



JIMKI



ISSN 2302-6391

Volume 7 Nomor 2

Mei – Oktober 2019

JURNAL
ILMIAH
MAHASISWA
KEDOKTERAN
INDONESIA

JIMKI

INDONESIAN MEDICAL STUDENT JOURNAL



SUSUNAN PENGURUS

Penanggung Jawab

Rajwa Naajiyah
Universitas Gadjah Mada

Pimpinan Umum

Mu'afif Nur Abdillah
Universitas Halu Oleo

Pimpinan Redaksi

Ahmad Arkan Ichsan
Universitas Lampung

Penyunting Ahli

Dr. dr. Anang Tribowo, Sp.M(K)
Universitas Sriwijaya

dr. Andrian Fajar Kusumadewi,
M.Sc, Sp.KJ
Universitas Gadjah Mada

dr. Fera Hidayati, Sp.JP
Universitas Gadjah Mada

dr. Danarto, Sp.B, Sp.U(K)
Universitas Gadjah Mada

dr Rodiani, M.Sc, Sp.OG
Universitas Lampung

dr. Iswandi Darwis, M.Sc, Sp.PD
Universitas Lampung

dr. Agus Eka Darwinata,
SKed., Ph.D
Universitas Udayana

dr. I Gde Haryo Ganesha, S.Ked
Universitas Udayana

Sofyan Musyabiq Wijaya, S.Gz,
M.Gz
Universitas Lampung

dr. Gloscindy Arma Occifa
Universitas Islam Indonesia

dr. Muhammad Subhan Alfaqih
Universitas Islam Indonesia

Brigitta M Dewayani, dr., Sp.PA, M.Kes
Universitas Padjajaran

Budi Hanggono, dr., Sp.OG(K), MHKes
Universitas Padjajaran

dr. Mieke Marindawati, Sp.PA
Universitas Muhammadiyah Jakarta

dr. Gladys Dwiani T. Tubarad, M.Pd.ked
Universitas Muhammadiyah Jakarta

dr. Afifah, M.Sc
Universitas Jendral Soedirman

Penyunting Pelaksana

Isni Dhiyah Almira
Universitas Sumatera Utara

Bella Stevanny
Universitas Sriwijaya

Alfreda Amelia Khotijah
Universitas Islam Indonesia

Roihan Mohamad Iqbal
Universitas Gadjah Mada

Ni Luh Putu Mulia Laksmi Dewi
Universitas Udayana

Nur Fitria Zahro
Universitas Jendral Soedirman

Milani Indah Kusumaningsih
Universitas Jendral Achmad Yani

Tasya Dinasti Putri
Universitas Muhammadiyah Jakarta

Jihadin Rasyadi Mumtaz
UIN Syarif Hidayatullah Jakarta



Namira Assyfa Nurazizah
Universitas Padjajaran

Neema Putri Prameswari
Universitas Lampung

Humas dan Promosi

Brillian Cesar Sukma
Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

Gusti Ayu Putu Ratna Wati
Universitas Warmadewa

Tata Letak

Wita Fitriyani
Universitas Udayana

Aulia Wiraldi Putra
Universitas Muhammadiyah Malang

Nanda Fadillah Restu Amalia
Universitas Udayana

Maulida M
Universitas Brawijaya



Susunan Pengurus	i
Daftar Isi	iii
Petunjuk Penulisan.....	vii

Penelitian

Hubungan Tingkat Kecemasan Komunikasi dengan Keaktifan Mahasiswa Kedokteran dalam Diskusi *Problem Based Learning*

Dika Pratiwi Adifa, Rika Lisiswati, Rasmi Zakiah Oktarlina, Oktafany

..... 1

Pengaruh pemberian ekstrak etanol rimpang lengkuas (*Alpinia galanga*) terhadap gambaran histopatologi hepar mencit (*Mus musculus L.*) yang diinduksi

Theodora Agreverianti, Muhartono, Khairun Nisa Berawi

..... 7

Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Rimpang Lengkuas (*Alpinia galanga*) Terhadap Gambaran Histopatologi Otak Mencit (*Mus musculus L.*)

Emeralda Theodorus, Muhartono, Giska Tri Putri

..... 14

Hubungan Cara Persalinan Terhadap Prevalensi Kolonisasi *Staphylococcus Aureus* Pada Neonatus di Ruang Perinatologi RSIA Puri Betik Hati

Nadira Rahil, Tri Umiana Soleha

..... 21

Faktor Risiko Sindrom Penglihatan Komputer pada Mahasiswa Jurusan Ilmu Komputer Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung

Debby Cinthya Damiri Valentina, M.Yusran, Riyan Wahyudo, Rani Himayani

..... 29



Hubungan Peran Guru, Asupan Makan dan Aktivitas Fisik Terhadap Kejadian Obesitas Pada Anak Sekolah Dasar Al-Kautsar Bandar Lampung

Renti K. Samosir, Dian Isti Angraini, Sutarto, Dyah Wulan S.R Wardani

..... 38

Case Report

Nefrolithiasis pada anak usia tiga tahun di RSUD Dr. Hj. Abdul Moeloek, Lampung: Sebuah Laporan Kasus

Angga Hendro P, Exsa Hadibrata

..... 47

Wanita Usia 26 tahun, Multigravida Hamil 35 Minggu dengan Diagnosis Infeksi Saluran Kemih

M. Luthfi Adnan

..... 54

Tinjauan Pustaka

Pemanfaatan Senyawa Anti-Aterogenik Jamur Tiram Putih (*Pleurotus spp*) dalam Pencegahan Aterosklerosis

Neema Putri Prameswari

..... 60

Diagnosis dan Penatalaksanaan Endometriosis

Salwa Darin Luqyana, Rodiani

..... 67

Hubungan Obesitas terhadap Keseimbangan Postural

Dinda Annisa Fitria, Khairun Nisa Berawi

..... 76



Terapi Pembedahan pada Endokarditis Katup Aorta

Dimas Arrohmansyah, M Marliando Satria Pangestu Catur

..... 90

Evaluasi dan Manajemen Infertilitas Pria

Leni Amalia, Soraya Rahmanisa

..... 105

Penggunaan Antibodi Monoklonal Sebagai Terapi Pilihan pada Rheumatoid Arthritis untuk Mencegah Terjadinya Komplikasi Kardiovaskuler terkait Rheumatoid Arthritis

Leonard Christianto Singjie, Immanuel Felix, Reynaldo Halomoan Siregar

..... 115

Anemia Fanconi : Gambaran Klinis

Wita Aulia

..... 122

Artikel Penyegar

Pelajari HIV, Hentikan Stigma dan Diskriminasi Orang Dengan HIV/AIDS (ODHA)

Ridwan Balantif

..... 125

Keracunan Pestisida Kronik Pada Petani

Vonisya Mutia, Rasmi Zakiah Oktarlina

..... 130

Komplikasi pada Jantung dan Abnormalitas EKG Pasca Stroke

Vincha Rahma Luqman, Zam Zanariah

..... 140



**Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor sebagai Terapi Pasien Hipertensi
Primer dengan Obesitas**

Muhammad Jiofansyah

.....147



PEDOMAN PENULISAN ARTIKEL

Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia (JIMKI) merupakan publikasi ilmiah yang terbit setiap 6 bulan sekali dalam setahun. Dalam mempublikasikan naskah ilmiah dalam berkala ini, maka penulis diwajibkan untuk menyusun naskah sesuai dengan aturan penulisan JIMKI yang disesuaikan dengan panduan penulisan format penulisan berkala ilmiah mahasiswa kesehatan

A. JENIS-JENIS ARTIKEL

1. Penelitian Asli

Definisi : hasil penelitian asli dalam ilmu kedokteran, kedokteran gigi, kesehatan masyarakat, keperawatan, gizi, kebidanan, dan farmasi.

Format penulisan :

- Judul penelitian
- Nama dan lembaga pengarang
- Abstrak
- Pendahuluan
- Metode penelitian
- Hasil penelitian
- Pembahasan atau diskusi
- Kesimpulan dan saran
- Daftar pustaka

2. Advertorial

Definisi: Penulisan berdasarkan metode studi pustaka.

Format penulisan :

- Judul
- Nama penulis & lembaga
- Pengarang
- Abstrak
- Pendahuluan
- Pembahasan



- Kesimpulan
- Daftar rujukan

3. Artikel Penyegar

Definisi : Artikel yang bersifat bebas ilmiah, mengangkat topik-topik yang sangat menarik dalam dunia kedokteran atau kesehatan, memberikan human interest karena sifat keilmiahannya, serta ditulis secara baik. Artikel bersifat tinjauan serta mengingatkan pada hal-hal dasar atau klinis yang perlu diketahui oleh pembaca.

Format penulisan :

- Pendahuluan
- Isi
- Kesimpulan

4. Tinjauan Pustaka

Definisi: Tulisan artikel review atau sebuah tinjauan terhadap suatu fenomena atau ilmu dalam dunia kedokteran, kedokteran gigi, kesehatan masyarakat, keperawatan, gizi, kebidanan, dan farmasi, ditulis dengan memperhatikan aspek aktual dan bermanfaat bagi pembaca.

Format penulisan:

- Judul
- Nama penulis & lembaga
- Pengarang
- Abstrak
- Pendahuluan
- Pembahasan
- Kesimpulan
- Daftar rujukan

5. Laporan Kasus*

Definisi : artikel tentang kasus yang menarik dan bermanfaat bagi pembaca.

Format penulisan;

- Judul
- Abstrak



- Latar belakang
- Kasus
- Pemeriksaan penunjang
- Diagnosis banding
- Tatalaksana
- Hasil dan *follow up*
- Diskusi
- Take home message
- Referensi

*Note: Laporan kasus butuh pengesahan dari supervisor atau dosen pembimbing penulis

6. Artikel Editorial

Definisi : Artikel yang membahas berbagai hal dalam dunia kedokteran, kedokteran gigi, kesehatan masyarakat, keperawatan, gizi, kebidanan, dan farmasi. Memuat mulai dari ilmu dasar, klinis, berbagai metode terbaru, organisasi, penelitian, penulisan di bidang keahlian tersebut di atas, lapangan kerja sampai karir dalam dunia kesehatan. Artikel ditulis sesuai kompetensi mahasiswa.

Format penulisan:

- Pendahuluan
- Isi
- Penutup

B. KETENTUAN PENULISAN SECARA UMUM

1. Naskah ditulis dalam bahasa Indonesia yang baik, benar, lugas, dan ringkas.
2. Naskah diketik dalam microsoft word 2003
3. Menggunakan ukuran kertas A4 dengan margin kanan=3cm, kiri=4cm, atas=3cm, bawah=3cm.
4. Naskah menggunakan 1 spasi dengan spacing after before 0 Cm, jarak antarbab atau antar-subbab yaitu 1 spasi (1x enter)



5. Menggunakan Font arial, reguler, size 10, sentence case, justify.
6. Naskah maksimal terdiri dari 15 halaman terhitung mulai dari judul hingga daftar pustaka.

C. KETENTUAN PENULISAN JUDUL & SUB-JUDUL

Judul ditulis secara singkat, jelas, dan padat yang akan menggambarkan isi naskah. Ditulis tidak terlalu panjang, maksimal 20 kata dalam bahasa Indonesia. Ditulis dengan font arial 14 pt dicetak tebal di bagian tengah atas dengan *uppercase* (semua huruf ditulis kapital), tidak digarisbawahi, tidak ditulis di antara tanda kutip, tidak diakhiri tanda titik(.), tanpa singkatan, kecuali singkatan yang lazim. Penulisan judul diperbolehkan menggunakan titik dua tetapi tidak diperbolehkan menggunakan titik koma. Penggunaan sub-judul diperbolehkan dengan ketentuan ditulis dengan titlecase, font arial 12, center, dan dicetak tebal.

D. KETENTUAN PENULISAN NAMA PENULIS

Dibuat taat asas tanpa penggunaan gelar dan dilengkapi dengan penjelasan asal instansi atau universitas. Penulisan nama pengarang diketik titlecase, font arial 10, center, dan bold yang dimulai dari pengarang yang memiliki peran terbesar dalam pembuatan artikel. Penulisan asal instansi dimulai dari terkecil. Contoh:

Nurul M. Rahmayanti¹, Desri Astuti²

1. Departemen Kesehatan Lingkungan, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia, Depok
2. Departemen Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Muhammadiyah Jakarta, Jakarta

E. PENULISAN ABSTRAK

Abstrak merupakan miniatur dari artikel sebagai gambaran utama pembaca terhadap artikel Anda. Abstrak berisi seluruh komponen artikel secara ringkas (pendahuluan, metode, hasil, diskusi dan kesimpulan). Abstrak dibuat terstruktur dengan sub bagian dengan ketentuan sub bagian dicetak tebal dan



dibubuhi tanda titik dua sebelum kata selanjutnya. Abstrak ditulis dalam Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris dengan panjang abstrak tidak lebih dari 250 kata (dan tidak menuliskan kutipan pustaka. Dilengkapi dengan kata kunci sebanyak maksimal 3-5 kata benda yang ditulis dari umum ke khusus. Abstrak Bahasa Inggris dan *keyword* ditulis *italic* (dimiringkan). Abstrak Bahasa Indonesia dan kata kunci ditulis tegak. Kalimat pertama menyampaikan kontribusi penulis terhadap literatur dan menjelaskan perbedaan penelitian/telaah yang dilakukan dibanding dengan artikel lain yang sudah ada. Jelaskan mengapa penelitian dilakukan, bagaimana cara melakukannya, seberapa signifikan kontribusi dari penelitian tersebut, dan hal apa saja yang bisa dikembangkan setelah penelitian berakhir.

F. KETENTUAN PENULISAN PENDAHULUAN (UPPERCASE, LEFT, BOLD, FONT ARIAL 10)

Format utama penulisan berkala ini terdiri dari 2 kolom, yang ditulis dengan MS Word, page size A4, 1 spasi, sentence case, justify, regular, font arial 10. Pada bagian pendahuluan tuliskan latar belakang, penjelasan mengenai penelitian terkait yang telah lebih dulu dipublikasikan (jika ada). Selain itu, dijelaskan pula hal-hal spesifik dalam penelitian. Kutipan dari referensi atau daftar pustaka dibuat dengan tanda superscript 1, dengan 1 menunjukkan nomor dalam daftar pustaka. Istilah dalam bahasa asing dan simbol matematika ditulis dengan huruf miring.

- Kalimat pertama dari pendahuluan menyampaikan tujuan dari penelitian ini untuk memberikan kontribusi pada bidang tertentu dengan melakukan atau menemukan *sesuatu*.
- Kutip beberapa hasil penelitian terbaru mengenai topic yang dibahas beserta relevansinya.
- Jelaskan mengapa menulis artikel ini dan kontribusi apa yang diberikan pada pengembangan keilmuan
- Jelaskan kebijakan yang mungkin timbul atau implikasi yang mungkin diterapkan sebagai hasil dari penemuan tersebut (hanya jika hal tersebut relevan)



- Jelaskan apakah penelitian mendukung atau memperluas hasil penelitian yang sudah ada atau justru menyanggah hasil penelitian sebelumnya.

G. KETENTUAN PENULISAN METODE PENELITIAN (BOLD, ARIAL 10)

Penulisan metodologi penelitian berisikan desain penelitian, tempat, dan waktu, populasi dan sampel, teknik pengukuran data, dan analisis data. Sebaiknya menggunakan kalimat pasif dan kalimat narasi, bukan kalimat perintah.

Petunjuk:

- Merupakan bagian penting dalam artikel
- Ketahui metode penelitian terkini yang paling sesuai untuk bidang keilmuan yang dibahas
- Ketahui apakah jenis metode lain ternyata lebih memberikan signifikansi terhadap hasil penelitian dibanding dengan metode penelitian lama yang digunakan.

H. KETENTUAN PENULISAN HASIL (UPPERCASE, LEFT, BOLD, FONT ARIAL 10)

- Setengah bagian dari keseluruhan artikel membahas tentang bagian ini
- Tiap tabel atau grafik harus diikuti satu paragraph yang mendeskripsikan hasil yang tercantum dalam tabel atau grafik tersebut.
- Edit bagian ini berulang kali sampai kita benar-benar yakin bahwa pembaca memahami apa yang disampaikan di bagian ini.

3.1 Judul Isi Hasil (Titlecase, Left, Bold, Font Arial 10)

Judul dan subjudul yang muncul dalam bab ini dituliskan dengan nomor bertingkat seperti contoh ini.



3.2 Subjudul Hasil (Titlecase, Left, Bold, Font Arial 10)

Rumus kimia atau matematika dituliskan seperti contoh berikut:

$$\sqrt{A + B} + CO_2 = \int X^2 (1)$$

Tabel dan gambar dapat disisipkan di tengah-tengah artikel, seperti contoh ini, atau di bagian akhir artikel. Judul terletak di atas tabel, hanya menggunakan garis horizontal dengan 2 atau 3 garis, tanpa menggunakan garis vertikal. Tulisan Tabel 1 ditebalkan (bold), dengan menggunakan ketentuan penomoran dari angka Arab. 1, 2, 3 dst (angka arab), I, II, III (angka Romawi).

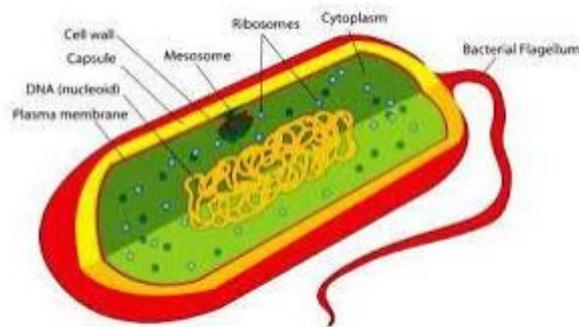
Tabel 1. Judul Tabel (Titlecase,Center,Regular, Arial 10)

No	Judul Artikel	Penulis

Penulisan gambar:

Terletak dibawah gambar, dengan Bold pada tulisan gambar.

Penomoran gambar menggunakan angka Arab,



Gambar 1. Judul Gambar (titlecase,center,regular, arial 10)

I. KETENTUAN PENULISAN PEMBAHASAN (UPPERCASE, LEFT, BOLD, ARIAL 10)

Pembahasan merupakan bagian terpenting dari keseluruhan isi artikel ilmiah, sehingga pada umumnya memiliki proporsi paling banyak. Fungsi pembahasan adalah menjawab masalah penelitian atau menunjukkan

pencapaian tujuan penelitian, dengan cara menafsirkan/menganalisis hasil penelitian, juga membandingkan hasil penelitian dengan hasil dari penelitian-penelitian yang dipakai sebagai referensi. Pada bagian ini dilakukan juga kajian kesesuaian hasil dengan teori-teori yang dipakai. Bahas apa yang ditulis dalam hasil, tetapi tidak mengulang hasil. Jelaskan arti kemaknaan statistik (misal $p < 0.001$, apa artinya?), juga kemaknaan biologis (ukuran asosiasi penyakit—OR, RR), jika ada. Tekankan aspek baru dan penting. Sertakan juga bahasan dampak penelitian dan keterbatasannya.

J. KETENTUAN PENULISAN KESIMPULAN

Kesimpulan berisikan jawaban atas pertanyaan penelitian. Kesimpulan harus menjawab tujuan khusus. Bagian ini dituliskan dalam bentuk esai dan tidak mengandung data angka hasil penelitian. Terdiri atas maksimal tiga paragraf yang merangkum inti hasil penelitian dan keterbatasan penelitian, serta kemungkinan pengembangan penelitian yang bisa dilakukan oleh pihak lain untuk mengembangkan hasil yang sudah diperoleh.

K. KETENTUAN PENULISAN SARAN

Saran berisi rekomendasi hal-hal yang perlu dilakukan oleh satu atau beberapa pihak, berdasarkan kesimpulan yang telah diperoleh dari penelitian. Saran berorientasi pada perbaikan situasi kesehatan masyarakat, sehingga dibuat untuk dilaksanakan melalui advokasi, perbaikan perilaku, pembuatan kebijakan, atau penelitian berikutnya. Saran dibuat dalam bentuk esai (dalam paragraf-paragraf) atau dalam poin-poin.

Contoh penulisan **Pembahasan, Kesimpulan, Saran**

2. PEMBAHASAN (UPPERCASE, LEFT, BOLD, ARIAL 10)

2.1 Judul Isi Bahasan (titlecase, left, bold, Arial 10)

2.1.1 Subjudul Isi Bahasan (titlecase, left, bold, Arial 10)

3. KESIMPULAN

4. SARAN



L. KETENTUAN PENULISAN UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih bersifat opsional. Jika ditulis, maka ditujukan kepada pihak lain yang telah membantu atau terlibat baik langsung maupun tidak langsung dalam penelitian.

M. KETENTUAN PENULISAN TABEL DAN GAMBAR

Judul tabel di tulis dengan *title case*, subjudul ada pada tiap kolom, sederhana, tidak rumit, tunjukkan keberadaan tabel dalam teks (misal lihat tabel 1), dibuat tanpa garis vertical, dan ditulis diatas tabel.

Contoh penulisan tabel yang benar:

Tabel 1. Distribusi Status Pernikahan Penderita HIV AIDS di Kota X Tahun Y

	Status Pernikahan	N	%
1.	Menikah	28	60,87
2.	Tidak Menikah	18	39,13
	Total	46	100

Penulisan Gambar

Judul gambar ditulis dibawah gambar. Contoh:



Gambar 1. Logo BIMKES

N. KETENTUAN PENULISAN SITASI

Penulisan sitasi menggunakan sistem Vancouver dengan penomoran yang runtut. Ditulis dengan nomor sesuai urutan. Untuk penulisan sitasi yang berasal dari 2 sumber atau lebih, penomoran dipisahkan menggunakan koma. Nomor kutipan ditulis superskrip dan dibuat dalam tanda kurung siku [...]

Contoh penulisan sitasi:

Cacing tanah termasuk hewan tingkat rendah karena tidak mempunyai tulang belakang (*invertebrata*). Cacing tanah termasuk kelas *Oligochaeta*. Famili terpenting dari kelas ini adalah *Megascilicidae* dan *Lumbricidae*. [1].

Bagi sebagian orang, cacing tanah masih dianggap sebagai makhluk yang menjijikkan dikarenakan bentuknya, sehingga tidak jarang cacing masih dipandang sebelah mata. Namun terlepas dari hal tersebut, cacing ternyata masih dicari oleh sebagian orang untuk dimanfaatkan. Menurut sumber, kandungan protein yang dimiliki cacing tanah sangatlah tinggi, yakni mencapai 58-78 % dari bobot kering. Selain protein, cacing tanah juga mengandung abu, serat dan lemak tidak jenuh. Selain itu, cacing tanah mengandung auxin yang merupakan hormon perangsang tumbuh untuk tanaman. [2] Manfaat dari cacing adalah sebagai bahan baku obat dan bahan ramuan untuk penyembuhan penyakit. Secara tradisional cacing tanah dipercaya dapat meredakan demam, menurunkan tekanan darah, menyembuhkan bronkitis, reumatik sendi, sakit gigi dan tipus. [1,2].

O. KETENTUAN PENULISAN DAFTAR PUSTAKA

1. BUKU

Penulis Tunggal

Nama penulis (dibalik). Judul buku (*italic*). Tempat terbit: Penerbit, Tahun terbit.

Contoh:

Frye, Northrop. *Anatomy of Criticism: Four Essays*. Princeton: Princeton UP, 1957.

Dengan dua atau tiga orang penulis

Nama penulis 1 (dibalik), Nama penulis 2, dan nama penulis selanjutnya. Judul buku (*italic*). Tempat terbit: Penerbit, Tahun terbit.



Contoh:

Howe, Russell Warren, dan Sarah Hays Trott. *The Power Peddlers*. Garden City: Doubleday, 1977. Marquart, James W., Sheldon Ekland Olson, dan Jonathan R. Sorensen. *The Rope, the Chair, and the Needle: Capital Punishment in Texas, 1923-1990*. Austin: Univ. of Texas, 1994.

Lebih dari tiga penulis

Nama penulis 1 (dibalik), *et al.* judul buku (italic). Tempat terbit:
Penerbit, Tahun terbit.

Contoh:

Edens, Walter, *et al.*, *Teaching Shakespeare*. Princeton: Princeton UP, 1977.

Editor sebagai penulis

Nama editor (dibalik), editor. Judul Buku (italic). Tempat terbit:
Penerbit, Tahun terbit.

Contoh:

Harari, Josue, editor. *Textual Strategies*. Ithaca: Cornell UP, 1979.

Penulis dan editor

Nama penulis (dibalik). Judul buku (italic). Editor. Nama editor.
Tempat terbit: Penerbit, Tahun terbit.

Contoh:

Malory, Thomas. *King Arthur and his Knights*. Editor. Eugene Vinaver. London: Oxford UP, 1956.

Penulis berupa tim atau lembaga

Nama tim atau lembaga. Judul buku (italic). Tempat terbit: Penerbit,
Tahun terbit.

Contoh:



National Institute for Dispute Resolution. *Dispute Resolution Resource Directory*. Washington, D.C.: Natl. Inst. for Dispute Res., 1984.

Karya multi jilid/buku berseri

Nama penulis (dibalik). Judul buku (*italic*). Jilid ke- / edisi ke-. Tempat terbit: Penerbit, Tahun terbit.

Contoh:

Freedberg, S. J. *Andrea del Sarto*. Jilid kedua. Cambridge: Harvard UP, 1963.

Terjemahan

Nama penulis (dibalik). Judul buku hasil terjemahan (*italic*). Penerjemah Nama penerjemah. Tempat terbit: Penerbit, Tahun terbit. Terjemahan dari Judul buku yang diterjemah (*italic*), Tahun terbit buku yang diterjemah.

Contoh:

Foucault, Michel. *The Archaeology of Knowledge*. Penerjemah A. M. Sheridan Smith. London: Tavistock Publications, 1972.
Terjemahan dari *L'Archéologie du savoir*, 1969.

Artikel atau bab dalam buku

Nama penulis (dibalik). "judul buku". Judul bab atau artikel (*italic*). Editor Nama editor. Tempat terbit: Penerbit, Tahun terbit. Halaman bab atau artikel dalam buku.

Contoh:

Magny, Claude-Edmonde. "Faulkner or Theological Inversion." *Faulkner: A Collection of Critical Essays*. Editor Robert Penn Warren. Englewood Cliffs: Prentice-Hall, 1966. 66-78.

Brosur, pamflet dan sejenisnya

Nama brosur/pamflet/sejenisnya. Tempat terbit: Penerbit, Tahun terbit.



Contoh:

Jawa Timur. Surabaya: Dinas Pariwisata Jawa Timur, 1999.

Makalah seminar, konferensi dan sejenisnya

Mann, Jill. "Chaucher and the 'Woman Question.'" *This Noble Craft: Proceedings of the Tenth Research Symposium of the Dutch and Belgian University Teachers of Old and Middle English and Historical Linguistics, Utrecht, 19 10 January 1989*. Ed. Erik Kooper. Amsterdam: Radopi, 1991.173--88.

2. SERIAL

Artikel jurnal dengan volume dan edisi

Nama penulis (dibalik). "Judul artikel." Nama jurnal (*italic*).
Volume:Edisi (tahun terbit): halaman

Contoh:

Dabundo, Laura. "The Voice of the Mute: Wordsworth and the Ideology of Romantic Silences." *Christianity and Literature* 43:1(1995): 21-35.

3. PUBLIKASI ELEKTRONIK

Buku Online

Nama penulis (dibalik). Judul buku (*italic*). Editor Nama editor. Tahun terbit buku. Tanggal dan tahun akses <link online buku>

Contoh:

Austen, Jane. *Pride and Prejudice*. Editor Henry Churchyard. 1996.
10 September 1998
<<http://www.pemberley.com/janeinfo/prideprej.html>>.

Artikel jurnal online

Nama penulis (dibalik). "Judul artikel." Nama jurnal (*italic*). (tahun terbit artikel). Tanggal dan tahun akses jurnal <link online jurnal>

Contoh:



Calabrese, Michael. "Between Despair and Ecstasy: Marco Polo's Life of the Buddha." *Exemplaria* 9.1 (1997). 22 June 1998
<http://web.english.ufl.edu/english/exemplaria/calax.htm>

Artikel di website

"judul artikel." Nama website (*italic*). Tahun terbit artikel. Tanggal dan tahun akses. <link online artikel>

Contoh:

"Using Modern Language Association (MLA) Format." *Purdue Online Writing Lab*. 2003. Purdue University. 6 Februari 2003.
<http://owl.english.purdue.edu/handouts/research/r_mla.html>.

Publikasi lembaga

Nama lembaga. Judul artikel (*italic*). Oleh nama penulis 1, nama penulis 2, dan seterusnya. Tanggal publikasi. Tanggal dan tahun akses <link online artikel>

Contoh:

United States. Dept. of Justice. Natl. Inst. Of Justice. *Prosecuting Gangs: A National Assessment*. By Claire Johnson, Barbara Webster, dan Edward Connors. Feb 1996. 29 June 1998
<<http://www.ncjrs.org/txtfiles/pgang.txt>>



HUBUNGAN TINGKAT KECEMASAN KOMUNIKASI DENGAN KEAKTIFAN MAHASISWA KEDOKTERAN DALAM DISKUSI *PROBLEM BASED LEARNING*

Dika Pratiwi Adifa¹, Rika Lisiswanti², Rasmi Zakiah Oktarlina³, Oktafany²

¹Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Indonesia

²Departemen Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Indonesia

³Departemen Ilmu Farmasi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Indonesia

ABSTRAK

Latar Belakang: *Problem-Based Learning* (PBL) merupakan desain strategi sistem pembelajaran yang bertujuan meningkatkan dan mengoptimalkan pembelajaran yang kolaboratif, kontekstual, terpadu, mandiri, dan pembelajaran reflektif. Faktor-faktor yang memengaruhi keberhasilan PBL adalah skenario yang baik, fasilitator yang bertanggung jawab, dan siswa yang dapat aktif dalam PBL. Faktor-faktor seperti kurang persiapan, keterampilan komunikasi dan kecemasan dapat mempengaruhi keaktifan dari peserta didik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara tingkat kecemasan komunikasi dengan keaktifan pada PBL.

Metode Penelitian: Desain penelitian yang digunakan adalah kuantitatif dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel dalam penelitian ini sebanyak 237 responden dengan pengambilan sampel dilakukan secara *total sampling*. Data tingkat kecemasan komunikasi didapatkan melalui pengisian kuesioner kecemasan komunikasi dan keaktifan saat diskusi PBL dari instrumen keaktifan. Uji analisis menggunakan uji *chi-square*.

Hasil: Terdapat hubungan yang bermakna antara kecemasan komunikasi terhadap keaktifan dalam diskusi PBL dengan $p = 0,001$ ($p < 0,05$).

Simpulan: Terdapat hubungan antara tingkat kecemasan komunikasi dengan keaktifan mahasiswa saat *Problem-Based Learning* di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Kata kunci: keaktifan, kecemasan komunikasi, *problem-based learning*.

ABSTRACT

Background: *Problem-Based Learning* (PBL) is a strategic learning system design which is aimed at enhancing and optimizing the collaborative learning, contextual and self-directed process. Factors that influence PBL's success are good scenarios, responsible facilitators and students who are able to be active in PBL. Factors such as lack of preparation, communication skills and anxiety can affect the activeness. This study aims to determine the relationship between anxiety level of communication with activeness on PBL.

Methods: The design of study was cross sectional quantitative. The sample in this study were 237 respondents. with a total sampling technique. Anxiety level of communication's data obtained through anxiety scale communication and activeness on PBL get by instrument of activeness. The analysis test using *chi-square*.

Result: There is a significant relationship between anxiety level of communication with activeness on PBL with $p = 0,000$ ($p < 0,05$).

Conclusions: There was a relationship between anxiety level of communication with activeness on PBL medical student of Lampung University.

Keywords: activeness, anxiety level of communication, *problem-based learning*.



1. PENDAHULUAN

Metode pembelajaran *Problem-Based Learning* (PBL) merupakan strategi pembelajaran yang menggabungkan beberapa prinsip pendidikan dan pembelajaran. PBL secara khusus bertujuan untuk meningkatkan dan mengoptimalkan pembelajaran yang kolaboratif, kontekstual, terpadu, mandiri, dan pembelajaran reflektif. Desain dan pembelajaran dalam PBL melibatkan pembelajaran dalam kelompok kecil dengan menggunakan kasus pada kehidupan nyata untuk memicu proses pembelajaran. Saat ini PBL sudah banyak digunakan di bidang pendidikan khususnya di bidang kedokteran.¹ *Problem-Based Learning* menekankan *Active Student Center Learning* (ASCL) yang artinya mahasiswa diharapkan mampu untuk mencari, menyelidiki, menguji, memahami makna dan memahami ilmu dalam konteks yang relevan dengan profesi mereka di masa datang. Pada sistem pembelajaran ASCL mahasiswa dituntut aktif mengerjakan tugas dan mendiskusikannya dengan dosen yang merupakan fasilitator di dalam proses pembelajaran. Dengan aktifnya mahasiswa, maka kreativitas mahasiswa akan terpupuk.²

Keaktifan mahasiswa sangat diperlukan agar kegiatan diskusi tutorial bisa berjalan lancar dan tujuan pembelajaran dapat dicapai. Kelompok tutorial yang aktif dapat dicirikan dengan dinamika kelompok yang baik, partisipasi aktif mahasiswa dan kualitas skenario sebagai *trigger material* sehingga dapat memotivasi belajar.^{3,4}

Fakultas kedokteran diakui sebagai lingkungan stres yang sering memiliki efek negatif pada kinerja akademik mahasiswa, kesehatan fisik, dan kesejahteraan psikososial. Masalah dalam mengingat informasi, kesulitan dalam memahami materi, teknik studi yang buruk, kurangnya rasa percaya diri dan manajemen waktu bisa menjadi stres tambahan yang menyebabkan kecemasan di kalangan mahasiswa kedokteran.^{5,6} Secara global, insiden stres dan penyakit yang terkait dengan stres seperti kecemasan dan depresi di

kalangan mahasiswa telah meningkat dan mendapat perhatian besar. Kecemasan dan stres akademik pada mahasiswa telah menjadi topik yang menarik selama bertahun-tahun.⁷

Penelitian yang dilakukan Azka didapatkan bahwa terdapat hubungan antara tingkat kecemasan komunikasi dengan keaktifan diskusi tutorial.⁸ Penelitian juga dilakukan oleh Chen dkk mendapatkan hasil bahwa terdapatnya kecemasan pada mahasiswa kedokteran ketika memberikan laporan, ketika menjadi pusat perhatian dan ketika berbicara pada kelompok PBL.⁹ Berdasarkan uraian tersebut, maka peneliti tertarik untuk meneliti hubungan kecemasan komunikasi terhadap keaktifan mahasiswa saat menjalani kegiatan PBL di Fakultas Kedokteran.

2. METODE

Penelitian ini menggunakan penelitian kuantitatif dengan pendekatan *cross sectional*. Penelitian ini dilakukan pada Desember 2016 di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Sampel penelitian adalah mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung satu angkatan yang terdiri dari 237 responden, sampel diambil dengan menggunakan metode *total sampling* dengan kriteria eksklusi yaitu mahasiswa yang tidak hadir dikarenakan sedang izin atau cuti dan mahasiswa yang tidak mengisi kuesioner dengan mengosongkan kolom pernyataan pada instrument penelitian. Prosedur penelitian ini berupa pengambilan data primer akan dilakukan dengan memberikan kuesioner kecemasan komunikasi kepada responden yang diambil dari penelitian Apriyanti yang telah dimodifikasi untuk uji reliabilitas instrumen kecemasan komunikasi diperoleh hasil sebesar 0,921 dan data sekunder dengan memberikan instrumen penilaian keaktifan PBL kepada dosen fasilitator tiap kelompok PBL.¹⁰ Kemudian responden mengisi kuesioner dan instrumen tersebut ketika peneliti melakukan kunjungan tersebut sehingga didapatkan *respon rate* yang tinggi. Analisis bivariat pada penelitian ini menggunakan uji statistik *Chi-Square*. Penelitian ini telah lulus persetujuan etik oleh komisi etik fakultas kedokteran Universitas Lampung dengan No: 835/UN26.8/DL/2017.



3. HASIL PENELITIAN

Responden penelitian ini terdapat 237 responden yang merupakan mahasiswa fakultas kedokteran Universitas Lampung. Setelah responden mengisi kuisioner terdapat hasil seperti yang dapat dilihat pada tabel 1.

Berdasarkan tabel 1, dapat dilihat bahwa mahasiswa mengalami kecemasan. Tingkat kecemasan yang paling dominan pada responden ini adalah kecemasan tingkat sedang sebesar 153 mahasiswa (64,6%). Sedangkan tingkat kecemasan yang paling rendah sebanyak 15 mahasiswa (6,3%) masuk dalam tingkat kecemasan tinggi.

Tabel 1. Gambaran Umum Responden Berdasarkan Tingkat Kecemasan Komunikasi

Tingkat Kecemasan	Frekuensi	Persentase (%)
Kecemasan Rendah	69	29,1
Kecemasan Sedang	153	64,6
Kecemasan Tinggi	15	6,3
Total	237	100

Tabel 2. Gambaran Umum Responden Berdasarkan Tingkat Keaktifan

Tingkat Keaktifan	Frekuensi	Persentase (%)
Aktif	126	53,2
Tidak Aktif	111	46,8
Total	237	100

Berdasarkan tabel 2, dapat dikatakan keaktifan diskusi *Problem Based Learning* yang di lakukan responden hampir seimbang antara mahasiswa aktif dan tidak aktif. Tetapi mahasiswa yang aktif lebih banyak daripada mahasiswa yang tidak aktif, yaitu sebanyak 126 mahasiswa (53,2%). Sedangkan mahasiswa yang tidak aktif sebanyak 111 mahasiswa (46,8%).

Tabel 3. Hasil analisis bivariat Hubungan Kecemasan Komunikasi dan Keaktifan Mahasiswa

Tingkat Kecemasan	Keaktifan mahasiswa saat PBL
-------------------	------------------------------

Komunikasi	Total		P
	Aktif	Tidak Aktif	
Kecemasan Rendah	58	11	69 0.001
Kecemasan Sedang	62	91	153
Kecemasan Tinggi	6	9	15
Total	126	111	237

Hasil uji *Chi Square* didapatkan sig (p) <0,05. Hal ini menunjukkan berarti secara statistik terdapat hubungan bermakna antara kecemasan komunikasi dengan keaktifan mahasiswa fakultas kedokteran dalam diskusi *Problem-Based Learning*.

