione supplement has antioxidant and anti-inflammation effects which were able to protect brain tissue from oxidative stress, so it could fix clinical output of acute ischemic stroke.

**OBJECTIVE**

To identify the relationship between glutathione supplementation and clinical outcome improvement on the acute ischemic stroke patients.

**METHODS**

This research was an experimental research which exerted randomized controlled trial method. The research subjects were taken from acute ischemic stroke patients who have fulfilled inclusion and exclusive criteria. The sampling of venous blood was intended to examine glutathione peroxide level (GPx) serum and NIHSS score assessment on the first and fourteenth day. The control group received standard therapy, while the treatment group received both standard therapy and glutathione supplement capsule 500 mg/ 12 hours.

**RESULTS**

This research employed about 20 control subjects and treatment subjects with complaint of acute ischemic stroke. Based on the research finding, this research found a significant difference of level glutathione peroxide (GPx) serum level on the first and fourteenth day in control group and treatment group. Further, it showed difference of NIHSS score change in control and treatment group of acute ischemic stroke patients.

**CONCLUSION**

This research found a strong relation between glutathione peroxide (GPx) serum level and neurological clinical outcome (NIHSS score) improvement on treatment group of acute ischemic stroke.

**Keywords:** Acute Ischemic Stroke, Glutathione Supplement, serum Glutathione Peroxide (GPx) level, NIHSS score.

\

‘\;]\

;[]l[]l[k[k[pkp[jophiobubgiugvuigyugfuy