4. PEMBAHASAN

Kecemasan komunikasi merupakan ketakutan untuk melakukan komunikasi dengan orang sekitar dan dapat dikenal pula sebagai *communication apprehension*.¹¹ Kecemasan dalam berkomunikasi ini dapat terjadi pada semua orang terutama pada mahasiswa. Pada situasi tertentu seperti saat sedang berbicara di depan umum kecemasan ini dapat timbul.¹² Didalam kuisioner kecemasan komunikasi yang dipakai pada penelitian ini terdapat empat komponen mengenai aspek dari kecemasan dalam berkomunikasi yaitu ketidaknyamanan internal, penghindaran, penarikan diri dan komunikasi berlebihan. Dari empat komponen ini, ketidaknyamanan internal merupakan komponen paling dominan yang dialami oleh mahasiswa kedokteran. Menurut teori yang dikemukakan oleh McCroskey seseorang yang mengalami ketidaknyamanan di dalam dirinya ketika dia dipaksa untuk melakukan komunikasi, maka akan menimbulkan ketidaknyamanan internal seperti gugup dan gemetar saat berbicara.¹³

Aspek ketidaknyamanan internal yang merupakan salah satu dari komponen kuisioner ini mencakup beberapa indikator yaitu ketakutan, kekhawatiran dan respon fisiologis yang negatif dari seseorang yang mengalami kecemasan komunikasi. Mahasiswa yang mengalami keadaan seperti ini akan sulit untuk beradaptasi. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Muharomi mengenai hubungan antara tingkat



kecemasan komunikasi dan konsep diri dengan kemampuan beradaptasi mahasiswa baru yang menyatakan bahwa semakin rendah tingkat kecemasan komunikasi maka semakin tinggi kemampuan untuk beradaptasi.¹⁴ Artinya, semakin tinggi kecemasan dalam komunikasi maka semakin rendah kemampuan untuk beradaptasi dengan yang lain. McCroskey juga menyebutkan bahwa penghindaran dan penarikan diri yang dilakukan oleh seseorang yang mengalami kecemasan komunikasi pun sering terjadi. Seseorang yang mengalami kecemasan dalam berkomunikasi terkadang enggan untuk berpartisipasi aktif di dalam perbincangan. Apabila berada didalam sebuah ruang lingkup diskusi, seseorang yang mengalami kecemasan dalam berkomunikasi lebih memilih untuk diam daripada mengemukakan pendapatnya. Selain penghindaran dan penarikan diri, seseorang yang mengalami kecemasan dalam berkomunikasi dapat berkomunikasi secara berlebihan. Dalam konteks ini, perbincangan yang dilakukannya relatif mendominasi terhadap kuantitas percakapan daripada kualitas dari yang disampaikan.¹³

Penelitian yang dilakukan Dewi mengenai Hubungan antara kecemasan dan keaktifan dalam diskusi tutorial pada mahasiswa semester 2 dan semester 8 di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia mendapatkan hasil yang signifikan antara tingkat kecemasan dan performa mahasiswa selama proses PBL. Mahasiswa semester 2 yang dapat dikatakan mahasiswa tingkat awal memiliki tingkat kecemasan yang lebih tinggi daripada mahasiswa semester 8 yang dapat dikatakan mahasiswa tingkat akhir sebagai contoh yaitu adaptasi di lingkungan yang baru.¹⁵ Menurut Lukmantoro, kecemasan dalam berkomunikasi bukanlah suatu sifat bawaan yang muncul dari lahir, tetapi dapat berubah-ubah seiring dengan bertambah usia dan pengalaman hidup seseorang. Dalam pembentukan kecemasan komunikasi, perubahan psikologis karena sudah berubahnya jenjang pendidikan ke yang lebih tinggi dari Sekolah Menengah Atas (SMA) ke perguruan tinggi juga ikut mempengaruhi. Karena sistem pengajaran yang berbeda dari sebelumnya dan semakin banyak

bertemu teman dengan karakteristik pribadi berbeda. Kecemasan dalam berkomunikasi juga tidak terjadi secara konstan, melainkan bersifat kontekstual atau situasional. Pada saat akan presentasi mahasiswa akan dihadapkan dengan publik secara sendirian, maka kecenderungan terhadap kecemasan komunikasi akan meningkat.¹⁶

Keaktifan diskusi *Problem-Based Learning* mahasiswa kedokteran berdasarkan penelitian ini adalah 126 (53,2%) responden masuk kategori aktif dan sebanyak 111 (46,8%) responden masuk kedalam kategori tidak aktif. Dari hasil analisis ini, data yang dihasilkan hampir seimbang antara mahasiswa yang aktif dan tidak aktif, akan tetapi mahasiswa aktif yang lebih dominan. Artinya, mahasiswa sudah memiliki kesadaran tentang pentingnya keaktifan diskusi tutorial demi mencapai tujuan pembelajaran. Walaupun hasil mahasiswa yang tidak aktif hampir menyamai mahasiswa aktif. Pada diskusi *Problem-Based Learning* mahasiswa memiliki peranan yang penting, karena dalam konsep *Student Centered Learning* (SCL) mahasiswa tidak bisa hanya mengandalkan materi yang disampaikan oleh dosen, tetapi harus aktif mencari informasi yang akan disampaikan dan harus mempunyai daya kritis agar mampu menganalisa serta dapat memecahkan masalah pada saat diskusi berjalan (Priyatmojo, 2010) Kurangnya kesiapan atau kesediaan untuk belajar mandiri (*Self-Directed Learning Readiness*) dapat mempengaruhi performa dalam metode belajar yang bersifat SCL dalam PBL.¹⁷

Keaktifan dapat dipengaruhi oleh berbagai macam faktor yaitu, gaya belajar, tingkat stres, kepribadian, karakteristik sosio-demografi mahasiswa dan peran fasilitator.¹⁸ Penelitian yang dilakukan oleh Rauf tentang hubungan peran tutor dengan keaktifan diri mahasiswa dalam proses tutorial pada mahasiswa program studi kedokteran Universitas Tadulako menyimpulkan bahwa terdapatnya hubungan antara peran tutor dengan keaktifan mahasiswa dalam proses tutorial. Semakin baik kualitas dari peran tutor maka semakin maksimal pula keaktifan diri mahasiswa saat tutorial.¹⁹

Hasil analisis data menggunakan uji *Chi-Square* diperoleh hasil bermakna



secara statistik ($p=0,001$). Artinya, terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara tingkat kecemasan komunikasi dengan keaktifan diskusi *Problem-Based Learning*. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Azka bahwa terdapat hubungan antara tingkat kecemasan komunikasi dengan keaktifan diskusi tutorial. Semakin tinggi tingkat kecemasan komunikasi yang dimiliki mahasiswa maka semakin rendah keaktifan mahasiswa dalam diskusi tutorial dan semakin rendah tingkat kecemasan komunikasi mahasiswa maka semakin tinggi keaktifan mahasiswa dalam diskusi tutorial.⁸ Sesuai pendapat yang dikemukakan oleh Loyens, masalah yang menghambat diskusi tutorial adalah mahasiswa yang pendiam atau tidak berkomunikasi dan mahasiswa yang sangat dominan. Mahasiswa yang dominan akan selalu mengajukan pertanyaan-pertanyaan dan selalu fokus terhadap apa yang dianggapnya penting, tidak menghiraukan anggota lain sehingga mendominasi jalannya diskusi, dengan begitu dapat membuat anggota lain jadi kurang percaya diri untuk menyampaikan gagasannya. Akhirnya anggota lain akan menarik diri dari diskusi dan menjadi pasif. Anggota kelompok yang pasif dapat membuat proses diskusi berjalan kurang lancar dan tidak berkembang.²⁰

Penelitian hubungan kecemasan komunikasi terhadap keaktifan mahasiswa dalam diskusi *Problem-Based Learning* pada mahasiswa Fakultas Kedokteran yang dilakukan oleh peneliti tentunya mempunyai banyak kelemahan dan keterbatasan yaitu pada instrumen penelitian yang harus lebih baik lagi dan proses penilaian keaktifan mahasiswa yang melibatkan banyak fasilitator yang berbeda-beda sehingga sulit dikontrol walau sudah diminimalisasi melalui pemberitahuan pengisian format penilaian kepada fasilitator sebelum penelitian. Oleh karena itu peneliti menyarankan untuk penelitian selanjutnya dapat diperbaiki dalam penelitian selanjutnya.

5. SIMPULAN

Kecemasan komunikasi tingkat sedang paling dominan yaitu sebanyak 153 responden dengan persentase 64,6% yang dirasakan mahasiswa Fakultas Kedokteran. Keaktifan mahasiswa pada

saat diskusi *Problem-Based Learning* sebagian besar dapat dikatakan aktif yaitu 126 responden dengan persentase 53,2%. Terdapat hubungan yang signifikan antara tingkat kecemasan komunikasi terhadap keaktifan mahasiswa kedokteran dalam diskusi *Problem-Based Learning*.

6. SARAN

Bagi mahasiswa agar dapat berperan aktif dalam kegiatan pembelajaran diskusi *Problem-Based Learning* dan dapat beradaptasi dengan lingkungan untuk mengurangi kecemasan komunikasi. Sebaiknya mahasiswa mempersiapkan informasi yang cukup sebelum kegiatan tutorial. Bagi institusi agar dapat menyediakan fasilitas konseling untuk mahasiswa yang memiliki masalah dengan kecemasan komunikasi dan dapat menunjuk fasilitator yang semakin kompeten dalam men-trigger mahasiswa. Bagi penelitian selanjutnya agar dapat mencari faktor lain yang dapat dipengaruhi atau mempengaruhi kecemasan dalam berkomunikasi dan mencari faktor yang dapat mempengaruhi keaktifan mahasiswa seperti persiapan materi sebelum diskusi atau minat dalam belajar dengan metode dan instrumen penelitian yang lebih baik lagi.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih kepada seluruh yang terlibat dari penelitian ini dari 237 responden, dosen pembimbing, rekan sejawat yang membantu serta kepada Allah SWT.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gwee MCE. *Problem-based learning: A strategic learning system design for the education of healthcare professionals in the 21st century*. Kaohsiung J Med Sci. 2009;25(5):231–9.
2. Liansyah TM. *Problem Based Learning Sebagai Metode Perkuliahan Kedokteran Yang Efektif*. Pedagogik. 2015;8(1):55–63.
3. Tärnvik A. *Revival of the case method: A way to retain student-centered learning in a post-PBL era*. Med Teach. 2007;29(1):e32-6.
4. Tams FH, Rahayu GR, Hadianto T. *Kongruensi Faculty Learning Objectives (FLO) dengan Students Learning Objectives (SLO) dalam*



- Kurikulum Problem-based Learning di Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada.* J Pendidik Kedokt dan Profesi Kesehat Indones. 2006;1(3):77–81.
5. Afzal H, Afzal S, Siddique SA, Naqvi SAA. *Measures used by medical students to reduce test anxiety.* J Pak Med Assoc. 2012;62(9):982–6.
 6. Saravanan C, Wilks R. *Medical Students Experience of and Reaction to Stress: The.* Sci World J. 2014;2014:1–8.
 7. Bamuhair SS, Al Farhan AI, Althubaiti A, Agha S, Rahman S ur, Ibrahim NO. *Sources of Stress and Coping Strategies among Undergraduate Medical Students Enrolled in a Problem-Based Learning Curriculum.* J Biomed Educ. 2015;2015:1–8.
 8. Azka ZK, Maryani, Kirti AAA. *Hubungan Antara Tingkat Kecemasan Komunikasi Dengan Keaktifan Diskusi Tutorial Pada Mahasiswa Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.* Nexus Pendidik Kedokt dan Kesehat. 2016;5(1):33–44.
 9. Chen CS, Lai CS, Lu PY, Tsai JC, Chiang HC, Huang IT, et al. *Performance anxiety at English PBL groups among Taiwanese medical students: A preliminary study.* Kaohsiung J Med Sci. 2008;24(3 Suppl):54–8.
 10. Apriyanti S. *Efektivitas teknik restrukturisasi kognitif untuk mereduksi kecemasan komunikasi pada remaja: penelitian pra-eksperimen terhadap peserta didik kelas X SMA Pasudan 2 Bandung Tahun Ajaran 2013/2014.* Universitas Pendidikan Indonesia; 2014.
 11. Rakhmat J. *Psikologi Komunikasi.* Bandung: Remaja Rosdakarya; 2009. 1–143 p.
 12. Muslimin K. *Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kecemasan Berkomunikasi di Depan Umum.* J Interak. 2013;2(2):42–52.
 13. McCroskey J. *Communication apprehension: what we have learned in the last four decades.* A Publ Pacific Asian Commun Assoc. 2009;12(2):179–87.
 14. Muharomi LS. *Hubungan antara tingkat kecemasan komunikasi dan konsep diri dengan kemampuan beradaptasi mahasiswa baru.* Universitas Diponegoro; 2012.
 15. Dewi I. *Hubungan antara kecemasan dan keaktifan dalam diskusi tutorial pada mahasiswa semester 2 dan semester 8 tahun 2007/2008 di fakultas kedokteran universitas islam indonesia.* Universitas Islam Indonesia; 2008.
 16. Lukmantoro T. *Tingkat kecemasan komunikasi mahasiswa dalam lingkup akademis.* Universitas Diponegoro; 2010.
 17. Nyambe H, Harsono, Rahayu GR. *Faktor-faktor yang mempengaruhi self directed learning readiness pada mahasiswa tahun pertama , kedua dan ketiga di fakultas kedokteran universitas Hasanuddin dalam PBL.* J Pendidik Kedokt Indones. 2016;5(2):67–77.
 18. Prihanti GS. *Hubungan antara gaya belajar dan tingkat stres mahasiswa dengan partisipasi dalam tutorial.* Universitas Indonesia; 2010.
 19. Rauf I. *Hubungan peran tutor dengan keaktifan diri mahasiswa dalam proses tutorial pada mahasiswa angkatan 2014 program studi kedokteran universitas tadulako.* Universitas Tadulako; 2014.
 20. Loyens SM, Kirschner PA, Paas F. *Problem-based learning.* Washington: American Psychological Association; 2011. 1–45 p.



Penelitian

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL RIMPANG LENGKUAS (*ALPINIA GALANGA*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR MENCIT (*MUS MUSCULUS L.*) YANG DIINDUKSI MONOSODIUM GLUTAMATE

Theodora Agverianti¹, Muhartono², Khairun Nisa Berawj³

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Lampung

²Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Lampung

³Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Lampung

ABSTRAK

Latar Belakang: Konsumsi *Monosodium Glutamate* (MSG) secara berlebihan dan jangka waktu lama dilaporkan memicu kerusakan hepar. Dampak toksik pada hepar yaitu degenerasi, nekrosis hepatosit, dan peningkatan peroksidasi lipid. Antioksidan pada rimpang lengkuas diharapkan dapat memperbaiki derajat kerusakan hepar akibat radikal bebas pada MSG. **Metode:** Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan *Post Test Only Control Group Design*. Sampel dalam penelitian ini adalah mencit berjumlah 25 ekor yang dibagi dalam 5 kelompok, yaitu kontrol negatif (tidak diberikan perlakuan), kontrol positif (diberikan MSG 4 mg/gBB selama 14 hari), perlakuan 1 (diberikan MSG 4 mg/gBB selama 14 hari dilanjutkan ekstrak etanol rimpang lengkuas 14 mg/20 gBB selama 7 hari), perlakuan 2 (diberikan MSG 4 mg/gBB selama 14 hari dilanjutkan ekstrak etanol rimpang lengkuas 28 mg/20 gBB selama 7 hari), dan perlakuan 3 (diberikan MSG 4 mg/gBB selama 14 hari dilanjutkan ekstrak etanol rimpang lengkuas 56 mg/20 gBB selama 7 hari). Kemudian dilakukan pembedahan untuk pemeriksaan histopatologi. **Hasil:** Dari hasil rerata skoring didapatkan perhitungan degenerasi sel hepar kontrol positif (11,8), kontrol negatif (5,2), perlakuan 1 (10,6), perlakuan 2 (8,4), dan perlakuan 3 (7,6). Berdasarkan hasil uji *One Way ANOVA*, diperoleh nilai $p=0,001$ terhadap gambaran histopatologi hepar mencit. **Kesimpulan:** Terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol rimpang lengkuas terhadap gambaran histopatologi hepar yang diinduksi MSG

Kata Kunci: Hepar, Histopatologi, *Monosodium Glutamate*, Lengkuas

ABSTRACT

Background: Long term consumption of *Monosodium Glutamate* (MSG) in excess is reported induced liver damage. Toxic effect in liver are due to the degeneration and necrosis of hepatocytes, which also increases lipid peroxidation. Antioxidant in galangal rhizome is expected to repair liver damage caused by free radicals in MSG. **Method:** This study is an experimental research with *Post Test Only Control Group Design*. The samples in this study are 25 mice divided into 5 groups which are, negative control (not given any treatment), positive control (given MSG 4 mg/gBW for 14 days), treatment 1 (given MSG 4 mg/gBW for 14 days continued with ethanol extract of galangal rhizome 14 mg/20 gBW for 7 days), treatment 2 (given MSG 4 mg/gBW for 14 days continued with ethanol extract of



galangal rhizome 28 mg/20 gBW for 7 days), and treatment 3 (given MSG 4 mg/gBW for 14 days continued with ethanol extract of galangal rhizome 56 mg/20 gBW for 7 days). Then surgery was needed for histopathological examination. **Results:** Based on mean scoring results, the results showed calculation of liver cell degeneration for positive control (11,8), negative control (5,2), treatment 1 (10,6), treatment 2 (8,4), and treatment 3 (7,6). Based on the test results One Way ANOVA, the result showed the value of $p=0,001$ for liver histopathological appearance of mice. **Conclusion:** There is an effect of ethanol extract of galangal rhizome to the liver histopathological appearance of male mice.

Keywords: *Alpinia galanga*, Hepar, Histopathology, Monosodium Glutamate

1. PENDAHULUAN

Hepar merupakan organ pusat metabolisme dalam tubuh. Hepar merupakan organ yang amat rentan karena merupakan filter dari bahan-bahan toksik yang masuk ke dalam tubuh.¹ Salah satu penyebab tersering kerusakan hepar adalah karena efek toksik. Kandungan toksik yang umumnya ditemui adalah radikal bebas. Radikal bebas dalam jumlah besar dapat menyebabkan kerusakan hepar, salah satu sumber radikal bebas adalah zat penyedap tambahan makanan.²

Salah satu penyedap yang umum digunakan adalah *Monosodium Glutamate* (MSG).³ *World Health Organization* (WHO) dan *Food and Agriculture Organization* (FAO) menetapkan MSG sebagai bahan penyedap yang aman, akan tetapi ditemui banyak laporan mengenai efek konsumsi MSG.⁴

Penelitian yang dilakukan dengan pemberian MSG pada tikus dewasa dengan dosis 16 g/kgBB selama 14 hari berturut-turut menyebabkan terhambatnya perkembangan sel-sel hepar. Adapun pemberian dengan dosis 32 g/kgBB selama 14 hari berturut-turut menyebabkan eritrosit lisis, dilatasi vena sentral, kerusakan hepatosit akut, nekrosis dan atropi.⁵ Pemberian MSG secara intraperitoneal dosis 4 mg/gBB mencit selama 15 hari menunjukkan adanya degenerasi sel hepar akibat stres oksidatif.⁶ MSG sebagai zat radikal bebas dapat memicu degenerasi struktur molekul lemak yang menyusun hepar. Peroksidasi lipid menjadi ekstensif dan mengganggu fluiditas membran dan mengganggu fungsi makromolekul.⁷

Berbagai usaha dilakukan agar dapat mempertahankan tubuh dari efek toksik radikal bebas, salah satunya

dengan pemberian antioksidan. Kandungan antioksidan utama yang terkandung pada rimpang lengkuas adalah flavonoid. Ekstrak lengkuas mampu menghambat enzim *cyclooxygenase* serta menurunkan volume dan berat granuloma pada inflamasi dan berperan sebagai agen anti-inflamasi pada mencit yang mengalami stres oksidatif.⁸

2. METODE

Penelitian ini dilakukan bulan November-Desember 2017 di Laboratorium Fisiologi, Biokimia, dan Biomolekuler dan Laboratorium Anatomi, Histologi, dan Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan menggunakan desain penelitian *Post Test Only Control Group Design*. Sampel penelitian yang digunakan adalah 25 ekor mencit (*Mus musculus* L.) yang dibagi menjadi kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, dan kelompok perlakuan. Kelompok kontrol negatif tidak diberikan perlakuan apapun selama 21 hari, kontrol positif diberikan 4 mg/gBB MSG selama 14 hari, perlakuan 1 diberikan 4 mg/gBB MSG selama 14 hari dilanjutkan dengan ekstrak etanol rimpang lengkuas dosis 14 mg/20 gBB selama 7 hari, perlakuan 2 diberikan 4 mg/gBB MSG selama 14 hari dilanjutkan dengan ekstrak etanol rimpang lengkuas dosis 28 mg/20 gBB selama 7 hari, dan perlakuan 3 diberikan 4 mg/gBB MSG selama 14 hari dilanjutkan dengan ekstrak etanol rimpang lengkuas dosis 56 mg/20 gBB selama 7 hari. *Monosodium Glutamate* (MSG) dilarutkan dalam 0,5ml aquades dan diberikan secara intraperitoneal, sementara ekstrak etanol rimpang lengkuas diberikan secara peroral. Pada hari ke-22 dilakukan pembedahan untuk selanjutnya dilakukan



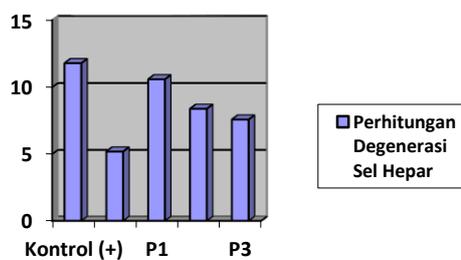
penilaian gambaran histopatologi hepar mencit (*Mus musculus L.*).

Preparat diamati di bawah mikroskop dengan perbesaran 400x pada lima lapang pandang. Kriteria penilaian histopatologi yang diamati sesuai dengan model skoring histopatologi *Manja Roegnik* yaitu, degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik, dan nekrosis.

Data yang diperoleh akan diolah menggunakan *SPSS 24.00 for Windows* lalu dilakukan uji *Shapiro Wilk* untuk melihat normalitas data. Setelah data terdistribusi normal, dilanjutkan dengan uji *One Way ANOVA* untuk melihat perbedaan rerata kelompok kontrol dan kelompok perlakuan lalu dilanjutkan dengan uji *Post Hoc* untuk melihat perbedaan kelompok.

3. HASIL PENELITIAN

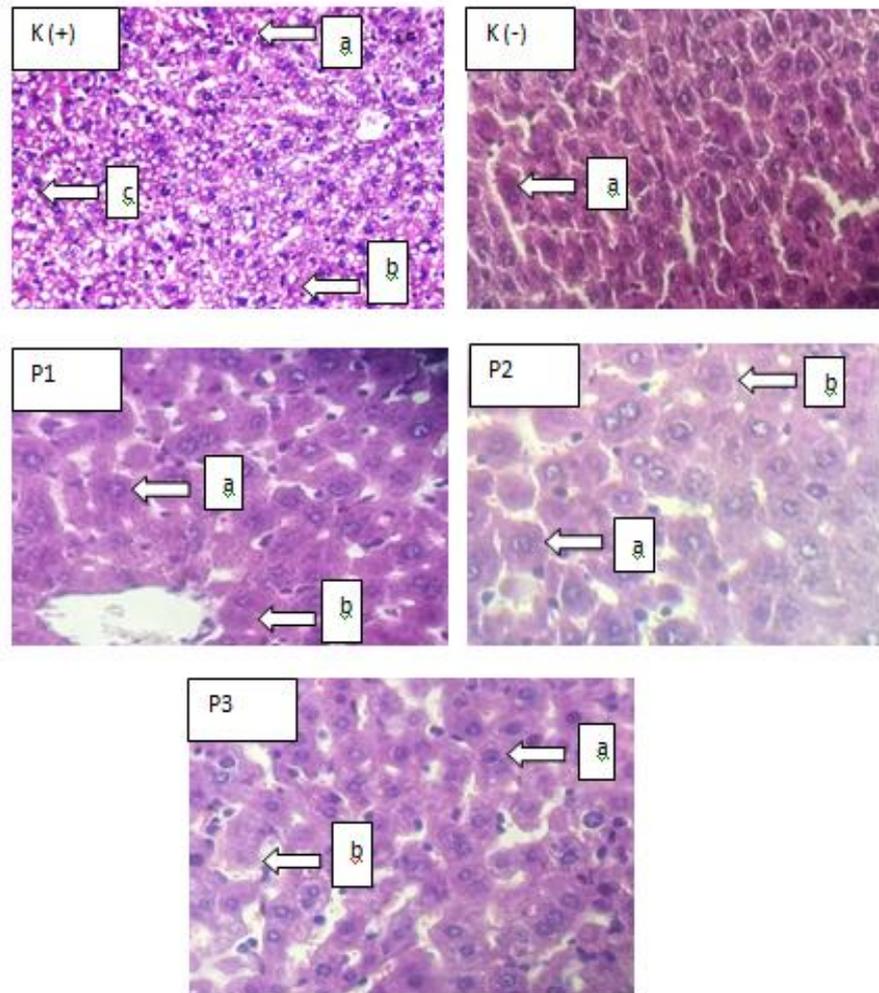
Pada hasil pengamatan terlihat degenerasi sel hepar terbanyak terdapat pada kelompok kontrol (+) yang hanya diberikan MSG 4 mg/gBB saja selama 14 hari, selanjutnya terlihat penurunan perhitungan degenerasi sel hepar seiring meningkatnya dosis ekstrak etanol rimpang lengkuas pada kelompok perlakuan 1, 2, dan 3. Angka degenerasi sel hepar terkecil didapatkan pada kelompok kontrol (-) yang tidak diberikan perlakuan apapun. Grafik hasil perhitungan degenerasi sel dapat terlihat pada gambar 1.



Gambar 1. Hasil Perhitungan Degenerasi Sel Hepar

Pada hasil gambaran histopatologi degenerasi sel hepar setelah pemberian MSG 4 mg/gBB dan ekstrak etanol rimpang lengkuas dosis 14 mg/20 gBB, 28 mg/20 gBB, dan 56 mg/20 gBB terlihat adanya degenerasi parenkimatososa dan degenerasi hidropik seperti terlihat pada Gambar 2.

Perhitungan degenerasi sel hepar mencit (*Mus musculus L.*) diuji dengan *One Way ANOVA* untuk mengetahui efek pemberian MSG serta pemberian ekstrak etanol rimpang lengkuas. Hasil yang didapatkan adalah $p=0,001$ ($p<0,05$) yang berarti terdapat perbedaan degenerasi sel hepar bermakna pada lebih dari 2 kelompok percobaan. Setelah dilakukan pengamatan pada penelitian yang telah dilakukan didapatkan penurunan degenerasi sel hepar yang bermakna terhadap jumlah dosis ekstrak etanol rimpang lengkuas yang diberikan. Pada uji *One Way ANOVA* didapatkan $p<0,05$, sehingga data bermakna secara statistik dan dilanjutkan dengan uji *Post Hoc*. Pada uji *Post Hoc* terlihat adanya pengaruh perlakuan terhadap penurunan degenerasi sel hepar yang bermakna secara statistik terhadap peningkatan dosis ekstrak etanol rimpang lengkuas pada kontrol negatif dan kontrol positif, kontrol negatif dan P1, kontrol negatif dan P2, kontrol negatif dan P3, kontrol positif dan P2, kontrol positif dan P3, P1 dan P2, P1 dan P3. Didapatkan pula hasil tidak bermakna secara statistik ($p>0,05$) pada kontrol positif dengan P1, P2, dan P3.



Gambar 2. Histopatologi Hepar Mencit

Keterangan: a: Sel hepatosit normal; b: Degenerasi parenkimatos; c: Degenerasi hidropik

4. PEMBAHASAN

Monosodium Glutamate (MSG) digunakan oleh masyarakat sebagai penambah cita rasa pada makanan. Pemberian MSG selama 14 hari dapat menghambat perkembangan sel hepar.⁵ Terlihat pula adanya degenerasi sel hepar dengan pemberian secara intraperitoneal dosis MSG 4 mg/gBB mencit selama 15 hari.⁶ Kandungan *glutamate* pada MSG dapat memicu stres oksidatif yang menyebabkan peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid menyebabkan kerusakan membran sel lalu mengakibatkan kerusakan baik pada struktur maupun fungsi sel.⁷

Pada sel hepar yang mengalami kerusakan maka dapat terlihat perubahan struktur sel hepar seperti degenerasi dan nekrosis. Perubahan degeneratif adalah perubahan bersifat reversibel sehingga jika stimulan yang menyebabkan kerusakan dihentikan pajanannya maka sel dapat kembali sehat seperti sebelum distimulasi, sedangkan nekrosis merupakan perubahan bersifat irreversibel sehingga tidak dapat kembali seperti semula walaupun pajanan stimulan dihentikan dan sel telah mencapai titik akhir kerusakan sehingga berakibat pada kematian sel.⁹

Degenerasi merupakan proses awal pada kerusakan sel hepar. Degenerasi mengakibatkan sel mengalami pembengkakan. Hal tersebut terlihat pada kelompok dengan pemberian MSG. Pemberian MSG menyebabkan cairan intrasel masuk ke sitosol dalam jumlah besar. Hal ini dapat lebih mudah terjadi pada membran sel yang terganggu permeabilitasnya. Perubahan sifat membran dari unsur-unsur sel seperti mitokondria dan lisosom dapat terjadi akibat peroksidasi lipid karena induksi radikal bebas secara terus-menerus. Efek toksik mulanya akan merusak membran sel, selanjutnya akan merusak bagian inti sehingga mengakibatkan struktur dan fungsi tidak normal dan lama-kelamaan akan mengakibatkan terjadinya nekrosis.¹⁰

Pada hasil pengamatan didapatkan terjadi perubahan struktur berupa degenerasi parenkimatosa dan degenerasi hidropik pada semua kelompok kecuali kelompok kontrol

negatif yang tidak diberikan perlakuan apapun. Degenerasi parenkimatosa merupakan perubahan yang ditandai dengan pembengkakan sel disertai sitoplasma yang bergranula akibat endapan protein sehingga jaringan tampak keruh. Pembengkakan sel terjadi pada mitokondria dan retikulum endoplasma. Degenerasi ini memiliki sifat reversibel.¹¹

Degenerasi hidropik dapat pula ditemui di semua kelompok dengan induksi MSG. Degenerasi hidropik memiliki tingkat kerusakan lebih berat dibandingkan degenerasi parenkimatosa. Degenerasi hidropik memiliki sebab yang dianggap sama dengan degenerasi parenkimatosa, hanya intensitasnya lebih, jangka waktunya lebih lama, dan tempat terjadinya pembengkakan tidak hanya di mitokondria dan retikulum endoplasma saja. Pada degenerasi hidropik terlihat gambaran pembengkakan sel, air mengumpul dalam rongga-rongga sel, dan vakuola kecil bersatu membentuk vakuola lebih besar sehingga inti sel terdesak ke pinggir.⁹

Perubahan-perubahan ini dapat dikaitkan dengan penelitian sebelumnya yaitu pemberian MSG subkutan pada mencit sebanyak 2 mg/gBB selama 75 hari memperlihatkan adanya degradasi dan hipertrofi hepatosit, gangguan struktur vena, dan munculnya sel inflamasi di antara vena sentral disertai dengan adanya nucleus berbagai ukuran di hepatosit.² Selain itu, MSG dapat memicu perdarahan lokal hepar dan piknosis nucleus yang ditandai dengan larutnya kromosom dan proses kondensasi pada nukleus.¹² Terlihat pula adanya peningkatan enzim penanda fungsi hepar *Alanine aminotransferase* (ALT) dan *γ glutamyle transferase* (GGT) akibat stres oksidatif yang dipicu MSG.¹³

Salah satu langkah menurunkan efek buruk radikal bebas adalah konsumsi antioksidan. Kandungan antioksidan yang umumnya telah dikenal adalah flavonoid.¹⁴ Flavonoid dapat digunakan untuk melawan efek buruk radikal bebas dari MSG. Flavonoid banyak terkandung pada tumbuhan. Salah satunya pada rimpang lengkuas yang memiliki kandungan flavonoid



berupa galangin, kaemferol, dan kuersetin dengan efek antioksidan yang sangat baik.¹⁵ Selain itu, pada bagian rimpang lengkuas terdapat dua senyawa fitokimia, yaitu *Acetoxy Chavicol Acetate* (ACA) dan *Hydroxy Chavicol Acetate* (HCA) yang memiliki efek antitumor, antiinflamasi, antimikroba, dan antioksidan.¹⁶ Kandungan ACA pada ekstrak lengkuas dapat menghambat proses inflamasi dengan menghambat *Nitric Oxide* (NO) dan *Cyclooxygenase - 2* (COX-2) sehingga mencegah kerusakan sel. *Acetoxy Chavicol Acetate* juga dapat meningkatkan apoptosis melalui aktivasi *caspase-3* dan metabolisme *polyamine*, sehingga memiliki potensi sebagai zat antikanker.¹⁷ Dari hasil penelitian terlihat bahwa dosis ekstrak etanol rimpang lengkuas memberi pengaruh penurunan perhitungan degenerasi sel hepar. Dosis paling tinggi pada penelitian ini memberi hasil yang paling baik dibandingkan dengan kelompok perlakuan lainnya. Adapun dosis tertinggi yang mempunyai efek paling baik adalah 56 mg/20 gBB.

Penurunan degenerasi sel hepar yang bermakna terhadap peningkatan dosis ekstrak etanol rimpang lengkuas yang diberikan dapat terjadi akibat pengaruh kandungan flavonoid pada rimpang lengkuas sebagai antioksidan yang dapat menangani dampak buruk radikal bebas akibat induksi MSG. Antioksidan dapat mengurangi dampak buruk radikal bebas dalam tubuh dengan menstabilkan radikal bebas melalui cara melengkapi elektron yang kurang pada radikal bebas, menghambat reaksi berantai dan pembentukan radikal bebas yang dapat menimbulkan stres oksidatif dan kerusakan sel hepar.¹⁸

Pada hasil pengamatan didapatkan ekstrak etanol rimpang lengkuas dosis 28 mg/20 gBB dan 56 mg/20 gBB memiliki hasil secara statistik bermakna terhadap perhitungan degenerasi sel hepar, sedangkan dosis 14 mg/20 gBB secara statistik tidak bermakna. Hal ini dapat terjadi karena antioksidan yang terkandung dalam dosis 14 mg/20 gBB belum dapat menangani kerusakan yang diakibatkan oleh radikal bebas pada MSG secara efektif. Seperti diketahui berdasarkan hasil konversi, didapatkan dosis efektif ekstrak etanol rimpang lengkuas adalah

28 mg/20 gBB, sehingga dapat disimpulkan dosis lebih kecil dari dosis efektif akan mengakibatkan kurang efektifnya kerja antioksidan. Hal ini berkaitan dengan penelitian sebelumnya yang menyebutkan pemberian antioksidan dosis bertingkat dapat menurunkan jumlah degenerasi sel hepar dan menghentikan penyebaran radikal bebas.⁴

Pada penelitian ini, peneliti juga menghadapi keterbatasan yaitu, penelitian ini hanya melihat struktur histopatologi saja sehingga tidak menjelaskan perubahan fungsi pada organ hepar mencit (*Mus musculus* L.) dan metode pengenceran MSG yang masih sederhana sehingga kesesuaian perhitungan dosis tidak dapat dilakukan secara presisi.

5. SIMPULAN

Terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol rimpang lengkuas terhadap gambaran histopatologi hepar mencit (*Mus musculus* L.) yang diinduksi MSG.

6. SARAN

Pada penelitian selanjutnya diperlukan penelitian untuk melihat perubahan fungsi hepar mencit (*Mus musculus* L.) yang diinduksi MSG serta penggunaan alat ukur yang lebih teliti untuk penentuan dosis pengenceran MSG yang lebih presisi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Muliarta IKG, Endang S, Yuliatwati. *Pemberian Kombinasi Vitamin C dan E Peroral Memperbaiki Kerusakan Hepar Akibat Paparan Rokok Kretek Subkronik*. Jurnal Kedokteran Brawijaya. 2009;25(1):23-7.
2. Bhattacharya T, Bhakta A, Ghosh SK. *Long Term Effect of Monosodium Glutamate in Liver of Albino Mice After Neo-natal Exposure*. Nepal Med Coll J. 2011;13(1):11-16.
3. Suci EN. *Histologi Hasil Ulas Vagina dan Waktu Siklus Estrus Mencit (Mus musculus, L.) Setelah Pemberian Monosodium Glutamat (MSG)*. Skripsi. Kendari: Universitas Halu Oleo. 2015.



4. Maulida A, Syafruddin I, Salomo H. *Pengaruh Pemberian Vitamin C dan E terhadap Gambaran Histologis Hepar Mencit (Mus musculus L.) yang Dipajankan Monosodium Glutamat (MSG)*. Repository USU. 2013;1(2):15-20.
5. Eweka AO, Om'iniabosh F. *Histological Studies of the Effects of Monosodium Glutamate on the Small Intestine of Adult Wistar Rats*. Journal of Gastroenterology. 2008;2(1):14-8.
6. Kanti EAA, Susianti. *Pengaruh Pemberian Vitamin C terhadap Gambaran Histologis Hepar Mencit Jantan Dewasa (Mus musculus) yang Diinduksi Monosodium Glutamate*. Juke Unila. 2012;81-95.
7. Reiter RJ. *Oxidative Process and Antioxidative Defense Mechanism in the Aging Brain*. FASEB Journal. 2005;9(1):526-33.
8. Baldo DEB, Serrano JE. *Screening for Intestinal Anti-inflammatory Activity of Alpinia galanga Against Acetic acid-Induced Colitis in Mice (Mus musculus)*. Journal of Medicinal Plants Studies. 2016;1(4):72-7.
9. Price S, Lorraine M. *Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-proses Penyakit*. Jakarta: EGC, 2004.
10. Haryatmi. *Kemampuan Vitamin E sebagai Antioksidan terhadap Radikal Bebas pada Lanjut Usia*. Tesis. Semarang: FKIP UMS. 2004.
11. Bhara MLA. *Pengaruh Pemberian Kopi Dosis Bertingkat per Oral 30 hari terhadap Gambaran Histologis Hepar Tikus Wistar*. Tesis. Semarang: Universitas Diponegoro. 2009.
12. Khumbare V, Gajbe U, Singh BR, Reddy AK, Shukla S. *Histological & Histochemical Changes in Liver of Adult Rats Treated with Monosodium Glutamate: A Light Microscopic Study*. World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2015;4(4):898-911.
13. Tawfik MS, Al-Badr N. *Adverse Effects of Monosodium Glutamate on Liver and Kidney Functions in Adult Rats and Potential Protective Effect of Vitamin C and E*. Scientific Research. 2012;3(1):651-9.
14. Mahae N, Siree C. *Antioxidant Activities and Antioxidative Components in Extract of Alpinia galanga (L.) Sw.* Nat.Sci. 2009;43(1):358-69.
15. Wathoni N, Rusdiana T, Hutagaol RY. *Formulasi Gel Antioksidan Ekstrak Rimpang Lengkuas (Alpinia galanga L.Willd) dengan Menggunakan Basis Aqupec 505 HV*. Farmaka. 2009;7(1):15-27.
16. Samarghandian S, Afshari JT, Davoodi S. *Honey Induces Apoptosis in Renal Cell Carcinoma*. Pharmacogn Mag. 2014;7(25):46-52.
17. Hartono, NWB. *Pengaruh Alpinia galanga (Lengkuas) terhadap Aktivitas Proliferasi Sel dan Indeks Apoptosis pada Adenokarsinoma Mamma Mencit C3H*. Tesis. Semarang: Universitas Diponegoro. 2009.
18. Schram DD, Karim M, Schrader HR, Holt RR, Cardetti M, Keen CL. *Honey with High Levels of Antioxidants Can Provide Protection to Healthy Human Subjects*. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2003;51(6):1732-5.



PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL RIMPANG LENGKUAS (*ALPINIA GALANGA*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI OTAK MENCIT (*MUS MUSCULUS L*) YANG DIINDUKSI *MONOSODIUM GLUTAMATE*

Emeraldha Theodorus¹, Muhartono², Giska Tri Putri³

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Pendahuluan: *Monosodium glutamate* (MSG) menimbulkan kerusakan otak yang ditandai dengan adanya nekrosis neuron secara mikroskopis dan defisit neurologis secara klinis. Lengkuas memiliki kandungan flavonoid yang berfungsi sebagai antioksidan yang dapat melindungi otak. **Tujuan:** Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol rimpang lengkuas (*Alpinia galanga*) terhadap gambaran histopatologi otak mencit (*Mus musculus L*) yang diinduksi *Monosodium glutamate* (MSG). **Metode:** Penelitian ini menggunakan 30 mencit yang dibagi ke dalam 5 kelompok perlakuan. K(-) tidak diberi perlakuan, K(+) diberi MSG 4 mg/grBB intraperitoneal, P1 diberi MSG 4 mg/grBB intraperitoneal dan ekstrak lengkuas 14 mg/20 grBB oral, P2 diberi MSG 4 mg/grBB intraperitoneal dan ekstrak lengkuas 28 mg/20 grBB oral, dan P3 diberi MSG 4 mg/grBB intraperitoneal dan ekstrak lengkuas 56 mg/20 grBB oral. **Hasil:** Rerata jumlah nekrosis neuron yang didapatkan antara lain K(-) 3,8; K(+) 5,4; P1 5,4; P2 5; dan P3 4,8. Setelah dilakukan uji statistik dengan uji *One-Way ANOVA* diperoleh nilai *p-value* = 0,105. **Kesimpulan:** Tidak terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol rimpang lengkuas (*Alpinia galanga*) terhadap gambaran histopatologi otak mencit (*Mus musculus L*) yang diinduksi *Monosodium glutamate* (MSG).

Kata kunci: lengkuas, MSG, otak

Abstract

Background: *Monosodium glutamate* (MSG) induced brain damage characterized by microscopic neuronal necrosis and clinically neurologic deficits. Galangal has flavonoid that serves as an antioxidant that can protect the brain. **Objective:** To determine the effect of ethanol extract of galangal rhizome (*Alpinia galanga*) on brain histopathological appearance in the mice (*Mus musculus L*) induced by *Monosodium glutamate* (MSG). **Methods:** This study used 30 mice that were divided into 5 groups. K(-) is not given any treatment, K(+) is given intraperitoneal MSG 4 mg/grBB, P1 is given intraperitoneal MSG 4 mg/grBB and oral galangal extract 14 mg/ 20grBB, P2 is given intraperitoneal MSG 4 mg/grBB and oral galangal extract 28 mg/ 20grBB, and P3 P1 is given intraperitoneal MSG 4 mg/grBB and oral galangal extract 56 mg/ 20grBB. **Results:** The average number of brain neuronal necrosis were K(-) 3,8; K(+) 5,4; P1 5,4; P2 5; dan P3 4,8. The *One-Way ANOVA* result showed that the *p-value* = 0,015. **Conclusion:** There are no difference in the effect of ethanol extract of galangal rhizome (*Alpinia galanga*) on brain histopathological appearance in the mice (*Mus musculus L*) induced by *Monosodium glutamate* (MSG).

Keywords: brain, galangal, MSG

1. PENDAHULUAN

Berdasarkan laporan *Information Handling Services* (IHS), di tahun 2014 Asia menempati peringkat pertama baik

dalam produksi, ekspor, dan konsumsi MSG. Indonesia menempati peringkat kedua terbesar negara pengekspor MSG di dunia setelah Cina dengan total ekspor



sebanyak 16%.^[1] *Monosodium glutamate* atau yang biasa disebut MSG adalah garam natrium yang berasal dari asam *glutamate*. *Monosodium glutamate* tersusun atas 78% *glutamate* dan 22% air beserta natrium. *Monosodium glutamate* tergolong ke dalam asam amino non esensial, yang berarti bila tidak ada asupan *glutamate* dari luar maka tubuh dapat menghasilkannya sendiri untuk mencukupi kebutuhannya.^[2]

Penelitian mengenai efek MSG terhadap otak pertama kali dilakukan di tahun 1978 yang menunjukkan adanya lesi pada otak mencit dan disertai kematian neuron.^[3,4] Penelitian di Indonesia yang dilakukan tahun 2012, menunjukkan adanya degenerasi pada neuron.^[5] Sementara penelitian di tahun 2012 lainnya juga menunjukkan adanya efektivitas antioksidan yang dapat menekan efek-efek negatif akibat penggunaan MSG.^[6]

Monosodium glutamate telah menjadi pilihan penyedap rasa karena dapat membangkitkan cita rasa makanan (*flavour enhancer*) dan sudah digunakan sejak ratusan tahun lalu.^[7] Walau MSG sudah ditemukan lebih dari seratus tahun yang lalu, namun penggunaannya di Indonesia baru dimulai sejak tahun 1960-an.^[8] *Food and Drug Administration* (FDA) mengelompokkan MSG sebagai *generally recognized as safe* (GRAS), sehingga aturan khusus tidak dibutuhkan dalam penggunaannya.^[9] Lain halnya dengan *World Health Organization* (WHO) dan *Food Agriculture Organization* (FAO) yang menetapkan batas aman penggunaan MSG, yaitu kurang dari 120 mg/kgBB/hari.^[10]

Monosodium glutamate akan masuk ke dalam tubuh sebagai bentuk *glutamate*, yang merupakan salah satu radikal bebas yang dapat mengakibatkan terjadinya stres oksidatif yang pada akhirnya memicu nekrosis neuron otak. Nekrosis neuron terlihat dari adanya inti yang menyusut (piknotik), padat, batasnya tidak teratur, dan gelap jika dilakukan pengecatan dengan hematoxilil eosin (HE).^[11]

Nekrosis neuron terjadi melalui mekanisme depolarisasi neurotoksik *glutamate* atau yang dikenal sebagai *excitotoxicity*. Hipotesis tentang kematian sel tersebut disebut dengan "*Excitotoxic Hypothesis of Neuronal Death*". Ion kalsium dan *N-methyl-D-aspartic acid receptor* (NMDAR) adalah komponen terpenting dalam mekanisme *excitotoxicity*.^[12]

Antioksidan berguna untuk menetralkan radikal bebas. Salah satu sumber antioksidan yang mudah ditemui adalah lengkuas. Lengkuas mengandung dua senyawa penting, yaitu *Acetoxycavicol acetat* (ACA) yang berperan mengaktivasi caspase 3 untuk melaksanakan fungsi apoptosis dan *flavonoid* yang bersifat sebagai antioksidan kuat.^[13] Selama ini, masyarakat hanya mengetahui manfaat lengkuas di bidang pangan. Sehingga penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi kepada masyarakat mengenai efek antioksidan pada lengkuas yang mampu menekan efek radikal bebas dari MSG.

2. METODE

2.1 Desain Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung pada bulan Oktober sampai November 2017. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik, yaitu untuk mempelajari suatu fenomena dalam korelasi sebab-akibat, dengan cara memberikan suatu perlakuan pada subjek penelitian kemudian melihat dan mempelajari efek dari perlakuan tersebut. Penelitian ini menggunakan desain *Post Test Only Control Group Design*.

2.2 Prosedur Penelitian

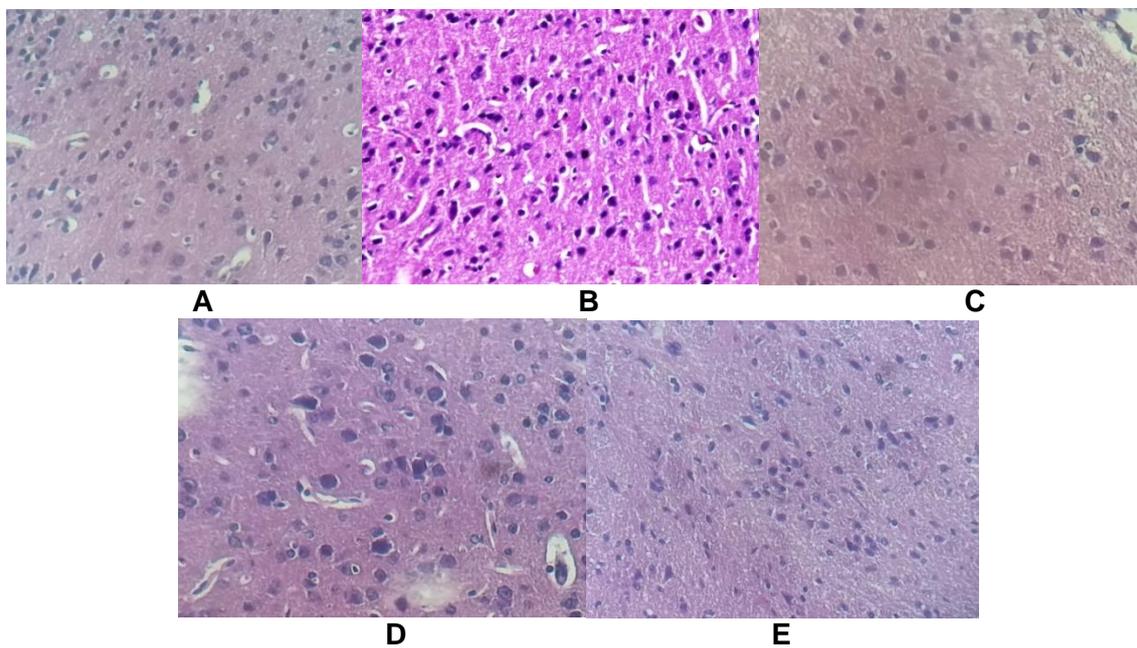
Sebanyak 30 ekor mencit (*Mus musculus* L) jantan galur *Deutschland-Denken-Yoken* (ddY) berumur 2,5 – 3 bulan dipilih secara acak dan dibagi menjadi 5 kelompok. K(-) merupakan kelompok kontrol negatif yang tidak diberi perlakuan, K(+) merupakan kontrol positif yang diberi MSG 4mg/grBB yang dilarutkan dalam 0,5 ml NaCl 0,9% secara intraperitoneal selama 14 hari, P1 diberi MSG 4mg/grBB yang dilarutkan dalam 0,5 ml NaCl 0,9% secara intraperitoneal selama 14 hari lalu diberi ekstrak lengkuas sebanyak 14 mg/20gr BB yang dilarutkan dalam 0,5 ml aquades secara oral selama 7 hari, P2 diberi MSG 4mg/grBB yang dilarutkan dalam 0,5 ml NaCl 0,9% secara intraperitoneal selama 14 hari lalu diberi ekstrak lengkuas sebanyak 28 mg/20gr BB yang dilarutkan dalam 0,5 ml aquades secara oral selama 7 hari, dan P3 diberi MSG 4mg/grBB yang dilarutkan dalam 0,5 ml NaCl 0,9% secara intraperitoneal selama 14 hari lalu diberi ekstrak lengkuas sebanyak 56 mg/20gr BB yang dilarutkan dalam 0,5 ml aquades secara oral selama 7 hari.



Gambaran derajat nekrosis neuron dilihat melalui pengamatan mikroskopis dengan pewarnaan Hematoxilin Eosin. Pengamatan dilakukan menggunakan mikroskop dengan perbesaran 400 kali pada seluruh lapang pandang. Penilaian derajat nekrosis neuron menggunakan skor sebagai berikut 0=tidak ada neuron yang nekrosis; 1=terdapat 1-10 neuron yang nekrosis (sedang); 2=terdapat 11-20 neuron yang nekrosis (sedang); 3=terdapat >20 neuron yang nekrosis (berat).

Analisis data menggunakan uji

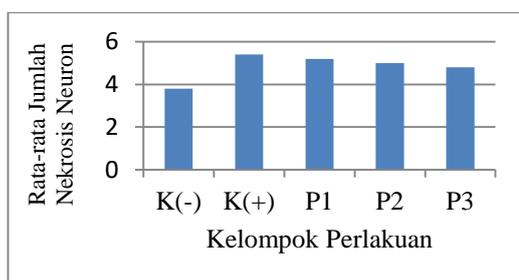
Shapiro-Wilk untuk uji normalitas data. Apabila sebaran data normal, maka digunakan uji *One Way ANOVA*. Apabila sebaran data tidak normal, maka digunakan uji *Mann Whitney*. Uji statistik dilakukan dengan derajat kepercayaan 95% dengan $\alpha=0,05$. Hasil uji dinyatakan bermakna apabila *p-value* < 0,05. Penelitian ini telah lolos kaji etik oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor 4459/UN26/8/DL/2017.



Gambar 2. Gambaran Histopatologis Otak Mencit Kontrol Negatif (A); Otak Mencit Kontrol Positif (B); Otak Mencit Perlakuan 1 (C); Otak Mencit Perlakuan 2 (D); Otak Mencit Perlakuan 3 (E).

3. HASIL PENELITIAN

Pemberian ekstrak rimpang lengkuas dengan dosis bertingkat menunjukkan adanya penurunan jumlah rata-rata nekrosis neuron. Rata-rata derajat nekrosis neuron secara berurutan yaitu pada kelompok kontrol positif sebesar 3,8; kelompok perlakuan 3 sebesar 4,8; kelompok perlakuan 2 sebesar 5; kelompok perlakuan 1 sebesar 5,2; dan kelompok kontrol positif sebesar 5,4. Grafik rerata perhitungan jumlah nekrosis neuron tersaji pada Gambar 1.



Gambar 1. Grafik Rerata Jumlah Nekrosis Neuron

Dari identifikasi preparat histopatologi otak mencit, ditemukan adanya gliosis dan nekrosis. Selain

itu, neuron dan neuroglia (khususnya oligodendrosit) normal juga masih banyak ditemukan.

Uji normalitas dilakukan dengan uji *Shapiro-Wilk* dikarenakan jumlah data kurang dari 50. Hasil uji normalitas didapatkan nilai *p-value* > 0,05 pada masing-masing kelompok yang artinya data berdistribusi normal yang tersaji pada Tabel 1. Selanjutnya dilakukan uji homogenitas *levene's* dan menunjukkan *p-value* = 0,999 yang artinya tidak ada perbedaan varian antara kelompok data sehingga memenuhi syarat untuk dilakukan uji *One Way ANOVA*.

Dari hasil uji *One Way ANOVA* didapatkan *p-value* = 0,105 (*p-value* > 0,05) yang artinya tidak terdapat perbedaan rata-rata jumlah nekrosis neuron yang bermakna pada masing-masing kelompok perlakuan. Oleh karena itu, tidak dapat dilanjutkan uji *Post Hoc* untuk mengetahui perbedaan masing-masing kelompok tersebut.

Tabel 1. Uji Normalitas Data dengan *Shapiro-Wilk*

Kelompok Perlakuan	<i>p-value</i>	Keterangan
Kontrol Negatif	0,814	Data Normal
Kontrol Positif	0,814	Data Normal
P 1	0,814	Data Normal
P 2	0,814	Data Normal
P 3	0,119	Data Normal

4. PEMBAHASAN

Diantara lima kelompok perlakuan, kelompok kontrol positif memiliki jumlah rata-rata nekrosis neuron terbesar, yaitu sebesar 5,4. Nekrosis yang terjadi pada neuron terjadi setelah induksi MSG. Depolarisasi membran neuron karena terjadinya keadaan hipoksia menyebabkan influks masif *glutamate* melalui *N-methyl-D-aspartate receptor* (NMDAR) dan α -

amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) *receptor*. Karena kedua reseptor tersebut sangat permeabel terhadap ion Ca^{2+} , maka selanjutnya terjadinya influks masif ion Ca^{2+} ke dalam neuron.^[14]

Ion Ca^{2+} akan mengaktifkan enzim-enzim katabolik (protease, phospholipase, endonuclease) dan menginduksi sintesa *free radical nitric*

oxide (NO). Enzim-enzim katabolik bersama dengan *free radical* NO akan merusak struktur protein, membran lipid, asam nukleat, dan konten selular lainnya yang berakhir dengan nekrosis neuron.^[14]

Adanya nekrosis neuron pada kelompok kontrol negatif (tanpa pemberian MSG) dapat disebabkan karena adanya faktor stres yang berkaitan dengan perlakuan fisik saat pemberian MSG secara intraperitoneal, saat menimbang hewan coba untuk mengetahui berat badannya, mengangkat hewan coba saat akan diinduksi MSG, dan interaksi dengan mencit lain di dalam satu kandang terdapat enam mencit.

Ketidakterbacaan hasil penelitian dapat terjadi karena belum banyak ditemukan neuron yang mengalami nekrosis. Perlunya waktu yang cukup lama untuk mendapatkan gambaran nekrosis pada neuron otak mencit dikarenakan sulitnya glutamat menembus sawar darah otak untuk mencapai parenkim otak. Sawar darah otak adalah suatu membran yang memisahkan sirkulasi darah dari cairan ekstraseluler otak dalam sistem saraf pusat (SSP).^[15] Sawar darah otak berfungsi melindungi otak dari substansi yang membahayakan. Sawar darah otak memiliki beberapa pertahanan agar tidak mudah ditembus.^[16]

Sawar darah otak terdiri dari sel-sel endotel yang tersusun sangat rapat di kapiler otak. Kerapatan pada sel-sel endotel sawar darah otak didukung oleh adanya *Tight Junction* (TJ) yang terdiri atas beberapa protein, yaitu *claudin-5* (CLN-5), *occludin*, dan *Zonula occludens-1* (ZO-1).^[17] *Tight Junction* merupakan pertahanan pertama yang dimiliki oleh sawar darah otak. Nantinya TJ akan menghambat gerakan seluruh molekul, kecuali molekul yang mampu melewati membran sel dengan kelarutannya dalam lemak (contohnya oksigen, karbon dioksida,

etanol, dan hormon-hormon steroid) dan yang dapat melewati sistem transpor spesifik (contohnya glukosa dan asam amino).^[16]

Pertahanan kedua yang dimiliki oleh sawar darah otak adalah astrosit yang mengelilingi sawar darah otak atau yang biasa disebut *astrocytic-end-feet*. Astrosit bertanggung jawab dalam proses transportasi ion dari otak ke dalam darah. Astrosit-astrosit yang mengelilingi sawar darah otak dihubungkan oleh perisit. Perisit adalah sel fagosit yang bertanggung jawab dalam mempertahankan homeostasis darah dan otak.^[16]

Diperkirakan rupturnya sawar darah otak terjadi karena hipoksia yang mengakibatkan kerusakan sel-sel endotel dan berkurangnya jumlah protein yang menyokong TJ.^[15,17] Selain itu, hipoksia akan memicu terbentuknya daerah iskemik di sawar darah otak yang nantinya daerah tersebut akan menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan bersiap untuk memasuki parenkim otak. *Reactive Oxygen Species* yang berlebihan akan mengakibatkan stres oksidatif.^[14,18]

Setelah terjadinya ruptur pada BBB, maka akan terjadi infiltrasi leukosit menuju parenkim otak. Leukosit yang masuk ke parenkim otak juga turut serta membawa ROS yang telah dihasilkan sebelumnya. *Reactive Oxygen Species* akan langsung menempel pada neuron otak lalu menyebabkan kerusakan sel, kerusakan pada pengaturan protein, pengaturan lipid, mitokondria dan DNA yang pada akhirnya mengakibatkan kematian neuron melalui rangkaian reaksi peroksidasi lipid.^[17,18]

Tetapi pada penelitian ini telah terjadi kerusakan otak dini yang ditandai dengan defisit neurologis pada mencit. Defisit neurologis pada mencit terlihat dari hasil positif pada



uji gait yang terlihat pada gambar 3.



Gambar 3. Defisit Neurologis pada Mencit

Pada penelitian ini, ekstrak etanol rimpang lengkuas digunakan sebagai sumber antioksidan. Antioksidan penting yang terkandung dalam lengkuas antara lain flavonoid dan melatonin. Nantinya flavonoid akan menetralkan ROS dengan cara mendonorkan satu ion hidrogennya. Sementara melatonin akan mengurangi respon inflamasi dan menurunkan permeabilitas vaskuler (termasuk sawar darah otak).^[19,20]

Akan tetapi flavonoid tidak langsung menetralkan ROS yang berada di sekitar neuron-neuron, melainkan menetralkan di BBB terlebih dahulu.^[19] Ketidakefektifan pemberian ekstrak lengkuas dapat terjadi karena kurangnya dosis dan lama waktu pemberiannya.

5. SIMPULAN

Tidak terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol rimpang lengkuas (*Alpinia galanga*) terhadap gambaran histopatologi otak mencit (*Mus musculus* L) yang diinduksi *Monosodium glutamate* (MSG).

6. SARAN

Saran yang dapat diberikan adalah bagi peneliti lain untuk dapat melakukan penelitian lebih lanjut dengan dosis MSG yang lebih besar dan dalam jangka waktu yang lebih lama dan bagi masyarakat untuk dapat melakukan pengembangan

dan pemanfaatan ekstrak lengkuas.

Daftar Pustaka

1. "International glutamate information service." *International Glutamate Information Service (IGIS)*. 2014. 15 Maret 2017. <<http://www.glutamate.org/>>
2. Rezkina E, Agustin CA, penyunting. *Metabolisme zat gizi edisi 2*. Jakarta: EGC, 2011.
3. Takasaki Y. *Studies on brain lesions after administration of monosodium L-glutamate to mice*. *Toxicology*. 1978;9(4):107-18.
4. Hutsarova V, Daniela O. *Monosodium glutamate toxic effects and their implications for human intake: a review*. *JMED Research*. 2013;13:1-12.
5. Aziztama R. *Pengaruh pemberian vitamin C terhadap gambaran histologi otak mencit jantan dewasa (Mus musculus L.) yang diinduksi monosodium glutamate (MSG)*. Skripsi. Bandar Lampung: Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. 2012
6. Kanti ELA. *Pengaruh pemberian vitamin C terhadap gambaran histologi hepar mencit jantan dewasa (Mus musculus L.) yang diinduksi monosodium glutamate (MSG)*. Skripsi. Bandar

- Lampung: Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. 2012.
7. Sano C. *History of glutamate production*. Am J Clin Nutr. 2009;72:85-325.
 8. Iswara I. *Efek toksik konsumsi monosodium glutamate*. Juke Unila. 2016;5(3):100-4.
 9. "Questions and answers on monosodium glutamate (MSG)." *Food and Drug Association (FDA)*. 2012. 14 Maret 2017. <<http://www.fda.gov/food>>
 10. Dayono B, Trianto FH, Ilmiawan MI. Histologi sel piramidal hipokampus tikus putih pasca penghentian pajanan *Monosodium glutamat* peroral. Jurnal Vokasi Kesehatan. 2015;1(4):124-30.
 11. Simon H, Muhartomo H, Pudjonarko D. *Pengaruh pemberian monosodium glutamate peroral terhadap degenerasi neuron piramidal CA1 hipokampus pada tikus wistar*. Med Hosp. 2013;1(3):175-81.
 12. Rama R, Garcia JC. *Excitotoxicity and oxidative stress in acute stroke*. *Ischemic Stroke Updates*. New York: InTech, 2016.
 13. Andriana, Fatmawati D. *Biomedical Science: Proceedings of The Scientific Annual Meeting on 5-6 Mei 2016*. Semarang. Indonesia: FOKI, 2016.
 14. Ezza HSA, Khadrawyb YA. *Glutamate excitotoxicity and neurodegeneration*. J Mol Genet Med. 2014;8(4): 1-4.
 15. Vazana U, Veksler R, Pell GS, Prager O, Fassler M, Chassidim Y, et al. *Glutamate mediated blood brain barrier opening: implications for neuroprotection and drug delivery*. The Journal of Neuroscience. 2016;36(29): 7727-39.
 16. Ulfa ASY, Mahadewa TGB. *Sawar darah otak*. E- jurnal Medika Udayana. 2013;2(9): 1-21.
 17. Michigana S, Koyama Y. *Protection of the blood brain barrier as a theurapeutic strategy for brain damage*. Biol Pharm Bull. 2017;40: 569-75.
 18. Berawi KN, Agverianti A. *Efek aktivitas fisik pada proses pembentukan radikal bebas sebagai faktor risiko aterosklerosis*. Juke Unila. 2017;6(2): 85-90.
 19. Lalkovicova M, Danielisova V. *Neuroprotection and antioxidants*. *Neural Regen Res*. 2016;11(6): 865-74.
 20. Reiter RJ, Mayo JC, Tan DX, Sainz RM, Jimenez MA, Qin L. *Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers*. J Pineal Res. 2016;61(3): 253-78.



HUBUNGAN CARA PERSALINAN TERHADAP PREVALENSI KOLONISASI *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* PADA NEONATUS DI RUANG PERINATOLOGI RSIA PURI BETIK HATI

Nadira Rahil Rachmawani¹, Tri Umiana Soleha²
¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Indonesia
²Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Indonesia

ABSTRAK

Latar Belakang: Neonatus yang dilahirkan secara normal memiliki kecenderungan terjadinya kolonisasi *Staphylococcus aureus* yang lebih tinggi pada hidungnya dibandingkan dengan neonatus yang dilahirkan secara perabdominal, hal tersebut dapat terjadi dikarenakan bakteri yang terdapat pada jalan lahir ibunya, sehingga dikhawatirkan tingginya angka kolonisasi bakteri pada neonatus dapat menyebabkan infeksi serius pada neonatus tersebut. Tujuan penelitian ini adalah untuk melihat hubungan cara persalinan terhadap prevalensi kolonisasi *Staphylococcus aureus* pada neonatus di Ruang Perinatologi RSIA Puri Betik Hati.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan pendekatan *cross sectional* menggunakan data primer dengan pemeriksaan laboratorium. Pengambilan sampel dilakukan di ruang Perinatologi RSIA Puri Betik Hati tahun 2017. Sampel diambil menggunakan *consecutive sampling* dengan total sampel ialah 62 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Analisis data menggunakan *Chi Square* dengan $\alpha=0,05$ dan CI=95%.

Hasil: Hasil dari penelitian ini ialah terdapat hubungan cara persalinan terhadap prevalensi kolonisasi *Staphylococcus aureus* pada neonatus di Ruang Perinatologi RSIA Puri Betik Hati dengan nilai $p=0,001$ dimana kolonisasi bakteri lebih banyak ditemukan pada neonatus yang dilahirkan secara normal.

Simpulan: Cara melahirkan mempengaruhi prevalensi kolonisasi *Staphylococcus aureus* pada neonatus.

Kata Kunci: Cara melahirkan, neonatus, *Staphylococcus aureus*

ABSTRACT

Background. Neonates with normal parturition have a tendency to colonized by *Staphylococcus aureus* higher than neonates with perabdominal parturition, this case may occur due to the bacteria present in the mother's birth canal. *Staphylococcus aureus* colonization can lead to serious infections. The purpose of this study was to examine the relationship of types of parturition to the prevalence of colonization of *Staphylococcus aureus* in neonates.

Methods. This is an analytical research with cross sectional approach using primary data with laboratory examination. Sampling was conducted in the perinatology room of RSIA Puri Betik Hati in 2017 and was taken using consecutive sampling with total sample is 62 samples that fulfill the inclusion criteria and exclusion criteria.

Results. The result of this research is, there is relation between types of parturition and the prevalence of colonization of *Staphylococcus aureus* in neonates in Perinatology Room of RSIA Puri Betik Hati with p value = 0,001 where bacterial colonization is more common in neonates who are born with normal parturition.

Conclusion. The types of parturition affects the prevalence of colonization of *Staphylococcus aureus* in neonates.

Keywords: neonates, *Staphylococcus aureus*, types of parturition

1. PENDAHULUAN

Penyebab penting morbiditas dan mortalitas pada bayi salah satunya ialah infeksi. Penyakit infeksi pada bayi baru lahir menyebabkan kematian akibat sepsis di wilayah Asia Tenggara dilaporkan oleh *World Health Organization (WHO)* sekitar 2,9 per 1000 KH, khususnya di Indonesia, kasus ini menempati angka kematian neonatal tertinggi yaitu 13,5 per 1000 KH.¹ Kejadian infeksi neonatal ini dapat dihubungkan dengan angka prematuritas, pelaksanaan persalinan perawatan prenatal, dan kondisi lingkungan di ruang perawatan. Selain disebabkan oleh faktor-faktor tersebut, infeksi neonatal juga dapat terjadi secara intrauterin maupun secara intrapartum yaitu selama proses persalinan, diduga infeksi dapat terjadi secara *ascendens* bila terjadi partus lama dan ketuban pecah dini, lalu infeksi dapat terjadi setelah proses melahirkan selesai (*pasca partum*) akibat sumber infeksi dari lingkungan luar setelah lahir.²

Salah satu bakteri penyebab infeksi pada bayi baru lahir *Staphylococcus aureus* dimana bakteri tersebut berkolonisasi di kulit dan mukosa manusia dan beberapa hewan.³ *Staphylococcus aureus* bersifat patogen oportunistik dan merupakan bakteri flora normal pada manusia. *Staphylococcus aureus* dapat menyebabkan infeksi serius dengan tanda-tanda yaitu peradangan, nekrosis, dan pembentukan abses.⁴

Beberapa faktor yang dapat memicu terjadinya kolonisasi *Staphylococcus aureus* terutama pada bayi baru lahir, salah satunya yaitu proses melahirkan dan perawatan antenatal.⁵ Penelitian terdahulu menyebutkan bahwa bayi yang dilahirkan dari ibu yang memiliki karier *Staphylococcus aureus* di daerah perineumnya dan dilahirkan dengan persalinan normal memiliki kolonisasi *Staphylococcus aureus* lebih tinggi, yakni sebesar 41,5% dibandingkan dengan bayi yang dilahirkan dengan operasi *sectio caesarea* atau perabdominal yang hanya 15,4%.^{6,7}

Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai hubungan antara cara persalinan terhadap prevalensi kolonisasi

Staphylococcus aureus pada neonatus di ruang Perinatologi RSIA Puri Betik Hati, Bandar Lampung. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan cara persalinan terhadap prevalensi kolonisasi *Staphylococcus aureus* pada neonatus di ruang Perinatologi RSIA Puri Betik Hati, Bandar Lampung yaitu dengan membandingkan jumlah neonatus dengan kolonisasi *Staphylococcus aureus* yang dilahirkan secara normal dengan neonatus yang dilahirkan secara perabdominal.

2. METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Pengambilan sampel dilakukan di Ruang Perinatologi RSIA Puri Betik Hati Bandar Lampung, sedangkan pemeriksaan dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung pada bulan September-November 2017 dimana telah mendapat persetujuan etik dengan nomor 4181/UN26.8/DL/2017.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah cara persalinan secara normal dan perabdominal sedangkan Variabel terikat dalam penelitian ini adalah kolonisasi *Staphylococcus aureus* dari swab hidung neonatus.

Teknik pengambilan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah *consecutive sampling*. Pada *consecutive sampling*, semua subjek yang datang dan memenuhi kriteria pemilihan akan dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah sampel yang diperlukan sudah terpenuhi. Adapun jumlah sampel yang akan diambil adalah menggunakan rumus:

$$n = \left[\frac{Z\alpha\sqrt{2PQ} + Z\beta\sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2}}{(P_1 - P_2)} \right]^2$$
$$n = \left[\frac{1,96\sqrt{2 \times 0,6 \times 0,4} + 0,20\sqrt{0,7 \times 0,3 + 0,5 \times 0,5}}{(0,2)} \right]^2 = 56$$

- N = Jumlah sampel minimal
Z α = Derivat baku alfa (1,96; dengan menggunakan $\alpha=0,05$)
Z β = Derivat baku beta (0,84; dengan menggunakan $\beta = 0,20$)
P1-P2 = Selisih proporsi minimal yang dianggap bermakna (0,2)
P1 = Proporsi pada kelompok uji, atau kasus= 0,2+0,5= 0,7



- P2 = Proporsi pada kelompok standar, atau kontrol
 Q1 = $1 - P1 = 0,3$
 Q2 = $1 - P2 = 0,5$
 P = Proporsi total $(P1 + P2) / 2 = 0,6$
 Q = $(1 - P) = 0,4$

Jadi berdasarkan perhitungan, jumlah sampel pada penelitian ini adalah ± 56 orang, untuk menghindari hilang pengamatan maka jumlah sampel ditambah 10 % sehingga dalam penelitian ini banyak sampel yang dibutuhkan ialah 62 orang.

Adapun sampel penelitian ini berasal dari neonatus di ruang Perinatologi RSIA Puri Betik Hati, dengan kriteria:

1. Kriteria Inklusi
 - a. Neonatus yang sehat dan berada di ruang Perinatologi RSIA Puri Betik Hati.
 - b. Neonatus yang dirawat <48 jam.
2. Kriteria Eksklusi
 - a. Neonatus dengan BBLR dan asfiksia.
 - b. Neonatus yang dirawat lebih dari sama dengan 48 jam.
 - c. Neonatus dari ibu yang melahirkan secara perabdominal dengan indikasi pemberian antibiotik profilaksis.
 - d. Neonatus dari ibu yang melahirkan dengan persalinan normal dengan komplikasi.

Alat-alat yang dipakai adalah alat-alat yang biasa dipakai di Laboratorium Mikrobiologi, seperti lemari pengering (inkubator), pinset, bunsen, tabung reaksi, ose, cawan petri, lidi kapas steril, lampu bunsen, gelas objek, *cover glass*, mikroskop serta peralatan lain yang lazim digunakan di laboratorium mikrobiologi.

Bahan yang dipakai dalam penelitian antara lain isolat bakteri *swab* hidung dari neonatus yang berada di ruang Perinatologi RSIA Puri Betik Hati, *Nutrient broth*, *Nutrient agar*, media *Mannitol Salt Agar (MSA)*, bahan pewarnaan gram (kristal violet, iodine, alkohol 70%, safranin), *aquades*, agar darah, dan bahan lain yang lazim digunakan di laboratorium mikrobiologi.

Kemudian dilakukan pengambilan dan isolasi spesimen *Staphylococcus aureus* dimana isolat diambil dari neonatus yang telah memenuhi kriteria

inklusi dan eksklusi, lalu dilakukan pencatatan data cara melahirkan neonatus tersebut melalui data sekunder, yaitu rekam medis. Lalu peneliti melakukan *informed consent* kepada orang tua dari neonatus yang memenuhi kriteria yang apabila disetujui, orang tua akan menandatangani lembar persetujuan. Setelah itu, dilakukan pengambilan isolat dengan cara *swab* pada bagian *nares anterior* dengan menggunakan lidi kapas steril yang telah dibasahi dengan *nutrient broth*. Isolat kemudian ditanam pada media *nutrient agar*, lalu ditutup menggunakan *seal microfilm* dan *aluminium foil*. Isolat dibawa ke Laboratorium FK Universitas Lampung menggunakan *cool box* dan *dry ice* untuk menjaga suhu selama perjalanan, lalu diinkubasi di laboratorium pada suhu 37° C selama 24 jam.

Lalu dilakukan identifikasi mikroorganisme. Identifikasi bakteri dilakukan dengan langkah berikut:

1. Makroskopis

Identifikasi secara makroskopis dengan menggunakan pengamatan untuk melihat morfologi koloni. Warna koloni putih susu atau krem dan dipastikan lebih lanjut pada pemeriksaan mikroskopis.
2. Mikroskopis

Bakteri diidentifikasi dengan menggunakan pewarnaan gram untuk melihat bentuk sel dan sifat bakteri terhadap warna. Langkah kerja pewarnaan gram:

 1. Gelas objek dibersihkan dengan alkohol 70% dan difiksasi dengan cara dilewatkan beberapa kali pada nyala api bunsen selama beberapa saat.
 2. Ose dipanaskan dengan cara dilewatkan di atas api bunsen, kemudian ditunggu hingga sedikit dingin.
 3. Olesan tipis isolat bakteri dibuat dengan jarum ose secara septis pada gelas objek.
 4. Spesimen difiksasi dengan melewatkannya di atas api bunsen sebanyak tiga kali.
 5. Spesimen diletakkan pada rak pewarna. Kristal violet (gram A = cat utama) diteteskan pada gelas objek sampai menutupi seluruh sediaan. Kemudian didiamkan



selama 60 detik, lalu dicuci dengan air mengalir secara perlahan.

6. Spesimen ditetesi dengan larutan iodine (gram B = larutan mordant), dibiarkan selama 60 detik, lalu dicuci pada air mengalir hingga tetesan menjadi bening.
7. Dekolorisasi spesimen dilakukan dengan ditetesi etil alkohol 95% (gram C) sedikit demi sedikit selama 20-30 detik atau sampai terlihat adanya warna yang luntur.
8. Spesimen dialiri dengan air selama beberapa detik untuk menghentikan aktivitas dekolorisasi.
9. Spesimen ditetesi dengan safranin selama 20-30 detik, kemudian dicuci dengan air mengalir selama beberapa detik untuk menghabiskan sisa-sisa cat sampai bersih dan dikeringkan.
10. Hasil pewarnaan diamati dengan mikroskop untuk melihat bentuk sel dan sifat bakteri terhadap zat warna.
11. Apabila bakteri terlihat berwarna ungu, menandakan bahwa bakteri tersebut bakteri gram positif. Apabila bakteri terlihat berwarna merah, menandakan bahwa bakteri tersebut bakteri gram negatif.

Bakteri yang telah tumbuh selanjutnya diisolasi dengan cara ditanamkan dalam agar darah dan *Mannitol Salt Agar* (MSA). Agar darah digunakan untuk mengidentifikasi bakteri gram positif diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37°C dimana ditemukan hasil positif bila ditemukan zona

hemolisin/zona jernih disekitar koloni yang tumbuh di media tersebut. Koloni yang tumbuh pada agar darah selanjutnya ditanamkan pada media *Mannitol Salt Agar* (MSA) kemudian dibiarkan 2-5 menit agar bakteri meresap ke dalam media kemudian diinkubasi pada suhu 37°C selama 24-48 jam. Apabila media berubah menjadi warna kuning, maka bakteri tersebut dapat tumbuh dalam suasana garam serta dapat memfermentasikan *manitol*. Perubahan warna pada media menandakan bakteri tersebut adalah *Staphylococcus aureus*.

Selain itu juga dilakukan uji biokimia, untuk bakteri gram positif akan dilakukan uji biokimia antara lain yaitu uji katalase. Uji ini dilakukan dengan cara koloni diletakkan pada gelas objek sebanyak satu ose kemudian cairan H₂O₂ diteteskan pada gelas objek tersebut. Hasil positif apabila terdapat gelembung udara yang menandakan bakteri yang berkembang adalah *Staphylococcus sp.* dan hasil negatif apabila tidak terdapat gelembung udara yang menandakan bakteri yang berkembang adalah *Streptococcus sp.*

3. HASIL PENELITIAN

Responden dalam penelitian ini berjumlah 62 orang, dengan rincian 31 neonatus dilahirkan dengan cara persalinan normal dan 31 neonatus dilahirkan dengan cara persalinan perabdominal. Neonatus yang dilahirkan secara perabdominal ialah yang bukan persalinan dengan indikasi pemberian antibiotik atau karena terjadi komplikasi pada saat persalinan normal. Karakteristik responden pada penelitian ini dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 1. Karakteristik Subyek Penelitian.

Karakteristik	Frekuensi	Per-sen (%)
Usia ibu	20-35	57
	>35	5
Cara persalinan	Persalinan normal	31
		50



	Persalinan perabdominal	31	50
IMD	IMD	58	93,5
	Tidak IMD	4	6,5
Usia bayi	0 hari	31	50
	1-2 hari	31	50
Berat badan bayi	2500-3800	58	93,5
	>3800	4	6,5

Tabel 2. Distribusi Frekuensi cara persalinan dan kolonisasi *Staphylococcus aureus* pada neonates.

Variabel	Frekuensi	Presentase (%)
Cara persalinan		
Persalinan normal	31	50
Persalinan perabdominal	31	50
Kolonisasi <i>Staphylococcus aureus</i>		
Positif	17	27,4
Negatif	45	72,6

Kemudian dilakukan analisis univariat yaitu analisis yang bertujuan untuk mendeskripsikan karakteristik setiap variabel penelitian. Setelah dilakukan analisis data secara univariat, didapatkan hasil frekuensi cara persalinan dan kolonisasi *Staphylococcus aureus* pada neonatus pada tabel 2:

Lalu dilanjutkan analisis bivariat yaitu analisis yang dilakukan untuk

mengetahui keterkaitan antara dua variabel dan menguji ada atau tidaknya pengaruh antara variabel bebas dan variabel tergantung. Analisis data ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara cara persalinan terhadap prevalensi kolonisasi *Staphylococcus aureus* pada neonatus di ruang Perinatologi Rumah Sakit Ibu dan Anak Puri Betik Hati Bandar Lampung. Setelah dilakukan analisis data maka didapatkan hasil yang disajikan dalam tabel 3:

Tabel 3. Hubungan antara cara persalinan terhadap prevalensi kolonisasi *Staphylococcus aureus* pada neonatus di ruang Perinatologi Rumah Sakit Ibu dan Anak Puri Betik Hati Bandar Lampung.

Cara persalinan	Kolonisasi bakteri pada neonatus		Total	p value
	(+)	(-)		
Persalinan normal	16	15	31	0,001
Persalinan perabdominal	1	30	31	
Total	17	45	62	

Hasil uji statistik dengan menggunakan uji Kai Kuadrat (*Chi Square*) didapatkan nilai $p=0,001$, dikarenakan nilai $p<0,05$ maka dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan

4. PEMBAHASAN

Hasil penelitian menggambarkan untuk cara persalinan didapatkan frekuensi yang sama yaitu 50% ibu dengan cara persalinan normal dan 50% ibu dengan cara persalinan perabdominal. Untuk kepentingan penelitian ini, sampel untuk variabel cara melahirkan diambil sama rata baik persalinan secara normal maupun perabdominal, hal ini dimaksudkan untuk melihat perbedaan hasil kolonisasi *Staphylococcus aureus* pada neonatus dari masing-masing ibu baik yang melahirkan secara normal maupun yang melahirkan secara perabdominal.

Cara persalinan dalam penelitian ini dipilih dua jenis cara persalinan yaitu cara persalinan secara pervaginam dimana persalinan ini melalui jalan lahir⁸ serta cara persalinan *sectio caesarea* yaitu persalinan melalui prosedur bedah sebagai bentuk melahirkan anak sehingga janin yang akan dilahirkan tidak melalui jalan lahir.⁹

Dari total 62 sampel variabel kolonisasi *Staphylococcus aureus* pada neonatus, didapatkan yaitu 17 sampel neonatus yang positif terkolonisasi *Staphylococcus aureus*. Kolonisasi

antara cara persalinan terhadap prevalensi kolonisasi *Staphylococcus aureus* pada neonatus di ruang Perinatologi Rumah Sakit Ibu dan Anak Puri Betik Hati Bandar Lampung.

Staphylococcus aureus tepatnya dibagian *nares anterior* dari neonatus, hal ini sesuai dengan penelitian oleh Sollid tahun 2014 dan Almeida tahun 2014 yang mengatakan *Staphylococcus aureus* merupakan kuman yang berkolonisasi di banyak bagian tubuh salah satunya pada *nares anterior*.^{10,11}

Jumlah neonatus dengan kolonisasi *Staphylococcus aureus* yang dilahirkan dengan cara persalinan normal ialah berjumlah 16 neonatus dari 31 sampel, dan jumlah neonatus dengan kolonisasi *Staphylococcus aureus* yang dilahirkan dengan cara persalinan perabdominal ialah 1 neonatus dari 31 sampel. Dari hasil tersebut dapat dilihat bahwa terdapat perbedaan jumlah neonatus yang terkolonisasi dari dua jenis cara persalinan, sehingga dapat dikatakan bahwa cara persalinan mempengaruhi prevalensi kolonisasi *Staphylococcus aureus* pada neonatus, hal ini dibuktikan pada uji statistik analisis bivariat yang dilakukan dengan menggunakan uji statistik Kai Kuadrat (*Chi Square*), dimana didapatkan hasil yaitu *p value* sebesar 0,001. Hal ini menunjukkan nilai *p* lebih kecil daripada taraf signifikansi yang diharapkan yaitu $\alpha=0,05$ sehingga didapatkan hasil penelitian yang

bermakna. Dengan demikian, hipotesis null ditolak dan hipotesis mengenai adanya hubungan antara cara persalinan terhadap prevalensi kolonisasi *Staphylococcus aureus* pada neonatus di ruang Perinatologi Rumah Sakit Ibu dan Anak Puri Betik Hati Bandar Lampung dapat diterima.

Penelitian serupa juga dilakukan oleh Puspitasari Notohatmodjo pada tahun 2011, dimana pada penelitian tersebut didapatkan $p=0,006$ dimana cara persalinan normal merupakan faktor risiko penting untuk terjadinya kolonisasi *Staphylococcus aureus* pada neonatus.¹²

Pada penelitian oleh Bourgeois tahun 2010 menyebutkan bahwa neonatus berisiko lebih besar terkolonisasi *Staphylococcus aureus* apabila neonatus tersebut dilahirkan dengan cara persalinan normal, dimana jalan lahir merupakan faktor penting terjadi transmisi infeksi pada persalinan normal. Ibu dengan kolonisasi *Staphylococcus aureus* pada tubuhnya, terutama pada daerah perineum, dapat menjadikan bayi yang dilahirkannya ikut terkolonisasi *Staphylococcus aureus*, dimana terjadi transmisi secara vertikal dari ibu ke bayi melalui jalan lahir. Sedangkan, ibu yang melahirkan secara perabdominal menurunkan risiko terjadinya kolonisasi *Staphylococcus aureus* pada neonatus yang dilahirkannya, dikarenakan bayi dilahirkan tidak melalui jalan lahir sehingga kemungkinan bayi terkolonisasi *Staphylococcus aureus* sangat kecil. Hal ini dibuktikan dalam penelitian tersebut bahwa neonatus yang dilahirkan dengan persalinan normal memiliki kolonisasi *Staphylococcus aureus* lebih tinggi, yakni 41,5% dibandingkan dengan bayi yang dilahirkan secara perabdominal yang hanya 15,4%.⁶

Penelitian oleh Dahlman tahun 2017 menyebutkan bahwa perineum merupakan tempat tersering untuk terjadinya kolonisasi *Staphylococcus aureus*, dimana ibu dengan kolonisasi *Staphylococcus aureus* pada perineumnya dapat disebut sebagai karier *Staphylococcus aureus*, hal tersebut dikaitkan dengan kebersihan dari ibu itu sendiri. Sehingga dapat disimpulkan, sanitasi dan *higiene* berpengaruh untuk terjadinya kolonisasi pada daerah perineum khususnya seorang ibu, dikarenakan perineum bisa

menjadi tempat berkembang biak yang nyata bagi mikroorganisme ini dan sumber infeksi yang potensial.¹³

Selain itu, penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Andrews tahun 2009 yang menyatakan bahwa persalinan perabdominal merupakan faktor risiko penting untuk terjadinya kolonisasi *Staphylococcus aureus* pada neonatus dimana disebutkan bahwa bayi yang dilahirkan secara perabdominal memiliki sistem imun yang lebih rendah dibandingkan bayi yang dilahirkan secara normal, sehingga lebih mudah untuk terjadinya kolonisasi bakteri khususnya bakteri *Staphylococcus aureus*.¹⁴ Didapatkan hasil yang berbeda dikarenakan faktor utama penyebaran bakteri ialah dari lingkungan rumah sakit dan juga para tenaga medis dirumah sakit tersebut, dimana lamanya bayi dirawat lebih dari 2 hari yang menyebabkan paparan bayi terhadap bakteri yang ada di rumah sakit lebih tinggi, sedangkan sampel yang diambil pada penelitian ini yaitu bayi yang baru lahir dan berada di rumah sakit kurang dari 2 hari.

Penelitian yang dilakukan oleh Tong tahun 2015 juga menyebutkan bahwa bayi yang dilahirkan secara perabdominal atau *sectio caesaria* memiliki lebih sedikit bakteri alami dari ibunya dibandingkan bayi yang dilahirkan secara normal. Sehingga, besar kemungkinan bayi yang positif terkolonisasi *Staphylococcus aureus* dari ibu yang melahirkan dengan cara persalinan perabdominal, mendapat bakteri dari lingkungan rumah sakit seperti udara di ruangan, alat-alat medis, dan para tenaga medis si rumah sakit tersebut.¹⁵

5. SIMPULAN

Cara melahirkan merupakan faktor risiko penting terjadinya kolonisasi *Staphylococcus aureus* pada neonatus dikarenakan terdapat perbedaan hasil kolonisasi bakteri pada neonatus yang dilahirkan melalui jalan lahir (persalinan normal) dan tidak melalui jalan lahir (perabdominal), sehingga dapat disimpulkan terdapat hubungan antara cara persalinan terhadap prevalensi kolonisasi *Staphylococcus aureus* pada neonatus khususnya di ruang Perinatologi Rumah Sakit Ibu dan Anak



Puri Betik Hati Bandar Lampung.

6. SARAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, beberapa saran yang diajukan oleh peneliti ialah harapan kepada masyarakat terutama setiap ibu agar dapat menjaga kebersihan diri guna mengurangi bakteri *Staphylococcus aureus* di tubuhnya. Untuk para tenaga medis dan fasilitas rumah sakit juga diharapkan menjaga kebersihan dan sanitasi yang lebih baik lagi. Lalu, untuk penelitian selanjutnya diharapkan dapat menggunakan ruang lingkup yang lebih besar, serta fasilitas penelitian yang lebih lengkap.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. *Region Sepsis and Other Infectious Conditions of Newborn*. 2015.
2. Kosim MS. *Infeksi neonatal akibat air ketuban keruh*. Sari Pediatri. 2009;11(3):212–8.
3. Gordon RJ, Lowy FD. *Pathogenesis of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection*. Clinical Infectious Dis. 2008; 46(5):350-9.
4. Jawetz E, Melnick J, Adelbergz. *Medical microbiology 24th ed*. North America: McGraw-Hill. 2007.
5. Chen CJ, Kuang H, Lin TY, Hwang KP, Chen PY, Huang YC, et al. *Factors associated with nasal colonization of methicillin resistant Staphylococcus aureus among healthy children in Taiwan*. J Clinical Microbiology. 2011; 49(1):131–7.
6. Bourgeois-Nicolaos N, Lucet JC, Daubié C, Benchaba F, Rajguru M, Ruimy R, et al. *Maternal vaginal colonization by Staphylococcus aureus and newborn acquisition at delivery*. Paediatric and Perinata; Epidemiology. 2010; 24(5):488-91.
7. Mernelius S, Löfgren S, Lindgren PE, Matussek A. *The role of broth enrichment in Staphylococcus aureus cultivation and transmission from the throat to newborn infants: Results from the swedish hygiene intervention and transmission of S. aureus study*. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2013; 32(12):1593–8.
8. Cunningham GF. *Obstetri Williams ed 21*. Jakarta: EGC. 2005.
9. Dewi Y. *Manajemen stres, cemas: Pengantar dari a sampai z*. Jakarta: Edsa Mahkota. 2007.
10. Sollid JU, Furberg AS, Hanssen AM, Johannessen M. *Staphylococcus aureus: determinants of human carriage*. Infect Genet Evol. 2014; 21(1):531-41.
11. Almeida GCM, Santos MMD, Lima NGM, Cidral TA. *Prevalence and factors associated with wound colonization by Staphylococcus spp. and Staphylococcus aureus in hospitalized patients in inland northeastern Brazil: a cross-sectional study*. BMC Infectious Diseases. 2014; 14(1):328-9.
12. Notohatmodjo P. *Faktor risiko kolonisasi Staphylococcus aureus pada neonatus*. Jurnal Kedokteran Diponegoro. 2011; 45:1–23.
13. Dahlman D, Jalalvand F, Blome MA. *High perineal and overall frequency of Staphylococcus aureus in people who inject drugs, compared to non-injectors*. Curr Microbiol. 2017; 74(2): 159–167.
14. Andrews JI, Fleener DK, Messer SA, Kroeger JS, Diekema DJ. *Screening for Staphylococcus aureus carriage in pregnancy: usefulness of novel sampling and culture strategies*. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2009; 201(4):391-5.
15. Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland T, Fowler VG. *Staphylococcus aureus infections: Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management*. Clinical Microbiology Reviews. 2015; 28(3):603–61.



FAKTOR RISIKO SINDROM PENGLIHATAN KOMPUTER PADA MAHASISWA JURUSAN ILMU KOMPUTER FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM UNIVERSITAS LAMPUNG

Debby Cinthya Damiri Valentina¹, M. Yusran², Riyan Wahyudo³, Rani Himayani²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Departemen Ilmu Penyakit Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

ABSTRAK

Pendahuluan: Sindrom penglihatan komputer merupakan kumpulan gejala yang timbul akibat interaksi berlebih dengan komputer. Faktor risiko individual, lingkungan, dan komputer meningkatkan kejadian CVS dan menimbulkan gejala terkait mata, penglihatan dan ekstraokular. Tujuan penelitian adalah mengetahui hubungan faktor risiko terhadap angka kejadian CVS pada mahasiswa Jurusan Ilmu Komputer Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung. **Metode:** Penelitian ini merupakan survei analitik dengan pendekatan potong lintang. Sampel terdiri dari 56 mahasiswa dari angkatan 2014-2016 yang diambil dengan teknik *proportional stratified random sampling*. Penelitian ini menggunakan kuesioner serta pengukuran jarak dan sudut mata secara langsung terhadap responden. Selanjutnya data penelitian dianalisis menggunakan analisis univariat dan bivariat. **Hasil:** Prevalensi CVS pada sampel yaitu sebanyak 39 mahasiswa (69,6%). Uji statistik antara faktor risiko dengan CVS didapatkan hasil, yaitu jenis kelamin ($p=0,909$ OR=1,069), lama penggunaan komputer ($p=0,007$ OR=6,188), durasi paparan per hari ($p=0,022$ OR=7,708), pemakaian kacamata ($p=0,043$ OR=8,000), istirahat ($p=0,111$ OR=2,786), jarak mata ($p=0,028$ OR=3,750), dan besar sudut mata ($p=0,047$ OR=5,000). **Kesimpulan:** Faktor risiko yang berpengaruh terhadap CVS adalah lama penggunaan komputer, durasi paparan, pemakaian kacamata, jarak mata, dan besar sudut mata terhadap layar komputer.

Kata Kunci: *computer vision syndrome*, faktor risiko, mahasiswa

ABSTRACT

Introduction: Computer vision syndrome (CVS) is a syndrome that occur due to excessive interaction with computers. Individual, environmental, and computer related risk factors increase CVS prevalence and cause eye, vision and extraocular related symptoms. This research aims to observe the relation between risk factors and CVS prevalence in students of Computer Science Major of Mathematics and Natural Sciences Faculty of Lampung University. **Method:** This research was an analytic survey with cross sectional study. Samples consisted of 56 students of 2014-2016 class year using proportional stratified random sampling techniques. This research used questionnaires and direct measurement of eyes distance and angle gaze of respondents. Collected datas then were analyzed by using univariate and bivariate analysis. **Result:** The prevalence of CVS obtained from samples was 39 students (69,6%). Statistic tests between risk factors and CVS are listed as follow, gender ($p=0,909$ OR=1,069), total duration of computer use ($p=0,007$ OR=6,188), daily duration of computer exposures ($p=0,022$ OR=7,708), spectacles wearing ($p=0,043$ OR=8,000), taking a break ($p=0,111$ OR=2,786), eyes distance ($p=0,028$ OR=3,750), and angle gaze ($p=0,047$ OR=5,000). **Conclusion:** The significantly related risk factors to CVS were working years, daily duration of exposures, wearing spectacles, eyes distance, and angle gaze towards computer monitors.

Keywords: *computer vision syndrome, risk factors, students*

1. PENDAHULUAN

Beberapa penelitian khususnya di negara-negara maju menunjukkan adanya hubungan antara penggunaan komputer dengan gejala yang berhubungan dengan kesehatan visual. Sindrom penglihatan komputer atau *computer vision syndrome* (CVS) adalah kumpulan gejala pada mata dan penglihatan yang berhubungan dengan aktivitas yang memberatkan penglihatan jarak dekat dan berlangsung selama atau setelah penggunaan komputer, tablet, *e-reader*, dan telepon seluler.¹ Gejala pada CVS dihasilkan oleh interaksi dengan layar komputer atau lingkungan sekitarnya ketika beban visual melebihi kemampuan visual seseorang dalam mengerjakan tugas.² Secara global, hampir 60 juta orang menderita CVS dan angka ini diperkirakan akan bertambah jutaan kasus tiap tahunnya.³

Mekanisme melihat gambar yang ada di layar komputer berbeda dengan melihat gambar yang dicetak di kertas, karena pada layar komputer menggunakan kumpulan titik kecil yang disebut piksel. Masing-masing piksel memancarkan cahaya terang di bagian tengah namun berangsur gelap di bagian pinggirnya. Hal ini menyebabkan mata normal tidak dapat fokus melihat gambar tersebut, melainkan fokus pada satu titik dibelakang layar yang disebut sebagai *resting point of accommodation* (RPA) atau "fokus gelap". Kerja mata yang seperti ini secara terus-menerus menyebabkan timbulnya CVS.^{2,3}

Penelitian yang pernah dilakukan menunjukkan faktor risiko terbesar yang berpengaruh terhadap kejadian CVS adalah usia, jenis kelamin, lama bekerja di depan komputer, dan lama istirahat setelah penggunaan komputer.⁴ Faktor-faktor lain yang juga meningkatkan risiko CVS adalah jarak mata terhadap layar komputer, tinggi dan inklinasi layar, pengaturan intensitas cahaya layar komputer dan lingkungan sekitar, jenis komputer, serta penggunaan kacamata, lensa kontak, atau *antiglare cover*.^{2,5}

Faktor risiko yang telah dipaparkan tersebut berpengaruh terhadap timbulnya gejala CVS berupa gejala astenopia (mata lelah, mata tegang, mata terasa sakit, mata kering,

dan nyeri kepala); gejala yang berkaitan dengan permukaan okuler (mata berair, dampak penggunaan lensa kontak, dan mata teriritasi); gejala visual (penglihatan ganda, presbiopia, penglihatan kabur, dan perubahan fokus yang buruk); dan gejala ekstraokuler (nyeri leher, nyeri bahu, dan nyeri punggung).⁴

Penggunaan teknologi saat ini tidak terbatas pada pekerja industri atau kantor, namun mulai banyak dirasakan pada bidang pendidikan, khususnya mahasiswa. Prevalensi tinggi ditemukan pada masalah kesehatan mata pada mahasiswa berkaitan dengan penggunaan komputer.⁶ Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui prevalensi CVS serta hubungan antara faktor risiko terhadap angka kejadian CVS pada mahasiswa Jurusan Ilmu Komputer Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Lampung.

2. METODE

Penelitian ini adalah penelitian survei analitik dengan pendekatan *cross sectional* dengan data primer berupa hasil kuesioner serta pengukuran langsung terhadap jarak dan besar sudut mata terhadap layar komputer. Penelitian dilakukan pada bulan September sampai Desember 2017 di Laboratorium Komputasi Dasar Jurusan Ilmu Komputer FMIPA. Populasi penelitian terdiri dari mahasiswa angkatan aktif angkatan 2014-2016, yaitu sebanyak 561 mahasiswa. Sampel penelitian dihitung menggunakan rumus besar sampel untuk penelitian analitis kategorik tidak berpasangan dan didapatkan hasil sebanyak 56 mahasiswa. Teknik pengambilan sampel menggunakan *proportional stratified random sampling*.

Kriteria inklusi penelitian adalah mahasiswa yang telah menggunakan komputer minimal 12 bulan dengan durasi penggunaan selama minimal satu jam per hari dan memiliki tajam penglihatan 6/6 dengan atau tanpa koreksi yang dibuktikan dengan hasil tes *Snellen chart*. Kriteria eksklusi penelitian terdiri dari mahasiswa yang mengonsumsi obat yang memiliki efek samping mirip gejala CVS, seperti antihistamin atau antibiotik atau memiliki



riwayat penyakit mata organik, *dry eyes syndrome*, retinopati diabetikum, konjungtivitis alergi, atau retinopati hipertensi.

Variabel independen yang dinilai adalah faktor risiko CVS berupa jenis kelamin (0 = laki-laki, 1 = perempuan), lama bekerja dengan komputer (0 = <6 tahun, 1 = ≥6 tahun), durasi paparan layar komputer sehari (0 = ≤ 2 jam, 1 = > 2 jam), pemakaian kacamata (0 = tidak, 1 = ya), istirahat selama 5 menit dalam satu jam (0 = ya, 1 = tidak), jarak mata (0 = > 50 cm, 1 = ≤ 50 cm), dan besar sudut mata (0 = 15-20°, 1 = <15° atau >20°). Variabel dependen yaitu diagnosis CVS (0 = tidak, 1 = ya).

Data kemudian dianalisis menggunakan uji univariat untuk melihat distribusi frekuensi tiap variabel dan uji bivariat menggunakan uji *chi square* dengan uji alternatif uji *Fisher's Exact*.

3. HASIL PENELITIAN

Sebanyak 56 mahasiswa yang telah diukur tekanan darah dan tajam penglihatannya sehingga sesuai dengan kriteria penelitian, kemudian diminta untuk mengisi kuesioner dan dilakukan pengukuran langsung berupa jarak dan besar sudut mata terhadap layar komputer. Karakteristik responden tersaji dalam Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Responden.

Karakteristik	Frekuensi (N)	Persentase (%)
Angkatan		
2014	16	28,6
2015	23	41,1
2016	17	30,4
Usia		
18	2	3,6
19	14	25,0
20	20	35,7
21	18	32,1
22	2	3,6

Responden terdiri dari 16 mahasiswa (28,6%) dari angkatan 2014, 23 mahasiswa (41,1%) dari angkatan 2015, dan 17 mahasiswa (30,4%) dari angkatan 2016. Usia responden memiliki rentang dari 18 tahun hingga 22 tahun. Frekuensi masing-masing usia berturut-turut yaitu 2 mahasiswa (3,6%), 14 mahasiswa (25,0%), 20 mahasiswa (35,7%), 18 mahasiswa (32,1%), dan 2 mahasiswa (3,6%).

Jumlah responden yang mengalami CVS yaitu sebanyak 39 mahasiswa (69,6%), sedangkan responden yang tidak mengalami CVS berjumlah 17 mahasiswa (30,4%). Jumlah responden yang mengalami CVS lebih banyak dibandingkan dengan responden yang tidak mengalami CVS.

Responden perempuan berjumlah 27 mahasiswa (48,2%) dan responden laki-laki berjumlah 29 mahasiswa (51,8%). Responden yang menggunakan

komputer selama ≥6 tahun berjumlah 41 mahasiswa (73,2%) dan responden yang menggunakan komputer selama <6 tahun berjumlah 15 mahasiswa (26,8%). Responden yang menggunakan komputer selama >2 jam per hari adalah sebanyak 49 mahasiswa (87,5%), sedangkan mahasiswa yang menggunakan komputer ≤2 jam berjumlah 7 mahasiswa (12,5%).

Responden yang melakukan istirahat sebanyak 34 mahasiswa (60,7%) dan responden yang tidak melakukan istirahat selama penggunaan komputer sebanyak 22 mahasiswa (39,3%). Jumlah mahasiswa yang memakai kacamata selama menggunakan komputer sebanyak 14 mahasiswa (25%) dan mahasiswa yang tidak memakai kacamata sebanyak 42 mahasiswa (75%). Responden dengan jarak mata ≥50 cm berjumlah 18 mahasiswa (32,1%) dan responden



dengan jarak mata <50 cm berjumlah 38 mahasiswa (67,9%). Mahasiswa yang menggunakan komputer dengan sudut mata sebesar 15-20° berjumlah 8 mahasiswa (14,3%), sedangkan mahasiswa yang menggunakan

komputer dengan sudut mata sebesar <15° atau >20° berjumlah 48 mahasiswa (85,7%).

Secara keseluruhan, hasil uji univariat disajikan dalam Tabel 2.

Tabel 2. Distribusi Frekuensi Variabel Penelitian.

Variabel	Frekuensi (N)	Persentase (%)
Diagnosis CVS		
Ya	39	69,6
Tidak	17	30,4
Jenis Kelamin		
Perempuan	27	48,2
Laki-Laki	29	51,8
Lama Bekerja		
≥6 tahun	41	73,2
<6 tahun	15	26,8
Durasi Paparan Layar Komputer		
>2 jam	49	87,5
≤2 jam	7	12,5
Istirahat		
Tidak	22	39,3
Ya	34	60,7
Pemakaian Kacamata		
Ya	14	25
Tidak	42	75
Jarak Mata		
<50 cm	38	67,9
≥50 cm	18	32,1
Besar Sudut Mata		
<15° atau >20°	48	85,7
15-20°	8	14,3

Analisis bivariat dilakukan untuk menentukan *p-value* (*p*) dan dibandingkan dengan nilai alpha ($\alpha=0,05$). Nilai *p-value* kurang dari nilai alpha berarti memiliki hubungan bermakna antara variabel independen dan dependen. Hasil uji bivariat disajikan dalam Tabel 3.

Variabel independen yang berhubungan dengan kejadian CVS adalah lama bekerja dengan komputer, durasi paparan layar komputer sehari, pemakaian kacamata selama penggunaan komputer, jarak mata terhadap komputer, dan besar sudut mata terhadap komputer.

4. PEMBAHASAN

Sindrom penglihatan komputer disebabkan oleh interaksi antara mata dengan layar komputer dan *visual display terminal* (VDT) lainnya, seperti telepon genggam dan tablet. Pada penelitian ini, pemakaian VDT selain layar komputer, dimasukkan ke dalam variabel perancu (*confounding variable*) penelitian. Diagnosis CVS dalam penelitian ini ditegakkan dengan menggunakan kuesioner berdasarkan gejala-gejala CVS,

yaitu rasa terbakar pada mata, mata terasa gatal, perasaan seperti terdapat benda asing pada mata, mata berair, mata berkedip lebih banyak, mata merah, nyeri pada mata, kelopak mata terasa berat, mata kering, penglihatan kabur, penglihatan ganda, kesulitan untuk melihat fokus pada penglihatan jarak dekat, peningkatan sensitivitas terhadap cahaya, adanya halo pada objek sekitar, penglihatan memburuk, dan sakit kepala. Gejala-gejala tersebut dinilai berdasarkan frekuensi seberapa sering gejala terjadi dan intensitas gejala baik sedang maupun hebat. Selanjutnya dilakukan skoring dari data yang telah diisi dengan interpretasi seorang individu mengalami CVS bila jumlah skor ≥ 6 .⁷

Sebanyak 56 responden dijadikan sampel penelitian dan didapatkan 69,6% responden mengalami CVS dengan rentang skor berkisar dari 6 sampai 18 dan lebih banyak dibandingkan dengan mahasiswa yang tidak mengalami CVS. Kejadian CVS juga ditemukan tinggi pada penelitian lain yaitu sebanyak 59 responden (77,6%) mengalami CVS.⁴

Variabel Independen	Kejadian CVS				Total		<i>p-value</i>	OR (95% CI)
	Ya		Tidak					
	N	%	N	%	N	%		
Jenis Kelamin								
Perempuan	19	70,37	8	29,63	27	100	0,909	1,069 (0,342-3,344)
Laki-Laki	20	68,97	9	31,03	29	100		
Lama Bekerja dengan Komputer								
≥6 tahun	33	80,49	8	19,51	41	100	0,007 *	6,188 (1,704-22,474)
<6 tahun	6	40,00	9	60,00	15	100		
Durasi Paparan Layar Komputer								
>2 jam	37	75,51	12	24,49	49	100	0,022 *	7,708 (1,320-45,000)
≤2 jam	2	28,57	5	71,43	7	100		
Istirahat								
Tidak	18	81,82	4	18,18	22	100	0,111	2,786 (0,770-10,773)
Ya	21	61,76	13	38,24	34	100		
Pemakaian Kacamata								
Ya	13	92,86	1	7,14	14	100	0,043 *	8,000 (0,953-67,128)
Tidak	26	61,90	16	38,10	42	100		
Jarak Mata terhadap Komputer								

<50 cm	30	78,95	8	21,05	38	100	0,028 *	3,750 (1,119- 12,564)
≥50 cm	9	50,00	9	50,00	18	100		
Besar Sudut Mata terhadap Komputer								
<15° atau >20°	36	75,00	12	25,00	48	100	0,047	5,000 (1,037- 24,115)
15-20°	3	37,50	5	62,50	8	100		

Tabel 3. Hasil Uji Analisis Bivariat.

*Uji Fisher's-Exact

Penelitian dengan jumlah responden yang lebih besar juga didapatkan jumlah responden yang mengalami CVS lebih banyak, yaitu sebanyak 715 responden (89,9%).⁸

Prevalensi CVS relatif lebih banyak ditemukan pada perempuan dibandingkan pada laki-laki^{6,9} seperti pada hasil penelitian ini didapatkan sebanyak 70,37% responden perempuan mengalami CVS. Walaupun demikian, hasil uji *chi square* antara jenis kelamin dan CVS pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan yang bermakna ($p\text{-value}=0,909$ OR=1,069).

Keluhan CVS pada perempuan sering muncul karena dipengaruhi oleh kejadian kelainan akomodasi dan refraksi yang lebih banyak terjadi pada perempuan. Hal ini menyebabkan peningkatan risiko untuk mengalami ketidaknyamanan visual baik sedang maupun berat. Secara fisiologis, perempuan memiliki lapisan air mata (*tear film*) yang cenderung lebih cepat menipis seiring dengan bertambahnya usia mengakibatkan keluhan mata kering yang merupakan salah satu gejala CVS. Selain itu, penyebab lain yang berhubungan dengan keluhan tersebut yaitu perbedaan fungsi hormon berupa penurunan hormon estrogen akan mengurangi produksi air mata.¹⁰

Responden yang telah menggunakan komputer ≥6 tahun lebih banyak jumlahnya yakni sebesar 73,2% dan dari angka tersebut 80,49% mengalami CVS. Jumlah ini lebih banyak bila dibandingkan dengan responden yang menggunakan komputer <6 tahun dan mengalami CVS, yaitu hanya 40%. Responden yang telah bekerja di depan komputer ≥6 tahun berisiko 6,2 kali lebih tinggi untuk mengalami CVS.

Semakin lama seseorang

menggunakan komputer, maka risiko untuk mengalami gejala CVS berupa keluhan visual, muskuloskeletal, dan stress akan meningkat. Gejala-gejala tersebut lebih banyak timbul pada individu yang telah menggunakan komputer >9 tahun.¹¹

Selain lama penggunaan komputer, durasi penggunaan komputer dalam sehari pun berpengaruh terhadap kejadian CVS. Hal ini didapatkan dari penelitian ini, yaitu sebanyak 75,51% pengguna komputer >2 jam mengalami CVS dibandingkan dengan pengguna komputer ≤2 jam yang memiliki prevalensi kejadian CVS hanya sebanyak 28,57%. Pengguna komputer >2 jam memiliki peluang 7,7 kali lebih besar untuk mengalami keluhan CVS. Hasil ini didukung oleh penelitian lain yang menyebutkan pengguna komputer >2 jam secara terus-menerus secara signifikan berhubungan dengan terjadinya keluhan CVS pada pengguna komputer tersebut.⁸

Pengguna komputer yang menghabiskan waktu bekerja dengan komputer dalam jangka waktu lama dan terus-menerus akan mengalami masalah pada pemusatan fokus terhadap layar, dokumen, dan *keyboard*. Proses pengalihan penglihatan dan *refocusing* yang terjadi secara konstan pada titik-titik piksel di layar komputer menyebabkan keluhan CVS berupa mata lelah dan rasa tegang pada mata.¹²

Sebanyak 60,7% responden penelitian ini melakukan istirahat selama 5 menit setiap satu jam penggunaan komputer dan dari jumlah tersebut hanya 38,24% responden yang tidak mengalami CVS. Sesuai dengan hasil uji statistik yang dilakukan, istirahat tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan CVS. Penelitian lain pada 269 (61,9%) responden yang melakukan istirahat selama penggunaan komputer,

sejumlah 158 responden (59,0%) tidak mengalami CVS. Penelitian tersebut menyebutkan istirahat tidak memiliki hubungan yang bermakna terhadap kejadian CVS.¹³

Hubungan yang tidak bermakna antara istirahat dan kejadian CVS dapat disebabkan karena tidak dilakukan pengukuran langsung pada waktu yang responden benar-benar habiskan untuk istirahat, namun hanya dengan kuesioner yang diisi oleh responden sendiri. Data yang didapatkan dari pengukuran sekali ini bisa saja tidak sesuai dengan keadaan responden sebenarnya saat melakukan istirahat di sela-sela penggunaan komputer.

Beberapa pengguna komputer mengalami masalah berupa kesulitan mengatur fokus mata atau koordinasi mata yang tidak dapat dikoreksi dengan kacamata refraksi atau lensa kontak. Kedua alat bantu penglihatan tersebut malah makin memperparah gejala CVS karena tidak mendukung fungsi kerja mata selama bekerja di depan komputer sehingga akan muncul kelelahan pada mata dan meningkatkan gejala CVS.¹⁴

Hasil yang didapatkan pada penelitian ini sebanyak 12,5% responden memakai kacamata dan diantara jumlah tersebut sebanyak 92,86% mengalami CVS. Walaupun jumlah pemakai kacamata lebih sedikit, namun hasil yang didapatkan secara signifikan menunjukkan pemakaian kacamata selama penggunaan komputer meningkatkan risiko delapan kali lebih besar. Hasil ini sejalan dengan penelitian lain yang menyebutkan pengguna komputer yang harus menggunakan kacamata memiliki peluang 3,5 kali lebih besar untuk mengalami keluhan subjektif CVS dibandingkan dengan pekerja dengan mata normal.¹⁵

Jarak mata yang dianjurkan untuk melihat layar komputer adalah 20-28 inci atau setara dengan 50-70 cm. Posisi yang tidak sesuai seperti jarak yang terlalu dekat akan menyebabkan postur tubuh tidak sesuai dan apabila hal ini dipertahankan dalam waktu lama akan menyebabkan keluhan CVS seperti keluhan yang berkaitan dengan muskuloskeletal berupa nyeri pada leher dan punggung.¹⁶ Jarak yang dekat ketika melihat komputer menyebabkan mata kesulitan untuk berakomodasi menyebabkan otot siliaris mata bekerja lebih berat mengakibatkan gejala seperti kelelahan pada mata dan sakit kepala

muncul.¹⁷

Hasil yang didapatkan dari penelitian ini yaitu sebanyak 67,9% responden menggunakan komputer dengan jarak <50 cm dan sebanyak 78,95% dari jumlah tersebut mengalami CVS. Hal ini menunjukkan hasil signifikan antara jarak mata terhadap komputer terhadap CVS dan peningkatan risiko CVS sebesar 3,75 kali. Responden penelitian yang tidak bekerja dengan jarak 50-70 cm di depan komputer banyak mengeluhkan gejala berupa mata tegang dan sakit kepala.¹⁷

Faktor risiko lain yang juga memiliki hubungan bermakna dengan CVS yaitu sudut penglihatan terhadap layar komputer. Penelitian ini mendapatkan hasil sebanyak 85,7% dari jumlah responden melihat layar komputer dengan sudut penglihatan <15° atau >20° dan sebanyak 75% dari jumlah tersebut mengalami CVS dan Hasil uji statistik menunjukkan hubungan yang signifikan dengan peningkatan risiko sebesar 5 kali lipat.

Menurut AOA (*American Optometric Association*), sudut penglihatan mata terhadap layar komputer idealnya adalah 15°-20° di bawah level mata.¹ Kualitas penglihatan yang optimum akan menurun seiring dengan meningkatnya sudut penglihatan. Sudut penglihatan yang lebih besar dari suatu penglihatan ideal juga dapat menurunkan frekuensi berkedip sehingga mengurangi produksi air mata yang berfungsi untuk melubrikasi dan membersihkan lapisan permukaan mata serta dapat pula meningkatkan evaporasi air mata menyebabkan mata kering.¹⁸

Keterbatasan penelitian terletak pada tidak dilakukan pemeriksaan fisik klinis namun hanya menggunakan kuesioner sebagai alat bantu diagnosis CVS yang memungkinkan responden untuk menjawab pertanyaan tidak sesuai dengan keadaan sebenarnya atau hanya sebatas keluhan subjektif yang dirasakan responden. Selain itu, gejala CVS hanya dikaitkan dengan penggunaan komputer, namun tidak mempertimbangkan penggunaan alat-alat elektronik dengan VDT lain, seperti telepon genggam dan tablet.

5. SIMPULAN

Prevalensi CVS pada mahasiswa Jurusan Ilmu Komputer Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung yaitu



sebesar 69,6%. Faktor-faktor yang memiliki hubungan bermakna dengan angka kejadian CVS adalah lama bekerja dengan komputer, durasi paparan layar komputer per hari, pemakaian kacamata selama penggunaan komputer, jarak mata terhadap komputer, dan besar sudut mata terhadap layar komputer.

6. SARAN

Edukasi preventif dapat diberikan untuk mencegah timbulnya dan mengurangi keparahan gejala CVS yang telah ada, yaitu dengan melakukan pekerjaan di depan komputer sesuai dengan posisi sesuai dan melakukan istirahat di sela-sela pekerjaan yang melibatkan komputer selama minimal lima menit dalam satu jam penggunaan komputer.

Penelitian selanjutnya dapat mengikutsertakan variabel-variabel lain yang dinilai berhubungan dengan munculnya CVS yang tidak diteliti pada penelitian ini serta dapat melibatkan jumlah subjek penelitian yang lebih besar.

DAFTAR PUSTAKA

1. AOA. *Computer Vision Syndrome*. USA: American Optometric Association. 2017. 25 Maret 2017 <<http://www.aoa.org/patients-and-public/caring-for-your-vision/protecting-your-vision/computer-vision-syndrome?sso=y>>
2. Akinbinu TR, Mashalla YJ. *Medical Practice and Review Impact of Computer Technology on Health: Computer Vision Syndrome (CVS)*. Acad Journals. 2014; 5(3):20–30.
3. Ranasinghe P, Dkk. *Computer Vision Syndrome Among Computer Office Workers in A Developing Country: An Evaluation Of Prevalence And Risk Factors*. BMC Res Notes. 2016; 9(1):1-9.
4. Azkadina A. *Hubungan Antara Faktor Risiko Individual dan Komputer terhadap Kejadian Computer Vision Syndrome*. Skripsi. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. 2012.
5. Loh K, Reddy S. *Understanding and Preventing Computer Vision Syndrome*. Malays Fam Phys. 2008; 3(3):128–30.
6. Shantakumari N, Eldeeb R, Sreedharan J, Gopal K. *Computer Use and Vision Related Problems Among University Students in Ajman, United Arab Emirate*. Ann Med Heal Sci Res. 2014; 4(2):258–63.
7. Segui MM, Cabrero-Garcia J, Crespo A, Verdu J, Ronda E. *A Reliable and Valid Questionnaire was Developed to Measure Computer Vision Syndrome at the Workplace*. J Clin Epidemiol. 2015; 15(1):1-26.
8. Reddy SC, Low CK, Lim YP, Low LL, Mardina F, Nursaleha MP. *Computer Vision Syndrome: A Study of Knowledge and Practices in University Students*. Nepal J Ophthalmol. 2013; 5(10):161–8.
9. Toama Z, Mohamed AA, Hussein NKA. *Impact of A Guideline Application on The Prevention of Occupational Overuse Syndrome for Computer Users*. J Am Sci. 2012; 8(2):265-82.
10. Rosenfield M. *Computer Vision Syndrome: A Review of Ocular Causes and Potential Treatments*. Ophthalmic Physiol Opt. 2011; 31:502–15.
11. Shrivastava S, Bobhate P. *Computer Related Health Problems Among Software Professionals in Mumbai: A Cross Sectional Study*. Saf Sci Monit. 2012; 16(1):1–6.
12. Wimalasundera S. *Computer Vision Syndrome*. Galle Med J. 2006; 11(1):25-9.
13. Rahman ZA, Sanip S. *Computer User: Demographic and Computer Related Factors That Predispose User to Get Computer Vision Syndrome*. Int J Buss Hum Tech. 2011; 1(2):84-91.
14. Lawrence LE. *Computers and My Health*. Texas: Texas Optometric Association; 2016.
15. Afifah A. *Analisis Faktor Risiko Keluhan Subjektif Computer Vision Syndrome pada Pegawai Bank Negara Indonesia Cabang Universitas Indonesia, Direktorat Kemahasiswaan, dan Pengembangan & Pelayanan Sistem Informasi*. Skripsi. Depok: Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia. 2014.
16. AOA. *The Effects of Computer Use on Eye Health and Vision*. USA: American Optometric Association; 2009.
17. Agarwal S, Goel D, Sharma A. *Evaluation of The Factors Which*



*Contribute to The Ocular
Complaints in Computer Users. J
Clin Diagn Res. 2013; 7(2):331-5.*



HUBUNGAN PERAN GURU, ASUPAN MAKAN DAN AKTIVITAS FISIK TERHADAP KEJADIAN OBESITAS PADA ANAK SEKOLAH DASAR AL-KAUTSAR BANDAR LAMPUNG

Renti K Samosir¹, Dian Isti Angraini², Sutarto³, Dyah Wulan S R Wardani⁴

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Epidemiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

⁴Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

ABSTRAK

Latar Belakang: Obesitas pada anak usia sekolah disebabkan oleh banyak faktor, diantaranya peran guru, asupan makan dan aktivitas fisik. Guru dapat memberikan pendidikan gizi yang akan mempengaruhi perilaku gizi anak dalam memilih makanan dan aktivitas fisik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara peran guru, asupan makan dan aktivitas fisik terhadap kejadian obesitas pada anak SD Al-Kautsar Lampung.

Metode Penelitian: Penelitian ini merupakan penelitian analitik *cross-sectional*. Penelitian ini dilakukan di SD Al-Kautsar dengan 46 responden yang diambil dengan teknik *proportionate stratified random sampling*. Data dikumpulkan dengan menggunakan kuesioner dan *food recall* 2x24 jam. Data dilakukan uji analisis menggunakan uji *Chi-Square*.

Hasil Penelitian: Hasil analisis menunjukkan bahwa 56,5% responden mengalami obesitas, dengan mayoritas peran guru kurang (69,6%), asupan energi kurang (45,7%), asupan protein lebih (43,5%), asupan lemak kurang (54,3%), asupan karbohidrat lebih (34,8%), dan aktivitas fisik yang sama, baik rendah maupun tinggi (50%), dengan hasil analisis bivariat terdapat hubungan antara peran guru ($p=0,011$; $OR=35,5$), asupan energi ($p=0,025$; $OR=4,857$), asupan protein ($p=0,005$; $OR=6,4$), asupan lemak ($p=0,029$; $OR=5,625$), asupan karbohidrat ($p=0,013$; $OR=5,667$) dan aktivitas fisik ($p=0,003$; $OR=6,75$) terhadap kejadian obesitas.

Simpulan Penelitian: Terdapat hubungan antara peran guru, asupan makan dan aktivitas fisik terhadap kejadian obesitas pada anak SD Al-Kautsar Lampung.

Kata Kunci: aktivitas, anak, makan, obesitas, guru

ABSTRACT

Background: Obesity in school-age children is caused by many factors, including teacher's role, food intake and physical activity. Teachers can provide basic nutritional education that will affect children's nutritional behavior in choosing food and physical activities. This study aimed to determine the relationship between teacher's role, food intake and physical activity with obesity in children of Al-Kautsar Elementary School Bandar Lampung.

Methods: This research is a cross-sectional analytic. This research took place at Al-Kautsar Elementary School with 46 respondents taken with proportionate stratified random sampling technique. Data were collected by using questionnaires and food recall 2x24 hours. Data analyzed using Chi-Square test.

Results: The results showed 56.5% of respondents were obese; with the majority low teacher's role (69.6%), less energy intake (45,7%), high protein intake (43,5%), less fat intake (54,3%), high carbohydrate intake (34,8%), the same score low and high physical activity (50%), result of bivariate analysis there is relation between teacher role ($p=0,011$; $OR=5,5$), energy intake ($p=0,025$; $OR=4,857$), protein intake ($p=0,005$; $OR=6,4$), fat intake ($p=0,029$; $OR=5,625$), carbohydrate intake ($p=0,013$; $OR=5,667$) and physical activity ($p=0,003$; $OR=6,75$) to obesity.

Conclusion: There is a relation between teacher's role, food intake and physical activity with obesity in students of Al-Kautsar Elementary School Bandar Lampung.

Keywords: activity, child, food, obesity, teacher

1. PENDAHULUAN

Anak usia sekolah merupakan sumber daya manusia dalam tahap tumbuh kembang. Pertumbuhan dan perkembangan anak usia sekolah diharapkan dapat berjalan dengan optimal sehingga dapat menjadi penerus bangsa bermutu tinggi. Salah satu masalah kesehatan yang dapat menyebabkan gangguan pertumbuhan dan perkembangan adalah obesitas.¹ Obesitas merupakan kondisi abnormal lemak tubuh yang dapat menyebabkan risiko bagi kesehatan. Lebih dari 340 juta anak-anak berusia 5-19 tahun mengalami obesitas pada tahun 2016 di dunia.² Secara nasional masalah kegemukan pada anak umur 5-12 tahun masih tinggi yaitu 18,8%, terdiri dari gemuk 10,8% dan sangat gemuk (obesitas) 8,8%.³ Prevalensi kegemukan dan obesitas pada anak usia sekolah di Provinsi Lampung adalah sekitar 11,6%.⁴

Risiko gangguan kesehatan yang dapat terjadi pada anak dengan obesitas adalah kesulitan dalam bernapas, memiliki risiko fraktur yang lebih tinggi, hipertensi, resistensi insulin, penanda penyakit kardiovaskular dini dan efek pada psikologi anak.² Faktor risiko obesitas dapat dibedakan menjadi dua, yaitu faktor yang dapat dimodifikasi dan faktor yang tidak dapat dimodifikasi. Faktor yang dapat dimodifikasi terdiri dari asupan makan, aktivitas fisik, faktor orang tua, peran waktu tidur, dan status sosioekonomi. Sedangkan, faktor yang tidak dapat dimodifikasi adalah genetik, perbedaan etnis, dan faktor intrauterin.⁵

Sekolah memiliki peranan penting terhadap obesitas pada anak usia

sekolah, salah satunya melalui peran guru. Guru dapat memberi pendidikan kesehatan tentang gizi, dan menjadi *role model* dalam perilaku gizi.⁶ Guru juga memiliki pengaruh dalam hal pemilihan makanan selama anak berada di sekolah.⁷ Menurut penelitian yang dilakukan oleh Hendra dkk, 98% remaja mengalami obesitas berdasarkan faktor pola makan. Faktor asupan makan merupakan faktor yang paling menentukan dalam tingkat kegemukan seseorang.^{8,9} Selain peran guru dan asupan makan, aktivitas fisik yang dilakukan selama di sekolah dan waktu luang juga dapat menjadi salah satu faktor yang berperan dalam kejadian obesitas pada anak usia sekolah. Penelitian yang dilakukan oleh Vertikal pada siswa Sekolah Dasar Negeri Pondokcina 1 menunjukkan terdapat hubungan bermakna antara aktivitas fisik dan berat badan lebih.¹⁰

SD Al-Kautsar merupakan salah satu sekolah dasar swasta yang berada di Kota Bandar Lampung. Menurut survei yang telah dilakukan oleh peneliti, terdapat 23 siswa obesitas dari 205 siswa atau sekitar 11,2% pada tahun ajaran 2016/2017 pada sekolah tersebut, dengan menggunakan klasifikasi indeks masa tubuh (IMT). Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan peran guru, asupan makan, dan aktivitas fisik dengan kejadian obesitas pada anak SD Al-Kautsar

2. METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Penelitian ini



dilakukan pada SD Al-Kautsar, Rajabasa, Kota Bandar Lampung. Waktu penelitian pada bulan Oktober sampai Desember 2017.

Populasi penelitian ini adalah seluruh siswa aktif pada SD Al-Kautsar Rajabasa Bandar Lampung, yang berjumlah 1.792 siswa. Subjek penelitian ini harus memenuhi kriteria inklusi yaitu siswa kelas IV dan V SD Al-Kautsar Bandar Lampung, bersedia menjadi responden, hadir saat pengumpulan data, dan dapat membaca serta menulis. Berdasarkan perhitungan besar subjek penelitian dengan menggunakan nilai proporsi penelitian sebelumnya didapatkan jumlah subjek minimal yang dibutuhkan dalam penelitian ini adalah sebanyak 41 siswa. Untuk mencegah *drop out*, maka peneliti menambahkan jumlah subjek sebesar 10% sehingga total keseluruhan subjek yang digunakan adalah 46 siswa. Subjek diambil dengan menggunakan teknik *proportionate stratified random sampling* untuk menentukan jumlah subjek semua kelas IV dan kelas V.

Variabel independen penelitian ini adalah peran guru, asupan makan yang terdiri dari asupan energi, asupan protein, asupan lemak dan asupan karbohidrat, serta aktivitas fisik. Sedangkan, variabel dependennya adalah obesitas. Instrumen yang digunakan pada penelitian ini adalah kuesioner peran guru, kuesioner aktivitas fisik yang dimodifikasi dan diterjemahkan dari *Physical Activity Questionnaire for*

Children (PAQ-C), lembar *food recall* dan *food model*.

Prosedur penelitian ini diawali dengan mengukur berat badan dan tinggi badan untuk mengetahui status gizi siswa. Setelah itu dilakukan pengambilan data melalui kuesioner peran guru yang didapat dari penelitian sebelumnya, dan aktivitas fisik, yang dimodifikasi dan diterjemahkan dari *Physical Activity Questionnaire for Children* (PAQ-C). Kuesioner tersebut telah dilakukan uji validitas dan reliabilitas dengan menggunakan batasan nilai Cronbach's Alpha 0,60. Kuesioner peran guru didapatkan nilai cronbach alpha 0,829 dan kuesioner aktivitas fisik didapatkan nilai cronbach alpha 0,746. Sehingga, kedua kuesioner merupakan kuesioner yang valid dan reliabel. *Food recall* dilakukan selama dua hari, yaitu *weekday* dan *weekend* dan diterjemahkan menjadi asupan energi, protein, lemak dan karbohidrat. Data yang diperoleh selanjutnya dilakukan analisis univariat dan bivariat. Analisis bivariat menggunakan uji *chi-square* dengan batas kemaknaan $\alpha=0,05$. Bila nilai signifikan kurang dari *alpha* ($p\text{ value} < \alpha$), maka terdapat hubungan yang signifikan. Penelitian ini telah lolos kaji etik dengan surat keterangan nomor 4048/UN26.8/DL/2017.

3. HASIL PENELITIAN

Karakteristik responden penelitian ini terdapat pada tabel berikut.

Tabel 1. Karakteristik Subyek Penelitian

Karakteristik	Frekuensi	Persentase (%)
Umur (tahun)		
9	21	45,7
10	19	41,3
11	6	13
Jenis Kelamin		
Perempuan	24	52,2
Laki-Laki	22	47,8
Obesitas		
Ya	26	56,5
Tidak	20	43,5
Peran Guru		
Kurang	32	69,6
Baik	14	30,4



Asupan Energi		
Lebih	15	32,6
Baik	10	21,7
Kurang	21	45,7
Asupan Protein		
Lebih	20	43,5
Baik	18	39,1
Kurang	8	17,4
Asupan Lemak		
Lebih	12	26,1
Baik	9	19,6
Kurang	25	54,3
Asupan Karbohidrat		
Lebih	16	34,8
Baik	15	32,6
Kurang	15	32,6
Aktivitas Fisik		
Rendah	23	50
Tinggi	23	50

Berdasarkan tabel 1, didapatkan umur responden mayoritas berumur 9 tahun yaitu sebanyak 21 orang (45,7%). Kemudian, didapatkan jenis kelamin perempuan sebanyak 24 orang (52,2%) dan laki-laki sebanyak 22 orang (47,8%).

Berdasarkan analisis univariat, 26 responden mengalami obesitas (56,5%). Mayoritas responden memiliki persepsi guru yang kurang berperan, yaitu sebanyak 32 orang (69,6%). Sebagian besar responden memiliki asupan energi yang kurang yaitu 21 orang (45,7%), asupan protein yang lebih yaitu 20 orang (43,5%), asupan lemak yang kurang yaitu 25 orang (54,3%), dan asupan karbohidrat yang lebih yaitu 16 orang (34,8%). Aktivitas fisik yang dilakukan oleh responden dengan kategori baik, tinggi maupun rendah, sebesar 23 orang (50%).

Analisis bivariat dilakukan menggunakan uji *chi-square*. Variabel asupan makan dilakukan penggabungan sel berdasarkan pertimbangan klinis, bahwa peneliti ingin melihat asupan makan lebih, sehingga kategori menjadi asupan makan lebih dan asupan makan cukup. Berikut adalah tabel hasil uji analisis bivariat.

Berdasarkan tabel 2, responden yang mengalami obesitas dan memiliki persepsi tentang peran guru yang kurang berperan (68,8%) lebih banyak dibandingkan dengan yang memiliki

persepsi tentang peran guru yang baik (28,6%). Siswa yang mengalami obesitas dan memiliki asupan makan lebih, lebih banyak daripada yang memiliki asupan makan cukup, dengan asupan energi lebih sebesar 80%, asupan protein lebih sebesar 80%, asupan lemak lebih sebesar 83,3%, asupan karbohidrat lebih 81,2%. Begitu pula responden yang menderita obesitas dengan aktivitas fisik rendah lebih besar (78,3%) daripada responden yang memiliki aktivitas fisik tinggi (34,8%).

Hasil analisis uji *Chi-square* pada tabel 2 memiliki *p-value* (*p*) 0,011 dan *odds ratio* (OR) 5,5 (CI 95%=1,384–21,853). Nilai *p* yang didapatkan kurang dari nilai α (0,05) yang berarti terdapat hubungan antara peran guru dengan kejadian obesitas. Peran guru yang kurang baik meningkatkan risiko obesitas pada siswa 5,5 kali lebih besar dibandingkan bila peran guru baik.

Hasil analisis uji *Chi-square* menunjukkan bahwa nilai *p* 0,025, sehingga terdapat hubungan asupan energi terhadap kejadian obesitas. Diperoleh nilai OR 4,857 (CI 95%=1,140 – 20,696) yang berarti anak dengan asupan energi lebih berisiko 4,857 lebih besar untuk mengalami obesitas dibandingkan dengan anak dengan asupan energi cukup.

Nilai *p* yang didapatkan dari uji *Chi-square* adalah 0,005, sehingga

terdapat hubungan antara asupan protein dengan kejadian obesitas. Diperoleh nilai OR 6,4 (CI 95%=1,658 – 24,708) yang berarti anak dengan

asupan protein lebih berisiko 6,4 lebih besar untuk mengalami obesitas dibandingkan dengan anak dengan asupan protein cukup.

Tabel 2. Hubungan Peran Guru, Asupan Makan dan Aktivitas Fisik terhadap Kejadian Obesitas

Variabel Independen	Obesitas				Total		OR (95% CI)	Nilai p
	Ya		Tidak		N	%		
	N	%	N	%				
Peran Guru								
Kurang	22	68,8	12	31,3	34	100	5,5 (1,384 – 21,853)	0,011*
Baik	4	28,6	8	71,4	12	100		
Asupan Energi								
Lebih	12	80	3	20	15	100	4,857 (1,140 – 20,696)	0,025*
Cukup	14	45,2	16	54,8	31	100		
Asupan Protein								
Lebih	16	80	4	20	20	100	6,4 (1,658 – 24,708)	0,005*
Cukup	10	38,5	16	61,5	26	100		
Asupan Lemak								
Lebih	10	83,3	2	16,7	12	100	5,625 (1,069 – 29,608)	0,029*
Cukup	16	47,1	18	52,9	34	100		
Asupan Karbohidrat								
Lebih	13	81,2	3	18,8	16	100	5,667 (1,332 – 24,116)	0,013*
Cukup	13	43,3	17	56,7	30	100		
Aktivitas Fisik								
Rendah	18	78,3	5	21,7	23	100	6,750 (1,820 – 25,035)	0,003*
Tinggi	8	34,8	15	65,2	23	100		

Keterangan: *bermakna ($p\text{ value}<0,05$)

Hasil uji *Chi-square* menunjukkan bahwa nilai p 0,036, yang berarti terdapat hubungan asupan lemak terhadap kejadian obesitas. Nilai OR yang didapat ialah 5,625 (CI 95%=1,658 – 24,708) yang berarti anak dengan asupan lemak lebih berisiko 5,625 lebih besar untuk mengalami obesitas dibandingkan dengan anak dengan asupan lemak cukup.

Hasil analisis dengan uji *Chi-square* didapatkan nilai p 0,044. Hal ini menunjukkan hasil $p<0,05$ yang berarti terdapat hubungan antara asupan karbohidrat dengan kejadian obesitas.

Nilai OR 5,667 (CI 95%=1,332–24,116) yang berarti anak dengan asupan karbohidrat lebih berisiko 5,667 lebih besar untuk mengalami obesitas dibandingkan dengan anak dengan asupan karbohidrat cukup.

Hasil uji *Chi-square* menunjukkan nilai $p>0,05$ ($p=0,003$), yang berarti terdapat hubungan antara aktivitas fisik dan kejadian obesitas. Dari uji statistik diperoleh nilai OR 6,75 (CI 95%=1,820 – 25,035) yang berarti anak dengan aktivitas fisik yang rendah berisiko 6.75 kali lebih besar untuk mengalami obesitas dibandingkan dengan anak

dengan aktivitas fisik yang tinggi.

4. PEMBAHASAN

Responden yang mengalami obesitas dan memiliki persepsi bahwa guru kurang berperan terkait prinsip gizi seimbang di sekolah sebesar 69,6%, sedangkan responden yang mengalami obesitas dan memiliki persepsi guru berperan baik sebesar 28,6%. Hal ini menunjukkan bahwa jumlah responden yang mengalami obesitas dan memiliki persepsi terhadap guru yang kurang berperan terkait prinsip gizi seimbang di sekolah lebih besar dibanding dengan responden dengan obesitas dan persepsi terhadap peran guru yang sudah baik.

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan hasil adanya hubungan yang bermakna antara peran guru dan kejadian obesitas anak sekolah. Seperti yang terdapat dalam tri program Usaha Kesehatan Sekolah (UKS), pendidik kesehatan, pembina lingkungan kehidupan sekolah sehat dan pelayanan kesehatan, guru dapat memberikan pengaruh positif pada siswa terkait kesehatan terkait gizi seimbang.¹¹ Stimulus dari luar individu merupakan salah satu syarat terjadinya pembentukan persepsi pada individu. Persepsi yang terbentuk ini akan menjadi dasar terjadinya perubahan perilaku gizi seimbang.¹²

Berdasarkan hasil penelitian Saifah pada 15 SD di wilayah kerja Puskesmas Mabelopura Kecamatan Palu Selatan, menyatakan bahwa guru ikut berkontribusi terhadap perilaku gizi anak setelah dikontrol oleh keluarga, media massa dan teman sebaya. Guru merupakan pendidik tentang gizi seimbang dan sebagai *role model* bagi siswa selama berada di sekolah.⁶

Responden yang memiliki tingkat asupan energi yang lebih dan mengalami obesitas sebesar 80%. Dan responden memiliki tingkat asupan energi cukup dan mengalami obesitas sebesar 45,2%. Energi dapat diperoleh dari tiga golongan zat gizi dalam makanan, yaitu karbohidrat, protein dan lemak. Kebutuhan energi seorang individu tersusun dari tiga komponen utama, yaitu metabolisme basal, energi aktivitas, yaitu energi yang dibutuhkan oleh semua otot tubuh, dan *Specific Dynamic Action*(SDA) makanan.¹³

Berdasarkan uji statistik yang dilakukan, didapatkan hasil bahwa terdapat hubungan antara asupan energi dengan kejadian obesitas. Obesitas merupakan dampak jangka panjang dari ketidakseimbangan energi. Bila energi yang didapatkan dari asupan makanan tinggi, sedangkan energi yang digunakan rendah, maka akan terjadi kelebihan energi. Kelebihan energi akan disimpan dalam bentuk trigliserol dalam jaringan adiposa untuk waktu yang lama.¹⁴ Penelitian yang dilakukan oleh Sartika pada anak obesitas (5-15 tahun) di Indonesia, dengan menggunakan sumber sekunder data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2007, juga menghasilkan adanya hubungan antara asupan energi terhadap kejadian obesitas.¹⁵

Responden yang mengalami obesitas dan memiliki asupan protein yang lebih sebanyak 80%, sedangkan responden yang mengalami obesitas dan memiliki asupan protein cukup sebanyak 38,5%. Protein merupakan sumber energi bagi tubuh dengan 1 gram protein menghasilkan 4 kkal energi. Dalam jaringan, asam-asam amino akan dipakai untuk sintesis protein dengan tujuan membentuk jaringan baru atau mengganti jaringan yang rusak.¹⁴

Berdasarkan hasil uji statistik, didapatkan adanya hubungan antara asupan protein dengan kejadian obesitas. Protein dapat berfungsi sebagai salah satu sumber energi bagi tubuh. Hal ini akan terjadi bila sumber utama energi, yaitu karbohidrat (pati, gula), atau lemak, tidak terdapat dalam jumlah yang cukup untuk memenuhi kebutuhan energi bagi tubuh.¹³ Kelebihan protein dalam tubuh akan diubah menjadi trigliserida (lipogenesis) yang akan disimpan pada jaringan adiposa.¹⁴ Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Sartika yang menyatakan adanya hubungan antara asupan protein terhadap kejadian obesitas pada anak (5-15 tahun) di Indonesia.¹⁵

Sebesar 83,3% responden memiliki asupan lemak yang lebih dan mengalami obesitas. Sedangkan sebanyak 47,1% responden yang memiliki asupan lemak cukup, namun mengalami obesitas. Peranan lemak yang pertama di dalam tubuh adalah sebagai

persediaan energi, yang disimpan dalam jaringan adiposa. Kelebihan asupan lemak diubah menjadi lemak simpanan dengan hanya membutuhkan energi yang sedikit untuk menyimpan lemak dari asupan lemak. Sehingga, energi berlebih yang berasal dari lemak, secara efisien (97%) dapat tersimpan dalam jaringan adipose oleh tubuh.⁹

Hasil penelitian menunjukkan adanya hubungan antara asupan lemak dengan kejadian obesitas. Peranan lemak yang pertama di dalam tubuh adalah sebagai persediaan energi, yang disimpan dalam jaringan adiposa. Lemak dapat menghasilkan energi 9 kkal per gram, dua kali lebih banyak energi dibandingkan dengan karbohidrat dan protein.¹³ Lemak yang berlebih, juga sama dengan zat gizi lain, akan disimpan dalam jaringan adiposa, dan digunakan sebagai cadangan energi utama.¹⁴ Penelitian oleh Vertikal, juga menunjukkan hasil yang sama dengan hasil penelitian ini, yaitu terdapat hubungan antara asupan lemak dengan kejadian gizi lebih, termasuk obesitas.⁹

Menurut hasil penelitian, sebanyak 81,3% responden yang memiliki asupan karbohidrat lebih mengalami obesitas, sedangkan sebanyak 43,3% responden dengan asupan karbohidrat cukup mengalami obesitas. Karbohidrat adalah zat gizi makro yang menghasilkan energi. Sumber energi dari karbohidrat adalah 4 kkal/g.¹³

Berdasarkan hasil uji bivariat, didapatkan hasil adanya hubungan asupan karbohidrat terhadap kejadian obesitas pada anak sekolah dasar. Karbohidrat sebagai sumber utama energi dalam bentuk glukosa. Kelebihan glukosa dapat menjadi asam lemak dan gliserol fosfat di hati dan jaringan adipose. Asam lemak dan gliserol fosfat akan diubah menjadi triasilgliserol, yang akan disintesis di hati dan menjadi *Very Low Density Lipoproteins* (VLDL) dan dibawa ke jaringan adiposa untuk disimpan.¹⁶

Sebesar 78,3% responden yang memiliki aktivitas fisik yang rendah menderita obesitas. Angka tersebut menunjukkan hasil yang cukup tinggi bila dibandingkan dengan 34,8% responden dengan aktivitas fisik tinggi yang juga mengalami obesitas. Hasil yang sama juga dikemukakan oleh Vertikal, yaitu

proporsi gizi lebih pada responden dengan aktivitas fisik rendah lebih tinggi dibandingkan dengan responden gizi lebih dengan aktivitas fisik tinggi.

Hasil penelitian ditemukan adanya hubungan antara aktivitas fisik dengan kejadian obesitas. Aktivitas fisik merupakan gerakan tubuh yang dihasilkan otot rangka yang memerlukan pengeluaran energi. Semakin tinggi aktivitas, maka semakin banyak zat gizi yang akan digunakan untuk diubah menjadi energi, termasuk cadangan energi utama yang tersimpan dalam jaringan adiposa.¹⁷ Penelitian yang dilakukan oleh Zamzani pada siswa kelas 3, 4, dan 5 SDN Ngebel, didapatkan adanya hubungan aktivitas fisik dengan obesitas. Pemilihan kelas 3, 4, dan 5 pada penelitian tersebut diharapkan dapat memberikan hasil penelitian yang lebih sesuai, mengingat kemampuan siswa pada tingkat tersebut lebih baik dibandingkan tingkat kelas dibawahnya. Nilai OR yang didapatkan pada penelitian tersebut adalah 5,69, sehingga anak yang melakukan aktivitas sedang-berat ≤ 1 jam/ hari berpeluang 5 kali lebih besar untuk mengalami obesitas daripada anak dengan aktivitas sedang-berat > 1 jam/hari.¹⁸

5. SIMPULAN

Obesitas adalah suatu kondisi kelebihan jaringan adiposa tubuh yang dapat menyebabkan risiko bagi kesehatan, seperti mengalami kesulitan dalam bernapas, memiliki risiko fraktur yang lebih tinggi, hipertensi, resistensi insulin, penanda penyakit kardiovaskular dini dan efek pada psikologi anak. Pada kejadian obesitas anak usia, guru memiliki peranan penting salah satunya sebagai pendidik kesehatan tentang gizi, mempengaruhi perilaku gizi anak dalam memilih makanan dan aktivitas fisik. Keseimbangan asupan makan dan aktivitas fisik merupakan faktor-faktor terjadinya obesitas yang dapat dimodifikasi.

Berdasarkan hasil analisis penelitian, ditemukan 26 responden mengalami obesitas (56,5%). Mayoritas responden memiliki persepsi guru yang kurang berperan (69,6%). Sebagian besar responden memiliki asupan energi yang kurang (45,7%), asupan protein yang lebih (43,5%), asupan lemak yang

kurang (54,3%), dan asupan karbohidrat yang lebih (34,8%). Responden yang memiliki aktivitas fisik tinggi maupun rendah sebesar 50%.

Hasil analisis penelitian menunjukkan adanya hubungan antara peran guru dengan kejadian obesitas ($p=0,011$; $OR=5,5$). Terdapat hubungan antara asupan makan dengan kejadian obesitas dengan rincian: asupan energi ($p=0,025$; $OR=4,857$); asupan protein ($p=0,005$; $OR=6,4$); asupan lemak ($p=0,029$; $OR=5,625$); dan asupan karbohidrat ($p=0,013$; $OR=5,667$). Ditemukan terdapat hubungan antara peran guru dan aktivitas fisik ($p=0,003$; $OR=6,75$) terhadap kejadian obesitas.

6. SARAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka peneliti mengajukan beberapa saran. Sekolah khususnya para guru diharapkan dapat meningkatkan perannya dalam pendidikan kesehatan terkait gizi, pelayanan kesehatan terkait gizi, dan pembinaan lingkungan kehidupan sekolah yang sehat sehingga dapat tercipta persepsi yang baik pada siswa dan perubahan perilaku gizi.

Para guru bekerja sama dengan orang tua diharapkan dapat meningkatkan pemberian pendidikan dasar gizi seimbang sehingga dapat tercipta perilaku gizi seimbang pada anak.

Peneliti selanjutnya dapat mengidentifikasi lebih lanjut faktor-faktor yang dapat mempengaruhi kejadian obesitas pada anak sekolah dasar baik dari segi sekolah, dari segi orang tua, dan dari segi siswa tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. *Ilmu Kesehatan Anak Nelson*. Edisi 15. Jakarta: EGC, 2000
2. World Health Organization. *Obesity and Overweight*. 2016. 17 Maret 2017 <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>>
3. Kemenkes RI. *Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2013
4. Kemenkes RI. *Pedoman Pencegahan dan Penanggulangan Kegemukan dan Obesitas pada Anak Sekolah*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2012
5. Ang YN, Wee BS, Poh BK, Ismail MN. "Multifactorial Influences of Childhood Obesity". *Current Obesity Reports*. 2:1(2012):10–22.
6. Saifah A. *Hubungan Peran Keluarga, Guru Teman Sebaya dan Media Massa dengan Perilaku Gizi Anak Usia Sekolah Dasar di Wilayah Kerja Posyandu Mabelopura Kota Pau*. Tesis. Fakultas Ilmu Keperawatan Universitas Indonesia, 2011
7. Moore, MC. *Nutritional Assessment and Care*. Edisi 6. St.Louis. Missouri: Mosby, 2009
8. Hendra C, Manampiring AE, Budiarmo F. "Faktor-Faktor Risiko Terhadap Obesitas pada Remaja di Kota Bitung". *Jurnal e-Biomedik*. 4:1(2016):2–6.
9. Supriyanto A. *Obesitas, Faktor Penyebab dan Bentuk-Bentuk Terapinya*. Yogyakarta: Universitas Negeri Yogyakarta, 2014
10. Vertikal LA. *Aktivitas Fisik, Asupan Energi, dan Asupan Lemak Hubungannya dengan Gizi Lebih pada Siswa SD Negeri Pondokcina 1 Depok Tahun 2012*. Skripsi. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2012
11. Kemenkes RI. *Pedoman Pelatihan Dokter Kecil*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2011
12. Sunaryo. *Psikologi untuk Keperawatan*. Jakarta: EGC, 2004
13. Muchtadi, Dedi, Astawa, Made, Palupi, Sri N. *Sumber, Fungsi, dan Kecukupan Konsumsi Zat Gizi*. Jakarta: Universitas Terbuka, 2007
14. Sherwood L. *Fisiologi Manusia: Dari Sel ke Sistem*. Edisi 8. Jakarta: EGC, 2014
15. Sartika RAD. "Faktor Risiko Obesitas pada Anak 5-15 Tahun di Indonesia". *Makara Kesehatan*. 15:1(2015):37–43.
16. Emirza P. 2012. *Hubungan Asupan Makanan dan Faktor Lainnya terhadap Kejadian Kelebihan Berat Badan pada Remaja Berumur 10-12 Tahun di SD Islam Harapan Ibu*



- Tahun 2012. Skripsi. Jakarta: Universitas Indonesia, 2012
17. Guyton AC, Hall JE. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 11. Jakarta: EGC, 2008
18. Zamzani M, Hadi H, Astiti D. "Aktivitas Fisik Berhubungan dengan Kejadian Obesitas pada Anak Sekolah Dasar". *Jurnal Gizi dan Dietetik Indonesia*. 4:3(2016):123–8.



NEFROLITIASIS PADA ANAK USIA
TIGA TAHUN DI RSUD DR. HI. ABDUL
MOELOEK, LAMPUNG: SEBUAH
LAPORAN KASUS

Angga Hendro Priyono¹, Exsa Hadibrata²

¹Program Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran,
Universitas Lampung, Lampung

²Departemen Urologi, Fakultas Kedokteran, Universitas
Lampung, Lampung

ABSTRAK

Latar Belakang: Insidensi terjadinya nefrolitiasis pada anak – anak meningkat seiring berjalannya waktu. Telah dilaporkan terjadi peningkatan 6 hingga 10% per tahun. Berdasarkan hasil penelitian di negara berkembang, penyebab terbentuknya nefrolitiasis pada anak disebabkan oleh infeksi saluran kemih dan kelainan metabolik.

Ilustrasi Kasus: Seorang anak laki-laki berusia 3 tahun 10 bulan mengalami keluhan kencing berwarna seperti teh sejak dua bulan yang lalu dan pasien selalu menangis dengan memegang pinggang sebelah kanan. Pemeriksaan fisik didapatkan pasien tampak sakit sedang, kesadaran kompos mentis; nadi 92 x/menit; laju pernapasan 20 x/menit; suhu 36,8°C; berat badan 15 kg; dan tinggi 95 cm dengan bentuk badan normal. Pemeriksaan fisik abdomen didapatkan tanda *ballotement* positif dan nyeri ketok *Costovertebrae Angle* (CVA) positif di regio *flank* dekstra.

Tatalaksana: Pada pasien dilakukan tindakan pielolitotomi dengan anestesi umum. Pascaoperasi, pasien dirawat di ruang bedah anak dan dilakukan observasi. Dilakukan pemberian infus D5NS 500 ml 20 tetes per menit mikro, parasetamol IV 3 x 225 mg, serta pemberian *cefotaxime* injeksi 2 x 500 mg dengan dilakukan *skin test* terlebih dahulu pascaoperasi.

Hasil dan Follow Up: Didapatkan batu tidak beraturan dengan ukuran 1.5 cm x 1 cm. Hasil analisis komposisi batu pascaoperasi yaitu batu tipe campuran yang terdiri atas amonium urat 45%, sodium urat monohidrat 31%, dan kalsium fosfat karbonat amorf 24%.

Diskusi: Laporan kasus ini menunjukkan bahwa nefrolitiasis pada anak terjadi karena beberapa kondisi terkait seperti genetik, etnis, iklim, dan gizi. Komplikasi dapat dicegah dengan melakukan tata laksana dan pengendalian faktor risiko yang tepat.

Kata Kunci: Anak – anak, Faktor Risiko, Urolitiasis

ABSTRACT

Background: The incidence of nephrolithiasis in children increases over time. It has been reported an increase of 6 to 10% per year for the last twenty-five years. Research in developing country showed that urinary tract infection and metabolic disorders were the caused of nephrolithiasis.

Illustration Case: Three years 10 months old boy had a complaint of pain in plank region followed by tea-like urine since two months ago. Physical examination showed that he appeared to be moderately ill and compos mentis. His physical examinations were normal except positive *ballotement* and positive *costovertebral angle* (CVA) pain in the right flank region. Laboratory finding showed positive *eritrocyte* in urinalysis. Ultrasonography and abdominal CT-scan consistent with nephrolithiasis.

Management: Pyelolitotomy was performed under general anesthesia. Postoperatively, patient treated in a pediatric surgery room and observation was carried out. He was given

D5NS 500 ml administered 20 drops per minute microdrip IV, paracetamol 3 x 225 mg IV, and cefotaxime injection 2 x 500 mg IV after a skin test first.

Result and Follow Up: An irregular stone 1,5 cm x 1 cm in size consist of 45% ammonium urate, 31% sodium urate monohydrate, and 24% amorphous calcium phosphate carbonate was found.

Discussion: Nephrolithiasis in children occurs due to several related conditions such as genetics, ethnicity, climate, and nutrition. Complications can be prevented by managing and controlling appropriate risk factors.

Keywords: Children, Risk Factor, Urolithiasis

1. LATAR BELAKANG

Batu ginjal atau nefrolitiasis merupakan salah satu jenis Batu Saluran Kemih (BSK) yang umumnya terjadi pada orang dewasa, namun dapat terjadi pada anak. Sebanyak 78% dari jumlah kasus BSK yang terjadi pada anak merupakan nefrolitiasis. Masalah nefrolitiasis pada anak menjadi salah satu masalah dengan insidensi yang terus meningkat setiap tahun.¹ Selama 25 tahun terakhir telah dilaporkan insidensi terjadinya nefrolitiasis pada anak – anak terus meningkat 6 hingga 10% per tahun. Berdasarkan data epidemiologi, nefrolitiasis banyak terjadi pada anak laki-laki dibandingkan dengan anak perempuan. Usia rata-rata terjadinya nefrolitiasis pada anak adalah 4,4 tahun pada anak laki-laki dan 7,3 tahun pada anak perempuan.²

Hal yang membedakan kasus BSK pada anak dan dewasa adalah tingkat rekurensi yang dapat terjadi. *European Association of Urology* telah mengkategorikan kasus BSK pada anak dalam kelompok yang berisiko tinggi mengalami rekurensi. Penelitian yang telah dilakukan di Eropa menunjukkan bahwa adanya fragmen – fragmen residual pada BSK setelah dilakukan tata laksana memiliki hubungan yang positif dengan prosedur operatif di kemudian hari. Penyebabnya karena sulitnya mendeteksi fragmen batu dengan ultrasonografi ataupun foto *Kidney-Ureter-Bladder* (KUB). Hal ini diperberat dengan tidak dilakukannya tindakan pencegahan rekurensi pascaoperasi.³

Penyebab dari terbentuknya batu telah berkembang seiring berjalannya waktu. Di negara berkembang, batu dapat terbentuk setelah didahului adanya infeksi saluran kemih (60% dari total kasus) dan adanya gangguan metabolik pada anak – anak (40% dari total kasus).² Beberapa penelitian menyatakan bahwa

adanya perbedaan letak geografis akan mempengaruhi temuan batu. Mengetahui komposisi batu merupakan hal yang paling penting dalam melakukan tata laksana pada anak. Penyebab dan pola terbentuknya batu mampu diketahui setelah adanya analisis komposisi batu sehingga manajemen pencegahan rekurensi pascaoperatif dapat dilakukan dengan tepat.⁴ Distribusi populasi dari komposisi batu secara keseluruhan hampir sama antara pasien dewasa dan anak – anak dengan komposisi batu yang paling banyak terdapat di negara – negara Asia termasuk Indonesia adalah kalsium oksalat.⁵

Gejala nefrolitiasis pada anak yang dapat timbul bersifat variatif dan tidak khas bergantung pada usia. Manifestasi klinis yang umum muncul pada anak yaitu berupa nyeri kolik pada regio pinggang atau adanya *flank pain* serta hematuria. Hematuria dapat pula muncul pada pasien dengan kondisi hiperkalsiuria, hiperoksalouria, dan kelainan metabolik lainnya. Kondisi tersebut harus disingkirkan dengan melakukan pemeriksaan penunjang. Gejala tambahan yang nonspesifik dapat juga timbul pada anak – anak yang usianya sangat muda. Gejala – gejala tersebut antara lain mual, muntah, serta demam.^{4,5}

2. KASUS

Pasien anak laki-laki, An. HA berusia 3 tahun 10 bulan datang bersama kedua orangtuanya ke Rumah Sakit (RS) Provinsi Dr. Hi. Abdul Moeloek dengan Buang Air Kecil (BAK) berwarna seperti teh sejak dua bulan yang lalu. Selain itu menurut pengakuan orang tua pasien bila BAK berwarna seperti teh, pasien menangis dengan memegang pinggang sebelah kanan. Warna urin seperti teh dan nyeri pinggang sebelah kanan diakui hilang timbul oleh orang tua



pasien. Awalnya, orang tua pasien mengaku bahwa pasien mengalami demam selama tiga hari. Demam naik turun, terutama pada malam hari disertai dengan menggigil, tidak tampak adanya bintik – bintik merah yang muncul pada tubuh, tidak ada gusi berdarah, nafsu makan pasien tidak berkurang, Buang Air Besar (BAB) tidak ada keluhan. BAK berangsur berubah dari warna kuning menjadi seperti berwarna teh. Tidak didapatkan riwayat trauma pada abdomen pasien, tidak ditemukan riwayat pernah terkena infeksi atau batu saluran kemih pada pasien. Pasien merupakan anak ketiga dari tiga bersaudara dan saat ini pasien masih tinggal bersama kedua orang tua pasien yang bekerja sebagai pedagang. Tidak ditemukan riwayat penyakit serupa di dalam keluarga. Pasien tidak memiliki riwayat alergi atau penyakit jantung kongenital. Pada keluarga pasien tidak ditemukan adanya riwayat penyakit kencing manis, asma, maupun jantung. Menurut orang tua pasien, pasien memiliki kebiasaan mengonsumsi tempe dan tahu setiap hari dalam jumlah yang banyak. Hal itu terjadi karena pasien merupakan tipe pemilih makanan dan sulit untuk makan, sehingga orang tua memberikan makanan yang diinginkan oleh pasien. Menurut orang tua pasien, pasien juga mengonsumsi susu kotak sebanyak 7 kotak per hari dan jarang mengonsumsi air mineral. Air mineral yang biasa dikonsumsi oleh keluarga dan pasien merupakan air sumur yang direbus sendiri. Pada air tersebut tampak endapan berwarna putih bila selesai direbus.

Kemudian pasien dibawa oleh kedua orangtuanya untuk berobat ke dokter umum dan keadaan pasien membaik. Dua minggu setelah berobat ke dokter umum, keluhan kembali datang berupa warna urin pasien seperti teh dan

pasien menangis sambil memegang pinggang sebelah kanan. Kemudian pasien dibawa ke dokter spesialis anak. Dokter spesialis anak mengonsultasikan pasien kepada dokter spesialis urologi dengan diagnosis curiga nefrolitiasis dekstra.

Hasil pemeriksaan fisik: pasien tampak sakit sedang, kesadaran kompos mentis, nadi 92 x/menit regular, isi dan tekanan cukup, laju pernapasan 20 x/menit dan suhu 36.8°C, berat badan 15 kg (BB/U kesan gizi baik), tinggi badan 95 cm (TB/U kesan normal), dan bentuk badan normal. Hasil pemeriksaan fisik toraks dalam batas normal. Hasil pemeriksaan fisik abdomen didapatkan tanda *ballotement* positif dan nyeri ketok *Costovertebrae Angle* (CVA) positif di regio pinggang bagian kanan.

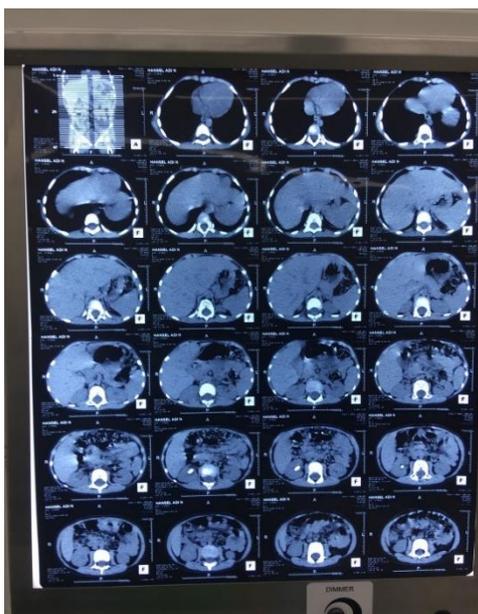
3. PEMERIKSAAN PENUNJANG

Dilakukan pemeriksaan penunjang pada pasien berupa pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan *X-ray*.

Hasil pemeriksaan laboratorium: hemoglobin 12,9 g/dL; eritrosit 4.900.000/mm³; leukosit 4.900/mm³; dan trombosit 229.000/mm³. Pemeriksaan imunologi dan serologi: ASTO negatif. Pemeriksaan kimia darah: ureum 35 mg/dL; kreatinin 0,29 mg/dL; natrium 137 mmol/L; kalium 4,7 mmol/L; kalsium 10,1 mg/dL; klorida 101 mmol/L.

Hasil pemeriksaan urinalisis: urin berwarna kuning; jernih; berat jenis 1,015; pH 5,0; protein negatif; leukosit negatif; darah samar 300 Ery/uL; sedimen leukosit 0-1/LPB; eritrosit 2-4/LPB; epitel 1-2/LPB; bakteri negatif; kristal negatif; dan silinder negatif.

Hasil pemeriksaan radiologi: USG didapatkan hasil nefrolitiasis dekstra. *CT-Scan*: didapatkan kesan nefrolitiasis berdiameter 1,5 cm di pelvis renalis dekstra.



Gambar 1 Nefrolitiasis berdiameter 1,5 cm di pelvis renalis dekstra

4. DIAGNOSIS

Berdasarkan anamnesis dengan orang tua pasien, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang yang telah dilakukan, diagnosis akhir pasien ditegakkan sebagai nefrolitiasis dekstra.

5. TATALAKSANA

Pada pasien dilakukan tindakan pielolitotomi terbuka dengan anestesi umum. Operasi lancar tanpa komplikasi. Setelah batu dievakuasi dari pielum dekstra, dilakukan pemasangan *drain*. Hasil operasi didapatkan batu berwarna cokelat, permukaan kasar, dan bentuk tidak beraturan dengan ukuran 1,5 cm x 1 cm disertai dengan butiran pasir.



Gambar 2 Batu ginjal pascaoperasi berukuran panjang 1,5 cm



Gambar 3 Batu ginjal pascaoperasi berukuran lebar 1 cm

Setelah operasi, pasien dirawat di ruang bedah anak sambil dilakukan observasi tanda – tanda vital, *drain* yang terpasang di daerah regio *flank* dekstra pasien, dan luka pascaoperasi. Diberikan tata laksana berupa infus D5-NS 500 ml 15 Tetes Per Menit (TPM) mikro, pemberian parasetamol IV 3 x 225 mg, serta pemberian *cefotaxime* injeksi 2 x 500 mg IV dengan terlebih dahulu dilakukan *skin test*.

6. HASIL DAN FOLLOW UP

Dilakukan analisis batu hasil operasi dan didapatkan komposisi batu tipe campuran yang terdiri atas amonium urat 45%, sodium urat monohidrat 31%,

dan kalsium fosfat karbonat amorf 24%. Pada hari pertama perawatan pascaoperasi, orang tua pasien melaporkan pasien mengalami muntah. Hasil pemeriksaan fisik abdomen tidak tampak cembung, perkusi abdomen timpani, bising usus (+) 5 x/menit. Cairan yang keluar dari *drain* setiap hari diukur selama perawatan. Diberikan tata laksana berupa infus KaEn 3B 20 TPM mikro sebagai cairan pengganti D5NS, *ranitidine* IV 2 x 20 mg untuk mengatasi keluhan muntahnya. Pasien diperbolehkan pulang setelah 3 hari pascaoperasi dengan kondisi yang baik.

7. DISKUSI

Nefrolitiasis adalah suatu kondisi ditemukannya batu yang mengandung komponen kristal serta matriks organik yang mampu menghambat pengeluaran urin.⁶ Nefrolitiasis pada anak adalah kondisi serius karena morbiditas yang signifikan dan tingkat rekurensi yang tinggi terjadi pada anak – anak dibandingkan orang dewasa. Evaluasi diagnostik wajib dilakukan untuk setiap pasien anak dengan nefrolitiasis untuk menemukan gangguan metabolisme yang mendasari dan menyebabkan rekurensi. Anak – anak yang menderita nefrolitiasis harus dipertimbangkan adanya beberapa faktor risiko seperti faktor genetik, etnis, iklim, dan gizi penderita.⁷ Kasus ini melaporkan kejadian nefrolitiasis pada anak yang berhubungan dengan salah satu faktor risiko dari penelitian sebelumnya. Pada kasus ini, pasien memiliki riwayat kebiasaan mengonsumsi tempe, tahu, dan susu cair setiap hari dalam jumlah yang banyak serta pasien jarang mengonsumsi air mineral. Air mineral yang biasa dikonsumsi oleh keluarga dan pasien merupakan air sumur yang direbus sendiri. Pada air tersebut tampak endapan berwarna putih bila selesai direbus. Berdasarkan penelitian, pasien dengan nefrolitiasis diharuskan mengonsumsi banyak cairan. Direkomendasikan untuk mengonsumsi cairan sebanyak minimal 1.250 cc setiap hari, menyeimbangkan konsumsi natrium, kalsium, protein, lemak, dan fruktosa. Menurut data epidemiologi, peningkatan asupan lemak dan fruktosa dapat meningkatkan risiko terjadinya nefrolitiasis.⁶

Berdasarkan hasil pemeriksaan fisik, didapatkan BB/U gizi baik dan TB/U normal. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa obesitas merupakan salah satu faktor risiko yang dapat menyebabkan terjadinya nefrolitiasis pada anak.⁸ Tetapi penelitian lain menyebutkan bahwa obesitas bukan menjadi faktor risiko utama terjadinya nefrolitiasis pada anak, melainkan adanya peran hormonal yang membutuhkan penelitian lebih lanjut.⁹ Nyeri pada pinggang atau regio *flank* merupakan salah satu karakteristik nonspesifik pada kasus – kasus nefrolitiasis.^{4,5} Sensasi nyeri pada regio *flank* merupakan tanda bahwa sumber nyeri berasal dari regangan kapsula renalis di bagian retroperitoneal. Sensasi nyeri ini juga disebut dengan kolik renal.¹⁰ Pada region CVA dekstra pasien terdapat nyeri ketok positif. Temuan ini dapat menandakan adanya masalah pada ginjal kanan penderita. Tetapi, hal ini tidak begitu saja menyingkirkan kemungkinan penyakit saluran cerna dan masalah muskuloskeletal, sehingga perlu ditunjang dengan pencitraan yang sesuai.

Untuk menunjang penegakan diagnosis, dilakukan beberapa pemeriksaan sehingga dapat membantu menyingkirkan diagnosis banding. Pada kasus ini dilakukan pemeriksaan darah lengkap, serologi darah (*Anti Streptolysin O test/ ASTO test*) kimia darah (ureum, kreatinin dan elektrolit), urinalisis serta radiologi. Ditemukan nilai yang normal pada pemeriksaan darah lengkap dan hasil yang negatif terhadap ASTO. ASTO merupakan titer untuk mengetahui adanya infeksi streptokokus yang sedang terjadi pada tubuh penderita. Hasil yang negatif menunjukkan bahwa tidak adanya infeksi streptokokus yang menyertai keluhan pasien. Hal ini didukung juga dengan hasil pemeriksaan kimia darah terutama serum kreatinin. Hasil serum kreatinin yang didapatkan adalah 0,29 mg/dL, Nilai ini masuk ke dalam rentang nilai normal untuk anak – anak usia 1 hingga 12 tahun yang pernah mengalami glomerulonefritis yang sembuh sempurna. Kriteria ini harus diikuti dengan tidak adanya proteinuria pada hasil pemeriksaan urinalisis.¹¹ Pemeriksaan urinalisis mampu memberikan informasi yang adekuat



mengenai keadaan ginjal. Tanda hematuria mikroskopik dapat dibuktikan secara ilmiah melalui pemeriksaan urinalisis.^{2,4} Pada kasus ini didapatkan darah samar 300 Ery/uL, melebihi nilai normal kurang dari 10 Ery/uL. Hal ini menunjukkan adanya perdarahan mikroskopis di saluran kemih.

Pemeriksaan radiologi pada anak yang dicurigai berada dalam kondisi nefrolitiasis, harus mempertimbangkan bahwa anak – anak bersifat tidak kooperatif, memerlukan anestesi, ataupun efek pajanan radiasi yang dapat berdampak pada kesehatan.^{3,12} Pada pasien dilakukan pemeriksaan USG, BNO dan *CT-Scan* tanpa kontras. Pemeriksaan utama yang direkomendasikan adalah ultrasonografi (USG) renal.^{3,5} Tetapi dipertimbangkan untuk dilakukan pemeriksaan *CT-Scan* tanpa kontras karena dinilai memiliki kelebihan dibandingkan dengan pemeriksaan radiologi yang lain. *CT-Scan* dapat mendeteksi batu hingga ke bagian distal dari ureter dan mampu mendeteksi batu radioopak dan radiolusen dengan baik bahkan dengan diameter 1 – 2 mm. Selain itu, penyebab dari gejala yang timbul pada pasien baik berupa hidronefrosis, gangguan renal, ataupun gangguan pada abdomen dapat diketahui melalui *CT-Scan*.⁷

Modalitas penanganan kasus nefrolitiasis pada anak antara lain terapi bedah terbuka (*open surgery*), *Shock Wave Lithotripsy* (SWL), dan *Percutaneous Nephrolithotomy* (PCNL).⁵ Tindakan bedah terbuka menjadi pilihan pada anak-anak karena evakuasi semua ukuran batu dapat dilakukan dalam satu kali tindakan dengan hasil yang baik dari beberapa penelitian.^{3,5} Pada pasien ini dilakukan tindakan pielolitotomi terbuka, ditemukan batu berwarna coklat, permukaan kasar, bentuk tidak beraturan dengan ukuran 1,5 cm x 1 cm disertai dengan butiran pasir. Komposisi batu dipengaruhi oleh supersaturasi urin, nukleasi batu, serta inhibitor dan promotor dari perkembangan batu.¹³ Komposisi batu terbanyak yang ada di dunia merupakan tipe campuran dan jika terjadi kelainan metabolisme, penyusun utamanya adalah kalsium fosfat, kalsium oksalat dan asam urat.^{7,14} Hal ini sesuai dengan hasil analisa batu pada pasien, yaitu didapatkan komposisi batu tipe

campuran yang terdiri atas amonium urat 45%, sodium urat monohidrat 31%, dan kalsium fosfat karbonat amorf 24%.

Diagnosis akhir dari pasien adalah nefrolitiasis dekstra dengan tipe batu campuran. Evaluasi intensif pascaoperasi dilakukan oleh dokter selama masa perawatan di rumah sakit untuk menilai ada atau tidaknya komplikasi. Pasien mengalami muntah pascaoperasi. Hal ini normal terjadi karena masih terdapat efek anestesi pada pasien. Ditemukan hasil pemeriksaan fisik abdomen yang normal berupa perut tampak datar, perkusi abdomen timpani dengan bising usus (+) 5x/menit. Evaluasi lain yang dilakukan adalah pemasangan *drain* pada regio *flank* dekstra pasien. Hal ini dilakukan untuk menilai cairan yang keluar dari luka bekas operasi serta mengeluarkan sisa bekuan darah pascaoperasi. Tidak tampak adanya komplikasi yang berarti selama masa perawatan di rumah sakit hingga pasien diperbolehkan untuk pulang setelah 3 hari pascaoperasi.

Kesimpulan dari kasus ini adalah nefrolitiasis yang terjadi pada pasien merupakan kasus yang jarang terjadi. Seperti yang sudah dijelaskan sebelumnya, nefrolitiasis pada anak lebih banyak terjadi dalam kasus infeksi saluran kemih dibandingkan dengan gangguan metabolisme. Tidak ditemukan adanya tanda infeksi saluran kemih pada pasien. Dalam hal ini, batu campuran mungkin disebabkan karena adanya gangguan metabolisme pada pasien. Meskipun tidak ditemukan bukti spesifik adanya gangguan metabolisme pada pasien, tetapi mengonsumsi lemak dan fruktosa dapat meningkatkan risiko terjadinya nefrolitiasis. Sehingga, hal – hal yang dapat meningkatkan risiko terjadinya nefrolitiasis pada anak harus selalu dipertimbangkan. Strategi intensif termasuk pemberian edukasi mengenai perawatan di rumah, pemberian makanan dengan gizi seimbang, hidrasi yang cukup dengan air mineral yang tidak mengandung zat kapur, serta risiko kekambuhan perlu dilakukan terhadap orang tua. Kedua orang tua diharapkan mampu mengidentifikasi faktor pencetus yang dapat menyebabkan terjadinya rekurensi. Saran diberikan kepada kedua orang tua pasien untuk memeriksakan kandungan air sumur ke laboratorium



dinas kesehatan atau laboratorium teknik bagian lingkungan setempat.

8. TAKE HOME MESSAGE

Insidensi nefrolitiasis pada anak semakin meningkat setiap tahunnya. Penyebab dari terjadinya nefrolitiasis adalah adanya gangguan metabolisme dan infeksi pada saluran kemih pada anak. Pencegahan rekurensi dan komplikasi dapat dilakukan dengan mengidentifikasi dan menghindari faktor pencetus dengan cara hidrasi yang cukup, kebutuhan nutrisi yang seimbang, melakukan evaluasi metabolik dan mencegah terjadinya infeksi pada anak.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sharma AP dan Filler G. *Epidemiology of Pediatric Urolithiasis*. Indian J Urol. 2010;26(4):516-522.
2. Scoffone CM dan Cracco CM. *Pediatric Calculi: Cause, Prevention and Medical Management*. Curr Opin Urol. 2018;(5):428-432.
3. Turk C, et al. *EAU Guidelines on Urolithiasis*. Netherland: European Association of Urology. 2016.
4. Bowen DK dan Tasian GE. *Pediatric Stone Disease*. Urol Clin N Am. 2018;45:539-550.
5. Taguchi K, et al. *The Urological Association of Asia Clinical Guideline for Urinary Stone Disease*. Japan: The Japanese Urological Association. 2019.
6. Weigert A dan Hoppe B. *Nephrolithiasis and Nephrocalcinosis in Childhood – Risk Factor-Related Current and Future Treatment*. Front Pediatr. 2018;98(6):1-9.
7. Fallahzadeh MA, Hassanzadeh J, dan Fallahzadeh MH. *What do we know about pediatric renal microlithiasis?*. J Renal Inj Prev. 2017;6(2):70-75.
8. Miah T dan Kamat D. *Pediatric Nephrolithiasis: A Review*. Pediatr Ann. 2017;46(6);e242-e244.
9. Sas DJ, et al. *Clinical, demographic, and laboratory characteristics of children with nephrolithiasis*. Urolithiasis. 2016;44:pp241-246.
10. Hernandez JD, Ellison JS, dan Lendvay TS. *Current Trends, Evaluation, and Management of Pediatric Nephrolithiasis*. JAMA Pediatr. 2015;169(10):964-970.
11. Gunasekaran K, et al. *Clinical Characteristics and Outcome of Post-Infectious Glomerulonephritis in Children in Southern India: A Prospective Study*. Indian J Pediatr. 2015;82:896-903.
12. Chu DI, Tasian GE, dan Copelovitch L. *Pediatric Kidney Stones – Avoidance and Treatment*. Curr Treat Options Pediatr. 2016;2(2):104-111.
13. Miller NL, Evan AP, dan Lingeman JE. *Pathogenesis of Renal Calculi*. Urol Clin N Am. 2007;34:295-313.
14. Cicerello E, et al. *Metabolic evaluation in patients with infected nephrolithiasis: Is it necessary?*. Arch Ital Urol Androl. 2016;88(3):208-211.



Laporan Kasus

WANITA USIA 26 TAHUN, MULTIGRAVIDA HAMIL 25 MINGGU DENGAN DIAGNOSIS INFEKSI SALURAN KEMIH

Muhammad Luthfi Adnan¹

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas
Kedokteran, Universitas Islam Indonesia

ABSTRAK

Latar belakang: Infeksi Saluran Kemih (ISK) merupakan penyakit yang disebabkan oleh bakteri yang menyerang saluran kencing. Ibu hamil merupakan salah satu faktor risiko dari terjadinya ISK dan berisiko mengakibatkan kelahiran prematur dan berat badan Bayi Baru Lahir Rendah (BBLR).

Ilustrasi kasus: Wanita multigravida dengan G₃P₁A₁Ah₁ dengan usia kehamilan 35 minggu kurang 2 hari datang dengan keluhan kontraksi pada perut, sering kencing pada malam hari dan nyeri pinggang belakang bagian bawah. Pasien memiliki riwayat operasi sesar pada kelahiran anak pertama dan kejadian ISK sebelum menikah.

Pemeriksaan fisik: *Vital sign* pasien menunjukkan tekanan darah : 102/71 mmHg dengan nadi 90 kali/menit. Pemeriksaan Leopold menunjukkan TFU 29 cm dengan TBJ ± 2790 gram, punggung kanan, presentasi kepala, sudah masuk Pintu Atas Panggul (PAP) dengan penurunan 4/5, His tidak teraba, denyut jantung janin 135x/menit dan irama tidak teratur.

Pemeriksaan penunjang: Pemeriksaan laboratorium menunjukkan hasil pemeriksaan hemoglobin (Hb) 12,8 g/dL dan leukosit melebihi ambang batas normal (5000-15000/mm³).

Penatalaksanaan: Pasien kemudian diberikan kalsium laktat, besi fumarat untuk menjaga kehamilan dan amoksisilin untuk mengobati ISK pada pasien. Edukasi untuk menjaga kebersihan organ genitalia untuk mencegah infeksi lebih lanjut dan menyarankan apabila hendak memulai rencana Keluarga Berencana (KB) pasien dapat menggunakan alat kontrasepsi *Intrauterine Device* (IUD).

Diskusi: Laporan kasus ini menunjukkan wanita hamil memiliki risiko terkena ISK dan terjadi rekurensi akibat adanya riwayat ISK sebelumnya. Penatalaksanaan dapat dilakukan dengan terapi farmakologis, edukasi mengenai kebersihan organ genitalia, dan rencana KB untuk mencegah insiden rekurensi dan komplikasi lebih lanjut yang dapat menyulitkan proses persalinan.

Kata Kunci : Infeksi Saluran Kencing, multigravida

ABSTRACT

Background: *Urinary Tract Infection (UTI) is a disease caused by bacteria that attacks the urinary tract. Pregnant women are one of the risk factors for the occurrence of UTIs and are at risk of causing premature births and the weight of Low Birth Weight.*

Case illustration: *A multigravida woman with G₃P₁A₁Ah₁ with a gestational age of 35 weeks and less than 2 days came with complaints of contractions in the abdomen, frequent urination at night and lower back pain in the back. Patients have a history of cesarean section at the birth of their first child and UTI before marriage.*

Physical examination: *The patient's vital sign shows blood pressure: 102/71 mmHg with pulse 90 times/minute. Leopold examination showed FH 29 cm with EFW ± 2790 grams,*



right back, head presentation, had entered the upper door pelvis with 4/5 decline, His palpitations were not palpable, fetal heart rate 135x / minute and irregular rhythm.

Supporting examination: Laboratory tests show the results of haemoglobin (Hb) examination 12.8 g / dL and leukocytes exceed the normal threshold (5000-15000 / mm³).

Management: Patients are then given calcium lactate, iron fumarate to maintain pregnancy and amoxicillin to treat UTI in patients. Education to maintain the cleanliness of the genital organs to prevent further infection and suggest that if want to start a family planning program patients can use Intrauterine Device (IUD) contraception.

Discussion: This case report shows a pregnant woman has a risk of developing a UTI and recurrence due to a previous UTI history. Management can be done with pharmacological therapy, education about genital organ hygiene and family plans program to prevent incidents of recurrence and further complications that can complicate labour.

Keywords: Urinary Tract Infections, multigravida.

1. PENDAHULUAN

Infeksi saluran kemih (ISK) merupakan salah satu penyakit infeksi bakteri yang paling umum terjadi. Setiap tahunnya, sebanyak 150 juta orang terkena ISK di seluruh dunia. Di Amerika Serikat, pada tahun 2007 tercatat 10,5 juta pasien terdiagnosis ISK dan 2-3 juta pasien harus dirujuk ke unit gawat darurat. Studi di Swiss menunjukkan angka insidensi ISK mencapai 1,6 per 100 populasi, sedangkan di Kanada angka insidensi mencapai 17,5 per 1000 populasi dan di Prancis mencapai 2400 per 100.000 populasi.^{1,2} Di Indonesia, data dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2014 melaporkan insidensi ISK mencapai 90-100 kasus per 100.000 populasi.³

Pada ibu hamil, ISK merupakan penyakit yang paling sering terjadi pada ibu hamil setelah anemia dan merupakan infeksi yang paling sering dialami oleh ibu hamil. Jenis ISK dapat dibagi berdasarkan lokasi yaitu ISK bagian bawah (bakteriuria asimtomatik dan sistisis akut) dan ISK bagian atas (pielonefritis). ISK juga dapat bersifat asimtomatik maupun simptomatik (pielonefritis dan sistisis akut) dan juga dapat tidak berkomplikasi maupun berkomplikasi. Di Indonesia, prevalensi ISK asimtomatik mencapai 7,3% dari seluruh kasus kehamilan.⁴

Bakteriuria asimtomatik (*Asymptomatic bacteriuria*/ASB) didefinisikan sebagai pertumbuhan bakteri pada sampel kultur urin yang mencapai $>10^5$ Colony Forming Unit (CFU)/mL pada sampel tanpa gejala dari saluran kemih. ASB dapat berkembang menjadi pielonefritis akut bila tidak diobati dengan baik sedangkan pada wanita hamil satu dari tiga wanita hamil yang terdiagnosis

ASB dapat berkembang menjadi sistisis. Bakteri yang umum mengakibatkan ASB pada wanita hamil adalah *Group B Streptococci* (GBS), khususnya *Streptococcus agalactiae* yang dapat meningkatkan risiko kelahiran prematur dan infeksi neonatal.⁵

Sistisis akut dapat terjadi pada 1-4% wanita hamil dan berisiko 3-4 kali lebih tinggi dibandingkan wanita yang tidak hamil. Manifestasi klinis dari sistisis akut antara lain disuria, hematuria yang disertai dengan bakteriuria dan rasa sakit ketika buang air kecil dan pada perut bagian bawah. Pielonefritis akut terjadi pada 1-4% pada wanita hamil namun pada wanita hamil dengan ASB dapat terjadi 13-40% dibandingkan wanita hamil tanpa ASB. Manifestasi klinis yang timbul antara lain cedera ginjal akut pada pemeriksaan perkusi (*Goldflam's sign* (+)), anemia, trombositopenia, hipertensi, sepsis, syok septik dan preeklampsia.^{5,6}

Bakteri yang umum ditemukan pada pielonefritis antara lain *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* dan *Streptococcus agalactiae* sedangkan beberapa bakteri seperti *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum*, *Chlamydia trachomatis* dan *Gardnerella vaginalis* dapat mengakibatkan infeksi meskipun jarang.⁵

Etiologi dari ISK dapat dari bakteri gram positif atau gram negatif. Patogen yang paling sering menyebabkan ISK yang berkomplikasi atau tidak berkomplikasi adalah *Uropathogen E.coli* (UPEC). Sedangkan patogen paling sering kedua pada ISK berkomplikasi yaitu *Enterococcus* sp, *K. Pneumoniae*, *Candida* sp, dan pada ISK tidak berkomplikasi yaitu *K. pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus*,



Enterococcus faecialis dan GBS.¹

Faktor risiko terjadinya ISK pada wanita hamil dapat terjadi karena perubahan anatomis selama kehamilan yang memengaruhi jarak uretra dengan vagina dan rektum. Riwayat ISK sebelum kehamilan juga dapat menjadi faktor risiko timbulnya ISK selama kehamilan yang dapat berimplikasi pada proses kelahiran. Selain itu, ibu hamil yang mengalami diabetes juga dapat meningkatkan risiko karena adanya penurunan fungsi imun, tingginya kadar glukosa pada urin dan kemungkinan neuropati.^{2,7}

Wanita hamil yang mengalami ISK dapat meningkatkan risiko kejadian preeklampsia, kelahiran prematur dan berat badan lahir rendah (BBLR). Kejadian ISK pada wanita hamil berhubungan dengan perubahan fungsional dan struktural. Hal ini dikarenakan adanya penurunan tonus otot yang memperlambat peristaltik uretra dan memperlemah sfingter ureter. Selain itu, karena efek perjembangan janin yang menekan vesika urinaria sehingga mengakibatkan refluks vesico-ureteral dan retensi urin sehingga dapat menjadi tempat pertumbuhan bakteri.⁸

Perkembangan dari ISK berawal dari patogen yang menginvasi dan mengkolonisasi periuretra yang seterusnya bergerak hingga ke vesika urinaria dengan mengekspresikan pili dan adhesin untuk membantu pergerakan bakteri. Akibat dari pergerakan bakteri tersebut menyebabkan migrasi neutrofil ke jaringan. Beberapa bakteri mampu mengembangkan resistensi dengan menghasilkan biofilm maupun perubahan morfologi. Bakteri tersebut akan menghasilkan zat toksik dan protease yang akan menghancurkan jaringan inang untuk menggunakan nutrisi untuk pergerakan bakteri ke ginjal dan mengkolonisasi ginjal. Bila infeksi bakteri tidak segera ditangani, bakteri akan merusak epitel tubular ginjal dan menyebabkan bakteremia.¹

2. KASUS

Ibu K usia 26 tahun G₃P₁A₁Ah₁ datang dengan usia kehamilan 35 minggu kurang 2 hari datang dengan keluhan kontraksi pada perut, sering kencing pada malam hari dan nyeri pinggang belakang bagian bawah. Pasien mengaku telah menggunakan minyak kayu putih dan

meminum air putih yang cukup untuk mengurangi keluhan. Pasien memiliki riwayat operasi sesar pada kelahiran anak pertama dan kejadian ISK sebelum menikah. Tekanan darah: 102/71 mmHg dengan nadi 90 kali/menit. TFU 29 cm dengan TBJ ± 2790 gram, punggung kanan, presentasi kepala, sudah masuk pintu atas panggul (PAP) dengan penurunan 4/5, His tidak teraba, denyut jantung janin 135x/menit dan irama tidak teratur.

3. PEMERIKSAAN PENUNJANG

Pada pemeriksaan laboratorium menunjukkan hasil pemeriksaan hemoglobin (Hb) 12,8 g/dL dan leukosit melebihi ambang batas normal (≥5000-15000/mm³).

4. DIAGNOSIS

Dari hasil anamnesis, pemeriksaan fisik, dan penunjang yang telah didapatkan dari Ibu K mengarah pada diagnosa ISK. Jadi, diagnosis dari Ibu K adalah G₃P₁A₁Ah₁ dengan riwayat ISK sebelum perkawinan dan operasi sesar.

5. TATALAKSANA

Pada pasien diberikan *informed consent* terkait keadaan pasien dan rencana penanganan kelahiran berupa persiapan operasi sesar karena jarak antara kehamilan sekarang dan sebelumnya kurang dari tiga tahun, rutin membersihkan organ genitalia setelah miksi. Pasien diberikan kalsium laktat dan besi fumarat untuk dikonsumsi 1 kali sehari untuk asupan suplemen selama kehamilan dan amoksisilin 3 kali sehari dengan sediaan tablet untuk terapi ISK.

6. OUTCOME AND FOLLOW-UP

Pada pasien diberikan *informed consent* terkait keadaan pasien dan rencana penanganan kelahiran berupa persiapan operasi sesar karena jarak antara kehamilan sekarang dan sebelumnya kurang dari tiga tahun. Pasien juga diedukasi mengenai kondisi pasien untuk menjaga kesehatan organ genitalia dan menggunakan KB jenis *Intrauterin Device* (IUD). Penggunaan IUD disarankan oleh dokter agar program KB oleh pasien dapat berjalan efektif diikuti dengan konsistensi untuk menjaga kebersihan organ genitalia. Edukasi



menjaga kebersihan organ genitalia diberikan karena penggunaan IUD berisiko terjadinya rekurensi ISK di masa depan.

7. DISKUSI

Penegakkan diagnosis pasien berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan obstetrik dan pemeriksaan penunjang. Dari anamnesis pada pasien, pada malam hari pasien mengeluh sering nyeri pinggang belakang yang disertai kontraksi pada perut. Saat konsultasi dengan dokter pada malam harinya, dokter merekomendasikan operasi sesar karena riwayat penyakit sesar yang dimiliki pasien. Pasien memiliki riwayat menstruasi pertama pada kelas 5 SD, teratur, kuantitas banyak, disertai nyeri saat menstruasi. Berdasarkan riwayat pernikahan pasien menikah sekali pada usia 24 tahun, umur suami saat menikah 37 tahun dan telah menikah selama 3 tahun. Riwayat kehamilan sekarang pasien G₃P₁A₁Ah₁ dengan HPM Januari 2018 dengan HPL 6 Oktober 2018. Pasien mengaku rutin ANC di daerah Gamping dan sudah diimunisasi TT sebanyak 1 kali. Pasien tidak memiliki riwayat KB sebelum persalinan, dan dari riwayat persalinan pasien pernah mengalami abortus pada minggu ke-10 di kehamilan pertama, sedangkan di kehamilan kedua anak pasien lahir tahun 2015 melalui metode persalinan sesar dengan indikasi serviks kaku, umur kehamilan 38 minggu dengan BB 3100 gram dan kondisi anak sekarang sehat. Pasien memiliki riwayat operasi sesar dan infeksi saluran kemih (ISK). Riwayat penyakit keluarga pasien diketahui ibu pasien mempunyai penyakit maag.

Pada pemeriksaan fisik pasien didapatkan tekanan darah: 102/71 mmHg dengan nadi 90 kali/menit, berat badan saat ini 77 kg dan berat badan sebelum hamil 55 kg dan tinggi badan 161 cm. Pada inspeksi bagian kepala tidak tampak edema pada muka, bentuk mata simetris, konjungtiva tidak anemis dan sklera warna putih, bibir tampak kemerahan dengan gusi normal, gigi bersih dan lidah merah, tidak ditemukan pembesaran kelenjar limfoid, terdapat bekas luka operasi dan striae gravidarum. Pada pemeriksaan obstetrik ditemukan TFU 29

cm dengan TBJ \pm 2790 gram, punggung kanan, presentasi kepala, sudah masuk pintu atas panggul (PAP) dengan penurunan 4/5, His tidak teraba, denyut jantung janin 135x/menit dan irama tidak teratur. Pada pemeriksaan penunjang menunjukkan hasil pemeriksaan hemoglobin (Hb) 12,8 g/dL dan leukosit melebihi ambang batas normal (5000-15000/mm³).

Dari hasil anamnesis, pemeriksaan fisik, dan penunjang yang telah didapatkan dari Ibu K mengarah pada diagnosa ISK. Jadi, diagnosis dari Ibu K adalah G₃P₁A₁Ah₁ dengan riwayat ISK sebelum perkawinan dan operasi sesar.

Pasien merupakan ibu rumah tangga yang berusia 26 tahun yang memiliki riwayat operasi sesar dan riwayat ISK sebelum pernikahan. ISK dapat bersifat *recurrent* (berulang) sehingga meningkatkan risiko ISK hingga 30-40% selama kehamilan pada wanita dengan pielonefritis⁹. Kejadian ISK yang berulang dapat diakibatkan dari bakteri ISK yang masih resisten dari pengobatan sebelumnya dan mengalami perubahan morfologi yang mengakibatkan sistem imun tidak dapat membunuh patogen penyebab infeksi.¹

Pada kasus pasien, dokter memberikan tatalaksana dengan pemberian kalsium laktat dan besi fumarat untuk diminum sehari sekali dan amoksisilin untuk diminum tiga kali sehari. Dokter juga mengedukasi untuk meningkatkan kebersihan setelah miksi dengan cara cuci tangan sebelum membersihkan organ genitalia dan membersihkan organ genitalia dari arah depan ke belakang yang bertujuan untuk mencegah migrasi patogen ke vagina dan serviks. Selain itu, dokter menyarankan pada pasien apabila hendak memulai rencana keluarga berencana (KB) pasien dapat menggunakan alat kontrasepsi *Intrauterine Device* (IUD).

Saran dokter untuk mengubah arah membersihkan vagina dari depan ke belakang memiliki tujuan untuk mencegah migrasi bakteri *E.coli* untuk menginvasi uretra.¹⁰ Penggunaan IUD sebagai alat kontrasepsi pilihan dokter juga bertujuan untuk mencegah kematian flora normal yang ada di organ genitalia seperti *Lactobacillus crispatus* dan *Lactobacillus jensenii* akibat penggunaan kontrasepsi yang mengandung spermasid seperti



nonoxynol-9 sehingga dapat menurunkan risiko kejadian ISK akibat invasi *E.coli*.¹¹

Pemeriksaan laboratorium yang dilakukan untuk menegakkan diagnosis yang merupakan *gold standard* adalah dengan cara kultur bakteri dari urin. Namun, penggunaan kultur urin memiliki beberapa kelemahan antara lain penggunaannya yang mahal, membutuhkan waktu 24-48 jam untuk mendapatkan hasilnya dan tidak banyak fasilitas kesehatan yang menyediakan. Penegakkan diagnosis yang umum dilakukan di fasilitas kesehatan berupa dengan tes urin strip (*dipstick*) untuk mengukur kadar leukosit dalam urin. Keunggulan dari penggunaan tes Dipstick antara lain mudah dilakukan, murah dan cepat. Namun, kelemahan dari tes tersebut berupa sensitifitasnya yang rendah karena dapat terjadi kesalahan interpretasi patogen penyebab infeksi seperti *Neisseria gonorrhoeae* maupun *Chlamydia trachomatis* yang menyebabkan vaginitis.¹²

Penatalaksanaan dari ISK pada ibu hamil berupa pemberian antibiotik dalam jangka waktu 4-7 hari. Pemberian ampicilin 250mg 4x/hari, amoksisilin 500mg 3x/hari, cephalosporin 250 mg 4x/hari dan nitrofurantoin 50-100mg 4x/hari cukup aman diberikan pada ibu hamil. Pemberian antibiotik dosis tunggal juga dapat diberikan untuk meningkatkan kepatuhan konsumsi antibiotik. Efek samping yang dapat ditimbulkan dari konsumsi antibiotik dapat berupa mual, muntah dan diare.^{9,13}

8. TAKE HOME MESSAGE

Infeksi Saluran Kemih memiliki risiko rekurensi yang besar dan pada perempuan hamil dapat menyulitkan persalinan. Perempuan yang sedang hamil memiliki risiko terkena Infeksi Saluran Kemih (ISK) yang lebih besar karena perubahan struktur anatomis saluran kencing yang berisiko mudahnya patogen menginvasi saluran kencing. Sehingga perlu adanya edukasi mengenai risiko infeksi dan perlunya kesadaran pasien tentang kesehatan organ genitalia. Peran tenaga medis sangat diperlukan untuk mengedukasi pasien agar selalu memerhatikan kesehatan sehingga ketika persalinan tidak ada penyulit yang berisiko buruk pada ibu dan janin.

DAFTAR PUSTAKA

1. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. "Urinary tract infections: Epidemiology, mechanisms of infection and treatment options." *Nat Rev Microbiol.* 13:5 (2015):269-284. doi:10.1038/nrmicro3432
2. Tonolini M. *Imaging and Intervention in Urinary Tract Infections and Urosepsis.* Springer International Publishing, 2018.
3. Darsono P, Mahdiyah D, Sari M. "Gambaran Karakteristik Ibu Hamil yang Mengalami Infeksi Saluran Kemih (ISK) di Wilayah Kerja Puskesmas Pekauman Banjarmasin." *Din Kesehat.* 1 (2016):162-170. doi:10.1111/mec.13526
4. Gusrianty AR, Astuti S, Susanti AI. "Angka Kejadian Gejala Infeksi Saluran Kemih pada Ibu Hamil di Desa Mekargalih Kecamatan Jatnangor Kabupaten Sumedang Tahun 2014." *J Sist Kesehat.* 1:2 (2015):71-75.
5. Szweda H, Jóźwik M. "Urinary Tract Infections During Pregnancy , an Updated Overview." *Dev Period Med.* 20:4 (2016):263-272.
6. Kasper D, Braunwald E, Fauci A. *Harrisons Manual of Medicine 19th ed.* New York: McGraw-Hill Professional Publishing, 2016.
7. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 19th ed. New York: McGraw Hill Education, 2015.
8. Matuszkiewicz-Rowińska J, Małyżko J, Wieliczko M. "Urinary tract infections in pregnancy: Old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems". *Arch Med Sci.* 11:1.(2015):67-77.
9. Cunningham F., Leveno K., Bloom S., et al. *Williams Obstetrics.* 24th ed. New York: McGraw Hill Education; 2014.
10. Epp A, Laroche A, Lovatsis D, et al. "Recurrent Urinary Tract Infection." *J Obstet Gynaecol Canada.* 32:11 (2010):1082-1090. doi:10.1016/S1701-2163(16)34717-X
11. Stapleton A. "The Vaginal Microbiota and Urinary Tract Infection." *Microbiol Spectr* 4:6 (2017):129-139. doi:10.5588/ijtld.16.0716.Isoniazid
12. Demilie T, Beyene G, Melaku S, Tsegaye W. "Diagnostic accuracy of rapid urine dipstick test to predict urinary tract infection among pregnant



women in Felege Hiwot Referral Hospital, Bahir Dar, North West Ethiopia." *BMC Res Notes*. 7:1 (2014):1-5. doi:10.1186/1756-0500-7-481

13. Widmer M, Gülmezoglu AM, Mignini L, Roganti A. "Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy." *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(12).doi:10.1002/14651858.CD000491.pub



PEMANFAATAN SENYAWA ANTI- ATEROGENIK JAMUR TIRAM PUTIH (*PLEUROTUS SPP.*) DALAM PENCEGAHAN ATEROSKLEROSIS

Neema Putri Prameswari¹

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas
Kedokteran, Universitas Lampung, Indonesia

ABSTRAK

Pendahuluan: Aterosklerosis merupakan kondisi yang disebabkan oleh proses inflamasi kronis yang menyebabkan pembentukan plak pembuluh darah. Terjadinya aterosklerosis diakibatkan oleh beberapa faktor seperti hiperkolestolemia, stress oksidatif, dan hipertensi. Aterosklerosis yang terjadi pada pembuluh darah dapat menyebabkan Penyakit Jantung Koroner (PJK) yang juga mampu menyebabkan kematian. Jamur tiram putih (*Pleurotus spp.*), yang bisa dengan mudah ditemukan di Indonesia, dinilai memiliki kandungan bioaktif yang mampu mencegah aterosklerosis.

Tujuan: untuk mengetahui potensi dan pemanfaatan jamur tiram putih (*Pleurotus spp.*) dalam pencegahan aterosklerosis melalui penurunan kadar profil lipid aterogenik.

Metode: artikel dibuat dengan metode *literature review*, melibatkan 16 pustaka baik buku dan jurnal nasional atau internasional.

Hasil: Jamur tiram putih (*Pleurotus spp.*) mengandung senyawa bioaktif bersifat anti-aterogenik yaitu lovastatin. Senyawa lovastatin yang terkandung dalam jamur tiram putih terbukti dapat menurunkan kadar kolesterol total trigliserida, dan *low density lipoprotein* (LDL).

Pembahasan: Kemampuan jamur tiram putih untuk mencegah terjadinya aterosklerosis disebabkan kandungan lovastatin yang dimilikinya. Mekanisme kerja lovastatin dalam mencegah aterosklerosis yaitu menurunkan profil lipid aterogenik dengan menghambat kerja enzim 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-KoA) reduktase sehingga mampu menghambat proses biosintesis kolesterol.

Simpulan: Jamur tiram putih (*Pleurotus spp.*) dapat menjadi alternatif yang mudah didapat, murah, dan mudah dalam mencegah terjadinya aterosklerosis.

Kata Kunci: Aterosklerosis, Hiperkolestolemia, Jamur Tiram Putih

ABSTRACT

Introduction: Atherosclerosis is a condition caused by a chronic inflammatory process that causes blood vessel plaque formation. The occurrence of atherosclerosis is caused by several factors such as hypercholesterolemia, oxidative stress, and hypertension. Atherosclerosis that occurs in blood vessels can cause coronary heart disease (CHD) which is also capable of causing death. Oyster mushroom (*Pleurotus spp.*), which can be easily found in Indonesia, is considered to have a bioactive content that can prevent atherosclerosis.

Purpose: to determine the potential and utilization of oyster mushroom (*Pleurotus spp.*) in the prevention of atherosclerosis by decreasing the atherogenic lipid profile levels.

Method: the article was made using the literature review method, involving 16 libraries both national and international books and journals.

Results: Oyster mushroom (*Pleurotus spp.*) contains bioactive and anti-atherogenic compound, which is lovastatin. Lovastatin in white oyster mushrooms has been shown to reduce total triglyceride cholesterol and low density lipoprotein (LDL).



Discussion: *White oyster mushrooms can be a promising alternative prevention of atherosclerosis due to its bioactive content which is lovastatin. The mechanism of lovastatin in preventing atherosclerosis is reducing the atherogenic lipid profile by inhibiting the work of the enzyme 3-hydroxy-3-methylglutaryl Coenzim A (HMG-CoA) reductase so that it can inhibit the process of cholesterol biosynthesis.*

Conclusion: *Oyster mushroom (Pleurotus spp.) can be an inexpensive, and easy alternative in preventing atherosclerosis..*

Keywords: *Atherosclerosis, Hypercholestrolemia, Oyster Mushroom*

1. PENDAHULUAN

Penyakit degeneratif merupakan salah satu penyakit yang sekarang menjadi masalah utama baik di negara maju maupun negara berkembang, termasuk Indonesia. Aterosklerosis memegang peranan penting pada penyakit kardiovaskuler terutama Penyakit Jantung Koroner (PJK) dan merupakan penyebab utama kematian di berbagai negara.¹

Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2015 diperkirakan kematian akibat penyakit jantung dan pembuluh darah akan meningkat menjadi 20 juta jiwa dan diperkirakan akan tetap meningkat sampai tahun 2030 dan mampu menimbulkan kematian pada 23,6 juta penduduk.²

Aterosklerosis adalah kerusakan pada dinding arteri yang mengenai dua lapisan membran yaitu intima dan media. Stress oksidatif, hipertensi, dan hiperkoles-terolemia adalah tiga faktor utama yang menyebabkan aterosklerosis. Kondisi ini sering ditemukan bersama dan dapat menyebabkan atherogenesis lebih cepat terjadi. Jamur genus *Pleurotus* yang dapat dimakan umumnya dikenal dengan jamur tiram. Jamur tiram putih dianggap sebagai atribut obat yang berharga. Jamur ini juga terdaftar pada *nutriceuticals mushroom* dan dikategorikan sebagai makanan fungsional dan jamur obat. Setidaknya ada sepuluh jenis jamur *Pleurotus spp.* telah dilaporkan memiliki kandungan anti-aterogenik. Oleh karena itu, telah ditunjukkan bahwa *Pleurotus spp.* memiliki potensi besar untuk digunakan sebagai makanan atau sebagai terapi alternatif aterosklerosis dengan ekstrak dari tubuh buah atau miseliumnya³. Berdasarkan kondisi tersebut, maka jamur tiram putih (*Pleurotus spp.*)

memiliki urgensi yang tinggi untuk diteliti manfaatnya dalam mencegah aterosklerosis.

2. PEMBAHASAN

2.1. Etiopatogenesis Aterosklerosis

Aterosklerosis adalah suatu penyakit akibat respon peradangan pembuluh darah yang progresif. Aterosklerosis merupakan proses inflamasi kronis yang dimulai dengan akumulasi lipid pada tunika intima pembuluh arteri. Aterosklerosis berhubungan dengan degenerasi lemak dan pengerasan pembuluh darah. Lesi awalnya adalah lapisan lemak yang membentuk plak, dan plak yang tidak stabil bertanggungjawab pada beberapa gangguan kardio-vaskular.⁴

Aterosklerosis ditandai dengan terbentuknya ateroma, yaitu plak di tunika intima yang ada pada lumen arteri sedang sampai besar. Plak tersebut mengandung sel-sel inflamasi, sel otot polos, komponen jaringan ikat, dan lipid.⁴ Arteri yang paling sering mengalami aterosklerosis adalah arteri koroner, aorta, dan arteri serebral. Langkah pertama pembentukan aterosklerosis dimulai dari disfungsi endotel lumen arteri yang dapat terjadi setelah terjadinya cedera endotel atau dari stimulus lain.⁵

Terdapat tiga tahapan patogenesis atheroma, yaitu inisiasi, progresi, dan komplikasi. Inisiasi dimulai dengan perekrutan leukosit mononuklear ke tunika intima. Molekul adhesi spesifik diekspresikan pada permukaan sel endote di bawah efek stimulus atherogenik, yang kemudian akan memediasi adhesi leukosit (terutama monosit) dan limfosit T ke tunika intima. Molekul-molekul adhesi ini adalah selektin, *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (VCAM-1), *Intercellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1). Monosit yang masuk akan berubah menjadi

makrofag di dalam tunika intima, pada keadaan hiperlipidemia kronik, lipoprotein akan terakumulasi dalam intima yang kemudian akan teroksidasi. Proses oksidasi ini dipicu oleh radikal bebas dan makrofag. LDL yang teroksidasi (*Ox-LDL*) akan memicu pelepasan sitokin dan kemokin yang memperberat inflamasi. Makrofag kemudian akan menangkap *Ox-LDL* dan membentuk sel busa (*foam cell*) yang merupakan prekursor ateroma. Setelah inisiasi, terjadi tahap progresi. Ateroma yang sedang terbentuk ikut terakumulasi pada otot polos. Sel otot polos kaya akan kolagen yang berguna untuk melindungi stabilitas plak. Penurunan aktivitas sintesis sel otot polos dapat membahayakan stabilitas plak. Kekurangan sel otot polos pada lokasi ruptur berkaitan dengan proses apoptosis. Ateroma yang terbentuk seringkali menyebabkan kalsifikasi yang mempengaruhi stabilitas plak. Plak ateromatosa tersusun dari komponen seluler seperti makrofag, sel otot polos, sel T, matriks ekstraseluler termasuk kolagen, serat elastis, proteoglikan, dan lipid. Plak tersebut memiliki pelindung fibrosa (*fibrous cap*) yang tersusun dari kolagen dan sel otot polos. Di dalamnya adalah inti lemak yang nekrosis, sel busa, dan sel otot polos. Tahap selanjutnya adalah komplikasi, yaitu ketika plak yang stenosis lama-kelamaan akan menyebabkan oklusi pembuluh darah, menurunkan aliran darah dan dapat menyebabkan iskemia pada miokardium jika plak menutupi lumen sebesar 70%. Hal lain yang mungkin terjadi adalah ruptur plak. Hal ini diakibatkan inflamasi, *remodelling* pelindung fibrosa dan inti lipid serta penurunan sintesis matriks. Faktor lain yang menyebabkan instabilitas plak adalah vasospasme, aliran yang rendah, dan penurunan aktivitas fibrinolitik.⁶

2.2 Patofisiologi Aterosklerosis

Proses aterosklerosis diawali dengan perubahan k-LDL menjadi *Ox-LDL*. Pada daerah predileksi yaitu aorta dan arteri koroner endotel mengalami gangguan fungsi deendotelisasi dengan atau tanpa adhesi trombosit. Karena pengaruh aterogenesis dan stimulus inflamasi, maka endotel menjadi aktif. Sitokin yang dikeluarkan endotel akan

menangkap monosit yang berubah menjadi makrofag, kemudian menangkap *Ox-LDL* dan membuat sel busa berkembang menjadi inti lemak yang mempunyai pelindung fibrosa. Struktur pelindung fibrosa ini bisa rapuh sehingga memicu proses trombogenesis yang dapat menyebabkan sindrom koroner akut (SKA). Di samping itu, NO (Nitrogen monoksida) yang merupakan agen vasodilator yang dihasilkan endotel akan berkurang, sehingga dapat terjadi gangguan fungsi dilatasi endotel. Hal inilah yang dianggap sebagai disfungsi endotel. Kadar trigliserida yang tinggi juga merupakan faktor risiko karena sebagai besar merupakan trigliserida yang kaya lipoprotein terutama kilomikron remnan dan *very low density lipoprotein* (VLDL) remnan. Remnan lipoprotein ini ukuran kecil sehingga dapat masuk ke subendotel dan menyebabkan aterosklerosis. Erosi plak atau ruptur dapat terjadi akibat peningkatan sekresi sitokin proinflamasi, sintesis molekul prokoagulan, dan produksi matriks metalloproteinase oleh sel inflamasi endotel yang mengdegradasi kolagen pada pelindung fibrosam sehingga mengakibatkan darah berkontak dengan inti trombogenik, kemudian memicu terjadinya agregasi platelet dan pembentukan trombus. Ekspansi plak dengan pembentukan trombus menyebabkan terjadinya oklusi pada pembuluh darah dan menimbulkan manifestasi penyakit kardiovaskular.^{7,8}

2.3 Implikasi Klinis dan Pencegahan

Perkembangan *fatty streak* dimulai sejak usia anak-anak. Lesi aterosklerotik pernah ditemukan pada bayi, dan dikatakan lesi tersebut berkembang setelah umur 8-18 tahun dan masuk ke tahap lanjutan pada umur 25 tahun, biasanya manifestasi muncul di umur 50-60 tahun yang disebabkan instabilitas plak. Instabilitas plak aterosklerotik pada arteri koroner memegang peranan penting dalam perkembangan sindrom koroner akut (SKA). Sindrom koroner akut secara klinis tidak terdeteksi, sampai timbulnya stenosis atau trombosis yang menyebabkan terjadinya gangguan aliran darah dan iskemia miokardial. Secara klinis tampak sebagai angina pectoris, infark miokardium, dan *sudden cardiac death*.⁹



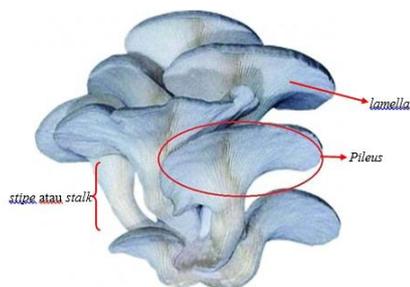
Pencegahan pada aterosklerosis bertujuan untuk menghindari kejadian gangguan kardiovaskular pada pasien yang asimtomatik, dasar pencegahannya adalah pengenalan dan intervensi faktor risiko. Secara global, faktor risiko terbagi menjadi yang tidak bisa diubah dan bisa diubah (Tabel 1). Penilaian faktor risiko ini harus dimulai sejak usia anak-anak, sebab proses aterosklerosis sudah dimulai sejak anak-anak.⁷

Tabel 1. Faktor Risiko Aterosklerosis

Faktor risiko yang dapat diubah	Faktor risiko yang tidak dapat diubah
Dislipidemia (LDL meningkat, HDL menurun)	Usia lanjut
Merokok	Laki-laki
Hipertensi	Hereditas
Diabetes Mellitus	
Kurang aktivitas fisik	

2.4 Jamur Tiram Putih

Jamur tiram putih atau yang dikenal dengan *oyster mushroom* (*Pleurotus spp.*) merupakan jamur kayu yang tumbuh berderet menyamping pada batang kayu lapuk. Jamur ini memiliki tubuh buah yang tumbuh mekar membentuk corong dangkal seperti kulit kerang.¹⁰ Ditinjau dari morfologinya, *pileus* berbentuk mirip cangkang tiram atau telinga dengan ukuran diameter 5-15 cm dan permukaan bagian bawah yang berlapis-lapis seperti insang (*lamella* atau *giling*) berwarna putih dan lunak yang berisi basidiospora.¹¹



Gambar 1. Jamur Tiram Putih

Jamur tiram putih mengandung protein rata-rata 3,5-4% dari berat basah, dua kali lipat lebih tinggi dibandingkan asparagus dan kubis.

Jamur tiram juga mengandung 9 macam asam amino yaitu lisin, metionin, triptofan, treonin, valin, leusin, isoleusin, histidin, dan fenilalanin. Kandungan lemaknya 72% asam lemak tidak jenuh, sehingga aman dikonsumsi baik yang menderita hiperkolesterolemia atau gangguan metabolisme lipid lainnya.^{10,11}

Tabel 2. Kandungan Gizi Jamur Tiram Putih¹⁰

No.	Kandungan per 100 gram	Jumlah
1	Kalori (energi)	367 kal
2	Protein	20,5-30,4%
3	Karbohidrat	56,6%
4	Lemak	1,7-2,2%
5	Tianin	0,2 mg
6	Riboflavin	4,7-4,9 mg
7	Niasin	77,2 mg
8	Co	314 mg
9	K	3,793 mg
10	P	717 mg
11	Na	837 mg
12	Fe	3,4-18,2 mg
13	Serat	7,5-87%

Keterangan:

Co = Cobalt
K = Kalium
P = Fosfor
Na = Natrium
Fe = Ferrum (Besi)

2.5. Peran Jamur Tiram Putih dalam Mencegah Aterosklerosis

Penggunaan jamur tiram putih terbukti bermanfaat dalam pencegahan terjadinya aterosklerosis dengan menurunkan profil lipid. Pemanfaatan jamur tiram putih pada 40 mencit yang dikelompokkan menjadi lima jenis dengan satu kelompok kadar kolesterol normal dan keempatnya hiperkolesterol. Jamur tiram putih (*Pleurotus spp.*) yang matur dipanen dan diberikan dalam bentuk bubuk, diolah dengan cara dikeringkan di bawah sinar matahari dan dicampurkan pada diet basal selama 40 hari. Kolesterol total dianalisis dengan *cholesterol oxidase assay*, trigliserida plasma diukur dengan *glycerophosphate oxidase assay*, sedangkan HDL, LDL, dan VLDL diukur dengan magnesium sulfat dan asam fosfatostat. Hasil yang didapatkan yaitu terdapat penurunan

kolesterol total, trigliserida plasma, LDL, dan VLDL tikus setelah pemberian bubuk jamur tiram putih pada mayoritas kelompok. Sedangkan untuk parameter HDL, terdapat peningkatan pada kelompok KT+PS dan KT+PF dan penurunan pada kelompok KT+PO.¹²

Tabel 3. Pemberian Bubuk Jamur Tiram Putih pada Mencit Hiperkolesterol¹²

Parameter (mg/dl)	Kolesterol Normal (KN)	Kolesterol Tinggi (KT)	Kolesterol Tinggi dengan <i>P.ostreatus</i> (KT+PO)	Kolesterol tinggi dengan <i>P. sajor-caju</i> (KT+PS)	Kolesterol tinggi dengan <i>P.florida</i> (KT+PF)
Kolesterol total	59,4 ± 6,3	72 ± 5	46,3 ± 5,9	57 ± 5	60,4 ± 7,5
Trigliserida	92 ± 7,8	143 ± 15,8	78,8 ± 2	108 ± 5,4	122,9 ± 12,8
HDL	31,9 ± 4,4	20,6 ± 3,4	18,9 ± 2,9	25,6 ± 4	22,8 ± 5,3
LDL	9,1 ± 2,8	22,2 ± 5,5	11,7 ± 3,1	9,6 ± 3,7	13,1 ± 7,3
VLDL	18,4 ± 1,6	28,6 ± 3,2	15,8 ± 0,4	21,7 ± 1,1	24,5 ± 2,6

Keterangan:

- KN = Kolesterol Normal
- KT = Kolesterol Tinggi
- PO = *Pleurotus ostreatus*
- PS = *Pleurotus sajor-caju*
- PF = *Pleurotus florida*

Hasil yang didapatkan pada percobaan tersebut yaitu konsentrasi kolesterol total menurun sebesar 37% pada kelompok KT+PO, 21% pada KT+PS, dan 14% pada KT+PF dibandingkan dengan tikus KT. Pada tikus KT, kadar HDL menurun sebesar 35% dan LDLnya meningkat 144% dibandingkan dengan tikus KN. Konsentrasi HDL plasma mengalami peningkatan pada kelompok KT+PS dan KT+PF, sedangkan pada kelompok KT+PO mengalami penurunan. Selain itu, konsentrasi LDL plasma menunjukkan penurunan pada kelompok KT+PO, KT+PS, dan KT+PF yaitu 47%, 59%, dan 41%. Perubahan paling besar ditunjukkan oleh pemberian makanan dengan *P.ostreatus*.¹²

Selain pada mencit, pemberian jamur tiram putih (*Pleurotus spp.*) juga dilakukan pada manusia dalam bentuk sup jamur tiram putih dengan dosis 1,21 g/kgBB selama 21 hari. Penelitian dilakukan pada subjek sebanyak 19 orang, dimana empat orang diantaranya hanya mengonsumsi kurang dari satu minggu sup jamur tiram putih hingga habis selama penelitian. Data yang digunakan yaitu 15 data yang terdiri dari

9 orang wanita dan 6 orang pria.⁶

Tabel 4. Pemberian Sup Jamur Tiram Putih pada Subyek Manusia⁶

Variabel	n	Sebelum Intervensi	Setelah Intervensi
Berat Badan (kg)	15	70 ± 9,44	69,3 ± 9,08
Lingkar Pinggang (cm)			
Wanita ≥ 80	9	87 ± 5,56	86 ± 5,15
Pria ≥ 90	6	95,7 ± 3,55	95,2 ± 3,05
Median Kolestrol total	15	226 mg/dl	189 mg/dl

Berdasarkan hasil penelitian tersebut terdapat perbedaan median kadar kolesterol total pada sebelum dan sesudah intervensi. Kadar kolesterol total mengalami penurunan dimana nilai median kadar kolesterol awal 226 mg/dl dan median kadar kolesterol akhir 189 mg/dl.⁶

Dalam berbagai penelitian dengan hewan coba dikatakan bahwa jamur tiram putih mampu memperbaiki profil lipid darah, namun belum banyak penelitian yang dilakukan pada manusia. Pada penelitian yang dilakukan oleh Schneider (2010), untuk pertama kalinya dilakukan percobaan pemberian jamur tiram putih pada manusia. Pada penelitian tersebut dilakukan pemberian sup jamur tiram putih sebanyak 30 gram kepada 20 subyek manusia yang terdiri dari 9 laki-laki dan 11 perempuan berusia 20-34 tahun selama 21 hari dengan pengelompokan secara random. Profil lipid pada semua subyek dianalisis terlebih dahulu sebelum dilakukan percobaan. Seluruh subyek memenuhi kriteria eksklusi yaitu adanya penyakit kardiovaskular seperti angina pectoris, infark miokardium, gagal jantung, selain itu tidak mengonsumsi obat penurun lipid, dan alergi pada jamur tiram. Selama masa percobaan, seluruh subyek dianjurkan untuk tidak mengubah kebiasaan makan dan aktivitas, dan hal ini diverifikasi dengan pencatatan rutin. Berdasarkan penelitian ini, didapatkan hasil adanya penurunan konsentrasi triasilgliserol, *Ox-LDL*, dan kolesterol total pada subyek. Jamur tiram putih (*Pleurotus spp.*) diketahui memiliki potensi sebagai terapi alternatif dalam pengobatan dan pencegahan hipertensi ataupun hiperkolestroemia karena memiliki banyak agen anti-



aterosklerosis, salah satunya adalah lovastatin. Lovastatin merupakan senyawa anti-aterogenik yang mampu menghambat kerja enzim 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A reductase atau HMG-KoA reduktase sehingga produksi kolesterol dalam hati berkurang.¹³

Tabel 5. Pemberian sup jamur tiram putih pada subyek manusia¹³

	Pengurangan konsentrasi
Triacylglycerol	- 0,44mmol/l
Oxidized-LDL	- 7,2U/ml
Kolestrol Total	- 0.47mmol/l

Meskipun dalam penelitian ini didapatkan adanya perbaikan profil lipid setelah pemberian jamur tiram putih, penelitian ini memiliki kelemahan yaitu kurang lamanya waktu dan banyaknya subjek penelitian.¹³

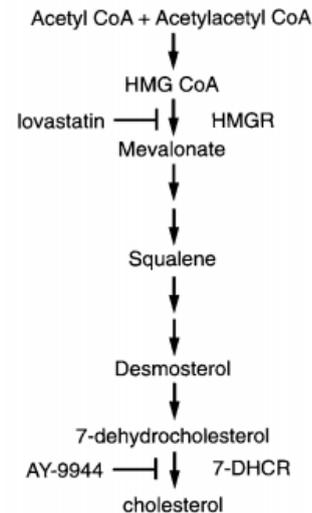
Berdasarkan hasil dari beberapa studi dapat diketahui bahwa jamur tiram putih memiliki sifat hipokolesterolemik karena mengandung lovastatin yang tinggi sehingga mampu menghambat aktivitas enzim 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-KoA) reduktase, sehingga membatasi sintesis kolesterol. Jika lovastatin memiliki konsentrasi lebih besar dari HMG-KoA, maka HMG Ko-A akan berikatan dengan lovastatin. Hal ini menyebabkan sintesis kolesterol terhambat. Kolesterol yang terhambat juga akan menghambat sintesis VLDL dalam hati, dengan itu secara otomatis juga akan menekan jumlah LDL darah dan meningkatkan HDL.^{14,15,16}

Lovastatin yang berikatan dengan enzim HMG-KoA mampu menghambat sintesis kolesterol dan menurunkan kadar kolesterol di dalam darah, sehingga dapat digunakan untuk mencegah terjadinya penyempitan pembuluh darah arteri, mengurangi risiko terjadinya penyakit jantung koroner, mencegah pembentukan trombus dan aterosklerosis.¹⁷

3. SIMPULAN

Berdasarkan pembahasan di atas, dapat disimpulkan bahwa terdapat potensi pemanfaatan jamur tiram putih (*Pleurotus spp.*) dalam pencegahan aterosklerosis. Jamur tiram putih memiliki kandungan lovastatin yang dapat menurunkan profil lipid aterogenik

dengan cara menghambat kerja enzim HMG-KoA reduktase yang menghambat sintesis kolesterol, VLDL, dan LDL serta



Gambar 2. Mekanisme Lovastatin dalam Menghambat Biosintesis Kolesterol¹⁸

meningkatkan HDL. Karena manfaatnya dinilai cukup besar untuk mencegah aterosklerosis, penelitian mengenai pemanfaatan jamur tiram putih memerlukan studi lebih lanjut lagi untuk pengembangannya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S. "ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes". *European Heart Journal*. 32:1(2011): 2999-3054
2. WHO. *Cardiovascular Disease*. Geneva: World Health Organization, 2015
3. Abidin MHZ, Abdullah N, Abdin NZ. "Therapeutic properties of Pleurotus species (oyster mushrooms) for atherosclerosis: A review". *International Journal of Food Properties*. 20:6(2017): 1251-1261
4. Aziz M, Yadav KS. "Pathogenesis of Atherosclerosis: A Review". *Med Clin Rev*. 2:3(2016): 22
5. Corwin, Elizabeth. *Buku Saku Patofisiologi*. Jakarta: EGC, 2009
6. Singh A, Neki NS, Bisht M. "Current advances in understanding the pathogenesis of atherosclerosis and

- its clinical implications in coronary artery disease". *JIMSA*.25:4(2012): 251-253
7. Adi PR. "Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam". *Pencegahan dan penatalaksanaan aterosklerosis*. Editor Siti Setiawati dkk. Jakarta: InternaPublishing
 8. Douglas G, Channon KM. "The pathogenesis of atherosclerosis". *Medicine*.42:9 (2014): 480-484
 9. Muwarni S, Ali M, Muliarta K. "Diet aterogenik pada tikus putih (*Rattus novergicus* strain Wistar) sebagai model hewan aterosklerosis". *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 22:1(2006): 6-9
 10. Sumarmi. "Botani dan tinjauan gizi jamur tiram putih". *Jurnal Inovasi Pertanian*. 4:2(2008): 124-130
 11. Widodo N. *Isolasi dan Karakterisasi Senyawa Alkaloid yang Terkandung dalam Jamur Tiram Putih (*Pleurotus ostreatus*)*. Skripsi. Universitas Negeri Semarang. 2007
 12. Alam N, Amir R, Khan A. Ara I. "Comparative effects of oyster mushrooms on lipid profile, liver, and kidney function in hypercholestrolemic rats". *Mycobiology*.37:1(2009): 37-24
 13. Schneider I, Kressel G, Meyer A, Krings U. "Lipid lowering effect of Oyster Mushroom (*Pleurotus ostreatus*) in humas". *Journal of Functional Foods*. 3:1(2011):17-24
 14. Alam N, Yoon KN, Lee TS, Lee UY. "Hypolipidemic activities of dietary *Pleurotus ostreatus* in hypercholestrolemic rats". *Mycobiology*. 39:1(2011):45-51
 15. Mahan LK, Stump SE. *Krause's Food and Nutrition Therapy 12th Edition*. Canada: Sauders Elsevier, 2008.
 16. Guyton AC, Hall EJ. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi 11*. Jakarta : EGC, 2007.
 17. Barrios-Gonzales J, Miranda RU. "Biotechnological production and applications of statins". *Appl Microbiol Biotechnol*.85(2010): 869-883
 18. Incardona JP, Roelink H. "The role of cholesterol in Shh signaling and teratogen-induced holoprosencephaly". *Cell Mol Life Sci*. 52(2000): 1709-1719



DIAGNOSIS DAN TATALAKSANA TERBARU ENDOMETRIOSIS

Salwa Darin Luqyana,¹ Rodiani,²

¹Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran,
Universitas Lampung, Bandar Lampung, Indonesia

²Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran,
Universitas Lampung, Bandar Lampung, Indonesia

ABSTRAK

Endometriosis didefinisikan adanya mukosa dengan karakteristik seperti endometrium di luar rongga rahim. Dari teori-teori patogen yang sudah ada (menstruasi *retrograde*, metaplasia *coelomic* dan sisa-sisa Mullerian), tidak ada yang menjelaskan jenis endometriosis yang berbeda. Endometriosis tergantung pada estrogen, bermanifestasi pada reproduksi selama bertahun-tahun dan menyebabkan nyeri dan infertilitas. Dismenorea, dispareunia, *dyschezia*, dan disuria adalah gejala yang paling sering ditemukan. Diagnosis standar dilakukan dengan visualisasi langsung dan pemeriksaan histologis lesi. Nyeri dapat diobati dengan mengeluarkan lesi peritoneum, nodul dalam dan kista ovarium, atau menginduksi penekanan lesi dengan menghilangkan ovulasi dan menstruasi melalui manipulasi hormon dengan progestin, kontrasepsi oral dan agonis hormon pelepas gonadotropin. Terapi medis bersifat simptomatik, bukan *cytoreductive*; operasi dapat dilakukan jika risiko kekambuhan yang tinggi. Meskipun pengangkatan lesi dianggap sebagai prosedur yang dapat meningkatkan kesuburan, manfaat pada kinerja reproduksi juga menjadi *moderate*. Teknologi reproduksi berbantuan merupakan alternatif yang valid. Endometriosis dikaitkan dengan peningkatan 50% risiko kanker epitel ovarium, tetapi intervensi preventif layak dilakukan.

Kata Kunci: Dismenore, endometriosis, infertilitas, nyeri panggul.

ABSTRACT

Endometriosis is defined by the presence of mucosa with characteristics like as the endometrium but outside the uterine cavity. From the theories of existing pathogens (retrograde menstruation, coelomic metaplasia and Mullerian remnants), nothing explains the different types of endometriosis. Endometriosis depends on estrogen, manifests in reproduction for years and causes pain and infertility. Dysmenorrhea, dyspareunia, dyschezia, and dysuria are the most common symptoms. The standard diagnosis is done by direct visualization and histological examination of the lesion. Pain can be treated by removing peritoneal lesions, deep nodules and ovarian cysts, or inducing suppression of lesions by removing ovulation and menstruation through manipulation of hormones with progestins, oral contraceptives and gonadotropin releasing hormone agonists. Medical therapy is symptomatic, not cytoreductive; surgery can be done if the risk of recurrence is high. Although removal of lesions is considered a procedure that can increase fertility, the benefits of reproductive performance also moderate. Assisted reproductive technology is a valid alternative. Endometriosis is associated with a 50% increase in the risk of ovarian epithelial cancer, but preventive intervention is feasible.

Keyword: *Dysmenorrhea, endometriosis, infertility, pelvic pain.*

1. PENDAHULUAN

Endometriosis adalah adanya kelenjar endometrium dan stroma pada ektrauterin dan dapat diduga berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, laboratorium dan pencitraan. Seperti jaringan endometrium yang dari tempat asalnya, jaringan ini berespon terhadap fluktuasi hormon dari siklus menstruasi. Laparotomi atau laparoskopi dapat menegakkan diagnosis dengan endometriosis, tetapi karena lesi mungkin kecil, atipikal atau disebabkan oleh patologi penyakit lain selain endometriosis, biopsi jaringan dapat membuktikan diagnostik.^[1]

Diperkirakan bahwa 8% hingga 10% wanita di dunia menderita endometriosis. Endometriosis pada pelvis terdapat pada 6% hingga 43% wanita yang dilakukan sterilisasi, 12% hingga 32% wanita yang menjalani laparoskopi dengan indikasi nyeri panggul, dan 21% hingga 48% wanita yang menjalani laparoskopi pada infertilitas. Endometriosis biasanya terjadi pada wanita usia reproduksi dan lebih jarang pada wanita *pascamenopause*. Endometriosis lebih sering terjadi pada wanita yang belum pernah memiliki anak. Banyak wanita dengan endometriosis tidak menunjukkan gejala, dan diagnosis ditemukan hanya saat dilakukan pembedahan untuk indikasi lain.^[2]

Beberapa bukti menunjukkan bahwa endometriosis mungkin memiliki faktor genetik. Wanita dengan orang tua yang mengalami endometriosis memiliki peningkatan risiko 7 - 10 kali lipat untuk terjadinya endometriosis. Mekanisme genetik pada kasus ini adalah poligenik dan multifaktorial.^[3]

2. PEMBAHASAN

Endometriosis didefinisikan sebagai adanya jaringan seperti endometrium di luar rahim. Endometriosis menyebabkan nyeri hebat, dan/ atau infertilitas pada wanita diusia reproduksi. Prevalensi endometriosis diketahui 2-10% pada usia reproduksi. Mekanisme terjadinya endometriosis masih belum jelas. Terdapat tiga teori utama yang menunjang mekanisme terjadinya endometriosis:^[4,5]

1. Implantasi langsung sel endometrium, biasanya dengan cara menstruasi *retrograde* (teori Sampson): Mekanisme ini sering dengan terjadinya endometriosis pelvis dan kecenderungannya pada ovarium dan peritoneum pelvis, serta pada beberapa tempat seperti bekas luka insisi atau bekas luka episiotomi. (Banyak wanita mengalami beberapa tingkat menstruasi *retrograde* tanpa terjadinya endometriosis.)
2. Penyebaran sel endometrium melalui pembuluh darah dan limfatik (teori Halban): Endometriosis yang jauh dapat dijelaskan dengan mekanisme ini (misalnya, Endometriosis di lokasi seperti kelenjar getah bening, rongga pleura, dan ginjal).
3. Metaplasia *coelomic* dari sel-sel multipotensial di rongga peritoneum (teori Meyer): Dalam kondisi tertentu, sel-sel ini dapat berkembang menjadi jaringan endometrium yang fungsional. Kejadian ini bahkan dapat terjadi sebagai respons terhadap iritasi yang disebabkan oleh menstruasi *retrograde*. Pembentukan awal dari endometriosis pada beberapa remaja yang belum menstruasi mendukung pada teori ini.^[6]

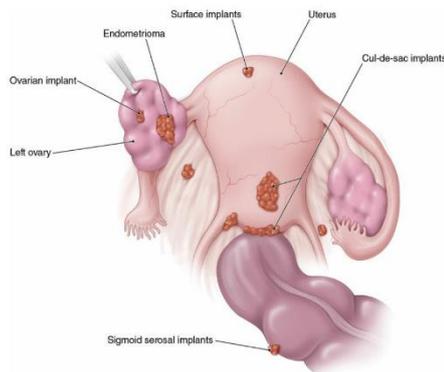
Besar kemungkinan bahwa lebih dari satu teori untuk menjelaskan sifat dan lokasi dari endometriosis tersebut. Yang mendasari semua kemungkinan ini adalah faktor imunologis yang belum ditemukan yang akan menjelaskan mengapa beberapa wanita dapat terjadinya endometriosis, sedangkan yang lain dengan karakteristik serupa yang lain dengan karakteristik serupa tidak.^[7]

Secara patologi endometriosis paling sering ditemukan pada ovarium dan biasanya bilateral. Struktur pelvis yang lain yang sering terdapat endometriosis yaitu daerah *cavum Douglas* (terutama ligamen uterosakral dan septum rektovaginal), ligamentum rotundum, tuba falopi, dan kolon sigmoid (Gambar 1 dan Tabel 1). Daerah yang jarang, endometriosis jauh ditemukan pada bekas luka operasi di abdomen, umbilikus, dan berbagai organ di luar rongga panggul, termasuk paru-paru,



otak, dan bagian ureter. Penampilan kasar endometriosis sangat bervariasi dan mencakup bentuk-bentuk berikut (Gambar 2):^[8,9]

- Lesi kecil (1 mm), bening, atau putih
- Lesi kecil, merah tua ("*mulberry*"), atau coklat ("seperti debu")
- Kista yang diisi dengan cairan yang mengandung hemosiderin berwarna merah tua atau coklat (kista "coklat")
- "Kubah" merah tua atau biru yang bisa mencapai 15 sampai 20 cm



Gambar 1. Lokasi dari implan endometriosis^[9]

Fibrosis reaktif sering mengelilingi lesi-lesi ini, yang memberikan penampilan tampak mengerut. Penyakit yang bermetastasis lebih lanjut menyebabkan fibrosis parah dan dapat menyebabkan perlekatan yang padat.^[8] Wanita dengan endometriosis menunjukkan berbagai gejala. Sifat dan keparahan dari gejala mungkin tidak sesuai dengan lokasi atau luasnya penyakit. Wanita dengan endometriosis yang besar mungkin memiliki beberapa gejala, sedangkan dengan endometriosis minimal mungkin akan mengalami nyeri yang parah. Endometriosis juga dapat asimtomatis. Rasa sakit pada endometriosis diperkirakan lebih bergantung pada kedalaman invasi lesi daripada jumlah atau luasnya lesi.^[1,10]

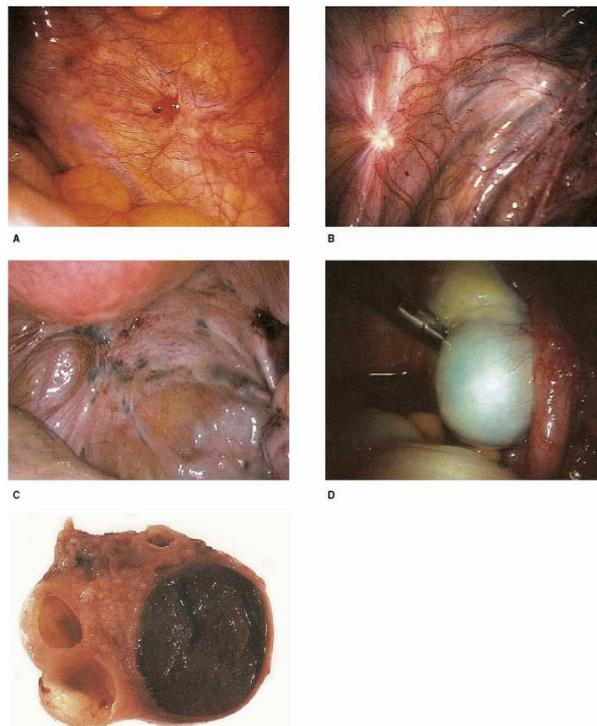
Gejala klasik endometriosis meliputi dismenorea progresif dan dispareunia. Pada beberapa pasien dengan gejala kronis, biasanya mengalami ketidaknyamanan pada panggul yang tidak ada henti-hentinya dengan dismenore dan dispareunia.

Nyeri panggul kronis mungkin terkait dengan adhesi dan jaringan parut panggul yang ditemukan berhubungan dengan endometriosis.^[7]

Dismenore yang disebabkan oleh endometriosis tidak berhubungan langsung dengan jumlah penyakit yang terlihat. Pada banyak wanita dengan endometriosis, dismenore memburuk dari hari ke hari. Endometriosis harus dipertimbangkan sebagai etiologi yang mungkin pada pasien yang datang dengan dismenore yang tidak berespons terhadap kontrasepsi oral atau obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID). Dispareunia sering dikaitkan dengan keterlibatan daerah fornix posterior atau uterosakral terdapat endometriosis. Dispareunia biasanya terjadi pada penetrasi yang dalam, meskipun tidak ada korelasi antara dispareunia dan luasnya endometriosis.^[4]

Infertilitas lebih sering terjadi pada wanita dengan endometriosis, meskipun hubungan sebab akibatnya belum jelas. Pada penyakit yang luas, jaringan parut dan perlengketan pada pelvis dapat menyebabkan infertilitas sekunder akibat distorsi tuba, tetapi penyebab infertilitas pada wanita dengan endometriosis yang kecil masih belum jelas juga.^[11] Prostaglandin dan autoantibodi telah terlibat, tetapi hubungannya secara statistik belum terbukti. Dalam beberapa kasus, infertilitas mungkin merupakan satu-satunya keluhan, dan endometriosis ditemukan pada saat evaluasi laparoskopik sebagai bagian dari pemeriksaan infertilitas. Munculnya endometriosis pada pasien infertilitas asimtomatik bervariasi antara 30% dan 50%.^[12]

Gejala endometriosis lain yang jarang terjadi adalah gejala gastrointestinal (GI), seperti perdarahan rektum dan diskezia (motilitas usus yang nyeri) pada pasien dengan endometriosis pada usus, dan gejala hematuria biasanya terjadi pada pasien dengan endometriosis pada vesika urinaria atau ureter. Kadang-kadang, pasien datang dengan nyeri abdomen akut, yang mungkin terkait dengan endometrioma yang ruptur atau terpuntir.^[13]



Gambar 2. Implan endometrium. (A) lesi yang jelas pada fossa ovarium; (B) endapan endometriotik putih pada ligamentum uterosakral kiri; (C) lesi "debu" pada ligamen uterosakral; (D) endometrioma ovarium kanan; (E) kista coklat dalam ovarium yang mengandung rongga kecil berisi serat lainnya.^[9]

Diagnosa banding bergantung pada gejalanya, diagnosis banding akan berubah. Pada pasien dengan nyeri perut kronis, diagnosis seperti penyakit radang panggul kronis, adhesi panggul, disfungsi GI, dan etiologi lain dari nyeri panggul kronis harus dipertimbangkan. Pada pasien dengan dismenore, baik dismenore primer dan dismenore sekunder harus difikirkan.^[1] Pada pasien dengan dispareunia, diagnosis banding meliputi penyakit radang panggul kronis, kista ovarium, dan retroversi uterus simptomatik. Nyeri perut yang tiba-tiba dapat mungkin disebabkan oleh pecahnya endometrioma atau kehamilan ektopik, penyakit radang panggul akut, torsio tuba, dan pecahnya kista corpus luteum atau neoplasma ovarium.^[1,13]

Untuk menegakkan diagnosis endometriosis harus dicurigai pada pasien dengan gejala yang muncul sebelumnya. Banyak wanita bergejala memiliki temuan normal pada pemeriksaan fisik panggul. Diagnosis endometriosis dapat dicurigai dengan visualisasi secara langsung pada saat tindakan laparoskopi atau laparotomi dan dikonfirmasi oleh biopsi jaringan.^[14]

Karena endometriosis memiliki bentuk yang kasar, biopsi jaringan untuk konfirmasi kelenjar dan stroma endometrium diperlukan untuk menegakkan diagnosis. Kehadiran dua atau lebih gambaran histologis berikut digunakan sebagai kriteria untuk menegakkan diagnosis oleh ahli patologi:^[15]

- Epitel endometrium
- Kelenjar endometrium
- Stroma endometrium
- Makrofag yang sarat Hemosiderin

Karena konfirmasi jaringan untuk diagnosis endometriosis memerlukan prosedur bedah, para peneliti telah mencari alternatif intervensi noninvasif. Peningkatan kadar CA-125 serum telah berkorelasi dengan endometriosis sedang hingga berat. Namun, karena kadar CA-125 dapat meningkat dalam banyak kondisi (misalnya, fibroid uterus, kanker epitel ovarium, dan radang panggul) dan berasal dari non-ginekologi (termasuk sirosis, kanker pankreas dan paru-paru) serta pada perokok, sehingga pemakaian penanda ini untuk salah satu penegakkan klinis jarang digunakan.^[9,16]

Tabel 1. Tempat endometriosis^[9]

Tempat	Frekuensi (Persentase Pasien)
Paling Sering	60
<ul style="list-style-type: none"> • Ovarium (biasanya bilateral) • Peritoneum pelvis • Anterior dan posterior <i>cul-de-sacs</i> • Ligamentum Uterosakral • Tuba Faloppi • Kelenjar Getah Bening pelvis 	
Kadang-kadang	10-15
<ul style="list-style-type: none"> • Rektosigmoid • <i>GI tract</i> lain • Vagina 	
Jarang	5
<ul style="list-style-type: none"> • Umbilikal • Episiotomi atau Bekas Luka Operasi • Ginjal • Paru-paru • Lengan • Tungkai • Mukosa Nasal 	

Studi pencitraan, seperti ultrasonografi, *magnetic resonance imaging* (MRI), dan *computed tomography* (CT), tampaknya hanya bermanfaat pada massa di panggul atau adneksa. Ultrasonografi dapat digunakan untuk memvisualisasikan endometrioma ovarium, yang biasanya berbentuk kista. MRI dapat mendeteksi endometriosis infiltrasi dalam yang melibatkan ligamen uterosakral dan fornix posterior tetapi tidak memiliki sensitivitas dalam mendeteksi keterlibatan rektum.^[14]

Setelah endometriosis didiagnosis, tingkat dan keparahannya harus ditentukan. Sistem klasifikasi yang paling banyak diterima telah didirikan oleh *American Society for Reproductive Medicine* (Gambar. 3). Meskipun skema klasifikasi ini memiliki keterbatasan, skema ini menyediakan sistem yang seragam untuk mencatat temuan dan membandingkan hasil berbagai terapi.^[9]

Terapi pada endometriosis yang ada yaitu obat-obatan, hormonal, bedah dan kombinasi obat dan bedah. Pilihan pengobatan tergantung pada keadaan individu pasien, yang meliputi (1) gejala yang muncul dan keparahannya, (2) lokasi dan keparahan endometriosis, dan (3) keinginan untuk memiliki anak selanjutnya. Tidak ada pengobatan yang menjanjikan penyembuhan permanen. Histerektomi abdominal total dengan

salpingo-ooforektomi bilateral berkaitan dengan 10% risiko berulang dan 4% risiko endometriosis tambahan. Tujuan dalam penatalaksanaan endometriosis meliputi pengurangan nyeri panggul, meminimalkan intervensi bedah, dan menjaga kesuburan.^[1,4]

Pasien dapat dirawat dengan penuh harapan (yaitu, tanpa terapi medis atau bedah) dalam beberapa kasus tertentu, termasuk dengan penyakit yang gejalanya minimal atau tidak ada dan mereka yang ingin memiliki keturunan berikutnya. Karena endometriosis berespons terhadap estrogen dan progesteron, pasien yang lebih tua dengan gejala ringan dapat memilih untuk menunggu sampai penurunan alami kadar hormon ini yang terjadi dengan menopause.^[14]

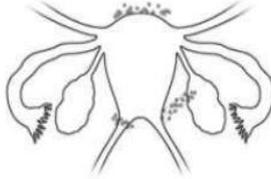
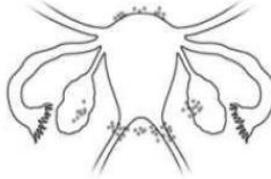
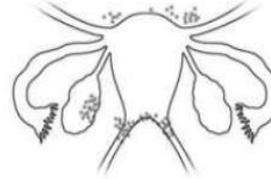
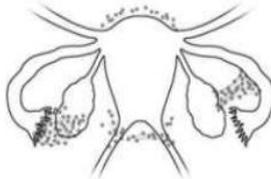
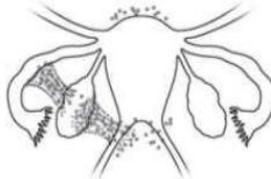
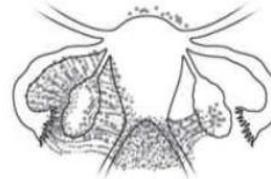
Karena kelenjar dan stroma endometriosis merespons hormon eksogen dan endogen, penekanan endometriosis berdasarkan pada kemampuan obat untuk menginduksi jaringan endometrium yang atrofi. Pengobatan optimal untuk pasien yang bergejala. Pasien harus menyadari bahwa kekambuhan setelah menyelesaikan terapi medis merupakan suatu yang wajar dan bahwa terapi medis tidak memengaruhi besarnya perlengketan dan fibrosis yang disebabkan oleh endometriosis. Terapi

medis mungkin sering diberikan secara empiris tanpa didahului mendiagnosis secara bedah pada endometriosis, biasanya didiagnosis berdasarkan gejala pasien sesuai dengan penyakit, pemeriksaan fisik yang menyeluruh dan pemeriksaan telah dilakukan untuk menyingkirkan penyebab nyeri lainnya, termasuk ginekologi, GI, dan penyebab urologis.^[13]

Karena mudahnya pemberian dan tingkat efek samping yang relatif rendah, kontrasepsi oral kombinasi yang digunakan bersama dengan NSAID sering digunakan untuk pengobatan lini pertama nyeri yang berhubungan dengan endometriosis. Terapi kontrasepsi oral menginduksi reaksi desidua pada jaringan endometriotik uterus. Terapi yang berkelanjutan, di mana rejimen

kontrasepsi oral diminum terus menerus 7 hari akan menyebabkan perdarahan, juga dapat diresepkan untuk mencegah dismenorea sekunder.^[9] Terapi progesteron, dalam bentuk *depot medroxyprogesterone acetate* (DMPA) atau implan, menekan pelepasan gonadotropin dan steroidogenesis ovarium; itu juga secara langsung mempengaruhi endometrium rahim dan implan endometrium. DMPA telah dikaitkan dengan peningkatan risiko kehilangan mineral tulang, meskipun kepadatan mineral tulang kembali ke tingkat sebelum pengobatan setelah 12 bulan pengobatan. Medroksiprogesteron oral harian merupakan pilihan bagi wanita yang berusaha hamil karena tidak terdapat efek kontrasepsi.^[17]

Gambar 3. Klasifikasi Endometriosis^[9]

Stage I (minimal)	Stage II (mild)	Stage III (moderate)
		
Peritoneum Superficial endo — 1–3 cm —2 R. ovary Superficial endo — <1 cm —1 Filmy adhesions — <1/3 —1 Total points ————— 4	Peritoneum Deep endo — >3 cm —6 R. ovary Superficial endo — <1 cm —1 Filmy adhesions — <1/3 —1 L. ovary Superficial endo — <1 cm —1 Total points ————— 9	Peritoneum Deep endo — >3 cm —6 Cul-de-sac Partial obliteration —4 L. ovary Deep endo — 1–3 cm —16 Total points ————— 26
Stage III (moderate)	Stage IV (severe)	Stage IV (severe)
		
Peritoneum Superficial endo — >3 cm —4 R. tube Filmy adhesions — <1/3 —1 R. ovary Filmy adhesions — <1/3 —1 L. tube Dense adhesions — <1/3 —16* L. ovary Deep endo — <1 cm —4 Dense adhesions — <1/3 —4 Total points ————— 30	Peritoneum Superficial endo — >3 cm —4 L. ovary Deep endo — 1–3 cm —32† Dense adhesions — <1/3 —8† L. tube Dense adhesions — <1/3 —8† Total points ————— 52	Peritoneum Deep endo — >3 cm —6 Cul-de-sac Complete obliteration —40 R. ovary Deep endo — 1–3 cm —16 Dense adhesions — <1/3 —4 L. tube Dense adhesions — >2/3 —16 L. ovary Deep endo — 1–3 cm —16 Dense adhesions — >2/3 —16 Total points ————— 114
	*Point assignment changed to 16. †Point assignment doubled.	



Danazol adalah obat yang menekan pelepasan *luteinizing hormone* (LH) dan *follicle-stimulating hormone* (FSH). Dengan tidak adanya stimulasi LH dan FSH, ovarium tidak lagi menghasilkan estrogen, yang menginduksi amenore dan atrofi endometrium. Efek samping dari danazol, yang terjadi pada sebagian kecil pasien, terkait dengan sifat-sifat hipoestrogenik dan androgeniknya dan termasuk jerawat, *spotting* dan *bleeding*, *hot flushes*, kulit berminyak, pertumbuhan rambut pada wajah, penurunan libido, dan vaginitis atrofi. Beberapa efek samping ini tidak sembuh dengan penghentian terapi. Metabolisme lipoprotein juga berpengaruh; kadar lipoprotein densitas tinggi (HDL) serum meningkat secara signifikan, sedangkan kadar lipoprotein densitas rendah (LDL) menurun.^[18]

Gejala yang sama dapat dicapai dengan menggunakan agonis hormon pelepas gonadotropin (GnRH). Agonis GnRH menurunkan regulasi kelenjar hipofisis dan menyebabkan penekanan LH dan FSH. Namun, efek sampingnya lebih rendah dibandingkan dengan danazol, karena efek samping androgenik tidak ada. Namun, efek hipoestrogenik yang dihasilkan oleh agonis GnRH dapat menyebabkan *hot flushes*, keringat malam dan sedikit peningkatan risiko kehilangan kepadatan tulang. Jika seorang pasien terdapat efek samping saat mengonsumsi agonis GnRH, dan terapi diperlukan lebih dari 6 bulan, atau jika diharuskan pengobatan ulangan, terapi tambahan yang terdiri dari kontrasepsi oral kombinasi dosis rendah, terapi hormon dosis rendah, atau medroksiprogesteron harus dipertimbangkan untuk diberikan. *Norethindrone acetate* 5 mg telah dilakukan studi secara komprehensif dan juga disetujui untuk penggunaan oleh *Food and Drug Administration*. Terapi tambahan sering dimulai dengan terapi agonis GnRH karena tidak mempengaruhi obat terhadap nyeri panggul dan mengurangi efek samping vasomotor dan kepadatan tulang. Terapi inhibitor aromatase juga muncul sebagai alternatif untuk menghilangkan rasa sakit yang terkait dengan endometriosis dan dapat dipertimbangkan untuk beberapa pasien.^[4]

Manajemen bedah endometriosis dapat diklasifikasikan menjadi konservatif atau ekstirpatif. Pembedahan konservatif meliputi eksisi, kauterisasi, atau ablasi (dengan laser atau elektrokoagulasi) lesi endometriotik yang terlihat; normalisasi anatomi; dan penyiapan rahim dan organ reproduksi lainnya untuk kemungkinan hamil kedepannya. Pembedahan konservatif sering dilakukan pada saat laparoskopi awal dilakukan untuk indikasi nyeri atau infertilitas.^[12] Jika penyakit luas ditemukan, pembedahan konservatif seperti lisis adhesi; pengangkatan lesi endometriotik aktif; dan, mungkin, rekonstruksi organ reproduksi. Tingkat keberhasilan operasi konservatif tampaknya berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit pada saat operasi serta dengan keterampilan ahli bedah. Terapi obat-obatan dapat dilakukan untuk mengurangi jumlah endometriosis sebelum operasi, dan untuk memfasilitasi penyembuhan segera dan mencegah kekambuhan setelah operasi.^[18]

Pembedahan ekstirpatif untuk endometriosis hanya diperuntukkan bagi kasus-kasus di mana penyakit ini begitu luas sehingga terapi obat-obatan atau bedah konservatif tidak memungkinkan lagi, atau ketika pasien telah tidak memiliki pasangan dan menginginkan terapi definitif. Pembedahan definitif meliputi histerektomi abdominal total, salpingo-ooforektomi bilateral, lisis adhesi, dan pengangkatan lesi endometriotik. Satu atau kedua ovarium mungkin tidak dilakukan tindakan jika tidak terlibat, dan endometriosis dapat direseksi sepenuhnya. Sekitar sepertiga wanita yang dirawat secara konservatif akan mengalami endometriosis berulang dan memerlukan pembedahan tambahan dalam 5 tahun. Konservasi ovarium pada saat histerektomi meningkatkan risiko endometriosis berulang yang membutuhkan pembedahan tambahan. Setelah ooforektomi bilateral, terapi estrogen dapat segera dimulai, dengan sedikit risiko mengaktifkan kembali penyakit yang residual.^[9]

3. SIMPULAN

Meskipun terdapat berbagai gejala, diagnosis endometriosis sering tertunda karena kurangnya *biomarker*



non-invasif, definitif, dan konsisten untuk diagnosis endometriosis. Terapi hormon dan analgesik digunakan untuk pengobatan endometriosis simptomatik. Namun, kemanjuran pengobatan ini terbatas karena endometriosis sering kambuh. Dalam ulasan ini, kami menggambarkan biomarker diagnostik potensial dan faktor risiko yang dapat digunakan sebagai alat in vitro noninvasif ini untuk identifikasi endometriosis sehingga meminimalkan keterlambatan diagnostik dan meningkatkan kesehatan reproduksi pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Parasar P, Ozcan P, Terry KL. *Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management*. Curr Obstet Gynecol Rep. 2017;6(1):34–41.
2. Lukas I, Kohl-Schwartz A, Geraedts K, Rauchfuss M, Wölfler MM, Häberlin F, et al. *Satisfaction with medical support in women with endometriosis*. PLoS One. 2018;13(11):1–16.
3. Fung JN, Girling JE, Lukowski SW, Sapkota Y, Wallace L, Holdsworth-Carson SJ, et al. *The genetic regulation of transcription in human endometrial tissue*. Hum Reprod. 2017;32(4):893–904.
4. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. *Endometriosis: pathogenesis and treatment*. Nat Rev Endocrinol. 2014;10(5):261–75.
5. Scutiero G, Iannone P, Bernardi G, Bonaccorsi G, Spadaro S, Volta CA, et al. *Oxidative Stress and Endometriosis: A Systematic Review of the Literature*. Oxid Med Cell Longev. 2017;2017:1–7.
6. Konrad L, Dietze R, Kudipudi P, Horne F, Meinhold-Heerlein I. *Endometriosis in MRKH Cases as a Proof for the Coelomic Metaplasia Hypothesis?* Reproduction. 2019;pii:REP-19-0106.
7. Parazzini F, Esposito G, Tozzi L, Noli S, Bianchi S. *Epidemiology of endometriosis and its comorbidities*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017;209:3–7.
8. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Gomel V, Martin DC. *Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory*. Fertil Steril. 2019;111(2):327–40.
9. Casanova R, Chuang A, Goepfert AR, Hueppchen NA, Weiss PM. *Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology*. 8th ed. China: Wolters Kluwer Health; 2019. 674–700 p.
10. Lin Y-H, Chen Y-H, Chang H-Y, Au H-K, Tzeng C-R, Huang Y-H. *Chronic Niche Inflammation in Endometriosis-Associated Infertility: Current Understanding and Future Therapeutic Strategies*. Int J Mol Sci. 2018;19(2835):1–33.
11. Tosti C, Pinzauti S, Santulli P, Chapron C, Petraglia F. *Pathogenetic Mechanisms of Deep Infiltrating Endometriosis*. Reprod Sci. 2015;22(9):1053–9.
12. Donnez J, Donnez O, Orellana R, Binda MM, Dolmans MM. *Endometriosis and infertility*. Panminerva Med. 2016;58(2):143–50.
13. Foti PV, Farina R, Palmucci S, Vizzini IAA, Libertini N, Coronella M, et al. *Endometriosis: clinical features, MR imaging findings and pathologic correlation*. Insights Imaging. 2018;9(2):149–72.
14. Juhasz-Boss I, Laschke M, Muller F, Rosenbaum P, Baum S, Solomayer E. *Endometriosis: Survey of current diagnostic and therapeutic options and latest research work*. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2014;74(8):733–42.
15. Subramanian A, Agarwal N. *Endometriosis - Morphology, clinical presentations and molecular pathology*. J Lab Physicians. 2010;2(1):1–10.
16. Oliveira MAP, Raymundo TS, Soares LC, Pereira TRD, Demôro AVE. *How to Use CA-125 More Effectively in the Diagnosis of Deep Endometriosis*. Biomed Res Int. 2017;2017:1–6.
17. Dragoman M V., Gaffield ME. *The safety of subcutaneously administered depot medroxyprogesterone acetate (104 mg/0.65 mL): A systematic review*. Contraception. 2016;94(3):202–15.
18. Kim H, Hwang H, Lee D-Y, Song J-Y, Park H-T, Lee SR, et al. *Clinical evaluation and management of endometriosis: guideline for Korean*



*patients from Korean Society of
Endometriosis. Obstet Gynecol Sci.*
2018;61(5):553–64.



HUBUNGAN OBESITAS TERHADAP KESEIMBANGAN *POSTURAL*

Dinda Annisa Fitria¹, Khairun Nisa Berawi²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Bandar
Lampung

²Departemen Biokimia, Biomolekuler, dan Fisiologi,
Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Bandar
Lampung

ABSTRAK

Pendahuluan: Obesitas merupakan suatu keadaan dengan akumulasi lemak yang tidak normal atau berlebihan di jaringan adiposa sehingga dapat mengganggu kesehatan dan menjadi salah satu penyakit yang sukar diatasi. Prevalensi obesitas mencapai hampir 3 kali lipat dalam kurun waktu lebih dari 40 tahun (pada tahun 1975–2016). Sementara di Indonesia, prevalensi obesitas mencapai 15,4% pada tahun 2013. Tulisan ini bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat hubungan obesitas terhadap keseimbangan postural.

Metode penelitian: Metode penelitian yang digunakan adalah dengan meninjau artikel dengan kata kunci obesitas dan keseimbangan *postural*.

Pembahasan: Obesitas merupakan suatu kelainan kompleks pengaturan nafsu makan dan metabolisme energi yang dikendalikan beberapa faktor biologik spesifik. Keseimbangan didefinisikan sebagai suatu kemampuan untuk mengontrol pusat gravitasi agar tetap berada di atas landasan penopang. Obesitas memengaruhi keseimbangan dari segi anatomi, yakni perubahan postur yang terjadi adalah menurunnya lingkup gerak sendi (LGS), berkurangnya elastisitas pada ligamen dan otot, serta berubahnya *center of gravity* (CoG). Individu yang obesitas memiliki tingkat kestabilan yang kurang daripada individu yang memiliki berat badan normal sehingga mengurangi kinerja gerakan ekstremitas atas.

Kesimpulan: Data menunjukkan bahwa terdapat hubungan obesitas terhadap keseimbangan postural dimana pada individu yang obesitas memiliki kontrol postural yang tidak baik daripada individu dengan berat badan normal. Namun, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui jenis obesitas yang lebih memiliki hubungan erat dengan keseimbangan *postural*.

Kata kunci : *Keseimbangan Postural, Obesitas*

ABSTRACT

Introduction: Obesity defined condition of an abnormal or excessive lipid accumulation that offend health dan it been the one of hard-resolved disease. Obesity prevalence attained threefold around more than 40 years (In 1975–2016). While in Indonesia, obese prevalence attained 15,4% in 2013. This paper aims to find out if there is related obesity toward postural balance.

Research method: Research metode used is literature review by keyword obesity and postural balance.



Discussion: Obesity is a complex disorder regulating appetite and energy metabolism which is controlled by a number of specific biological factors. Balance is defined as an ability to control the center of gravity to stay on the support base. Obesity affected stability by anatomy aspect, there are changed in postur that occur is decrease in the scope of motion of the joint, decrease elasticity in ligament and muscle, and changing center of gravity. Obese individuals have lack of stability than normal-weight individuals that reduce movement performance of upper extremity.

Conclusion: Data shown that there is a related obesity toward postural balance where obesity individuals have poor postural control than normal-weight individuals. However, further research is needed to find out type of obesity that have closer related toward postural balance.

Keyword: Obesity, Postural Balance

1. PENDAHULUAN

Pada era globalisasi ini, tidak bisa dipungkiri bahwa perkembangan dan kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi memiliki pengaruh yang positif dan negative kepada berbagai bidang. Salah satu dampak negatifnya adalah banyaknya aktifitas manusia yang digantikan oleh mesin yang berakibat pada menurunnya mobilitas gerak manusia. Kompleksnya tingkat kepentingan dan kebutuhan manusia memaksa setiap orang bekerja tanpa henti sehingga kurang memperhatikan waktu istirahat, pola makan, asupan makanan, dan aktifitas fisik. Bahkan orangtua kebanyakan hanya berpiki bahwa apabila anaknya lahap makan dan terpenuhi gizinya sehingga terlihat gemuk yang berarti bahwa tubuhnya sehat dan kuat. Padahal sesungguhnya kegemukan bahkan obesitas kurang baik bagi kesehatan, baik orang dewasa maupun anak-anak¹.

Obesitas dapat didefinisikan sebagai suatu kelainan kompleks pengaturan nafsu makan dan metabolisme energi yang dikendalikan oleh beberapa faktor biologik spesifik misalnya hormon. Secara fisiologis, obesitas didefinisikan suatu keadaan dengan akumulasi lemak yang tidak normal atau berlebihan di jaringan adiposa sehingga dapat mengganggu kesehatan². Kegemukan dan obesitas

terjadi karena asupan energi lebih besar daripada energi yang dikeluarkan. Asupan energi tinggi disebabkan oleh konsumsi makanan sumber energi dan lemak tinggi, sedangkan pengeluaran energi yang rendah disebabkan karena kurangnya aktivitas fisik dan *sedentary life style*³.

Kejadian obesitas sudah dikenal di dunia kedokteran sejak zaman batu (era paleolitikum, 23.000–25.000 tahun yang lalu) melalui sebuah penemuan artefak di daerah antar Rusia dan Perancis (sekitar laut hitam). Ketika kedokteran tradisional berkembang pada semua kultur di dunia, ditemukan pula bukti obesitas. Kedokteran Mesopotamia, Mesir, India, Cina-Tibet, Meso-Amerika, Greco-Roman, dan Arab semua memiliki cara-cara mengatasi obesitas. Pada masa kedokteran ilmiah (1500 M hingga sekarang) obesitas dipelajari dengan menggunakan ilmu anatomi, fisiologi, histologi, kimia dan biokimia, genetika dan biologi molekular, farmakologi, ilmu syaraf, kedokteran klinik. Sebelum era ilmiah dilaporkan adanya orang-orang dengan obesitas dengan berat badan berkisar antara 280 hingga 485 kilogram².

Obesitas merupakan salah satu permasalahan sukar diatasi. Pada tahun 2016, penderita kegemukan mencapai lebih dari 1,9 miliar penduduk dewasa lebih dari 18 tahun dan lebih dari 650 juta diantaranya adalah obesitas. Prevalensi ini mencapai hampir 3 kali lipat



dibandingkan kejadian obesitas pada tahun 1975. Kegemukan dan obesitas lebih mematikan daripada *underweight*. Secara umum, penduduk lebih banyak mengalami obesitas daripada *underweight*, ini terjadi di semua regio kecuali sub-sahara Afrika dan Asia⁴. Menurut Riskesdas tahun 2013, penduduk dewasa yang mengalami obesitas di Indonesia mencapai 15,4% dengan penyebaran kejadian paling banyak di Sulawesi Utara dan paling sedikit di Kalimantan Barat. Kejadian obesitas terus meningkat hingga lebih dari 40% dalam kurung waktu enam tahun⁵.

Menurut Salzman (2010) gangguan metabolisme tubuh seperti obesitas memengaruhi gaya berjalan dan keseimbangan. Keseimbangan merupakan proses kompleks yang melibatkan penerimaan dan integrasi input sensorik serta perencanaan dan pelaksanaan gerakan untuk mencapai tujuan yang membutuhkan postur tegap yakni suatu kemampuan untuk mengontrol pusat gravitasi tetap berada di atas landasan penopang. Keseimbangan *postural* berkaitan erat dengan adanya derajat stabilitas yang tergantung pada empat faktor yaitu, tinggi pusat gravitasi di atas landasan penopang, lokasi garis gravitasi pada landasan penopang, dan berat badan⁶.

Obesitas memengaruhi keseimbangan dari segi anatomi, yakni perubahan postur yang terjadi adalah menurunnya lingkup gerak sendi (LGS), berkurangnya elastisitas pada ligamen dan otot, serta berubahnya *center of gravity* (CoG). Obesitas juga merupakan faktor prediksi dan pencegahan yang penting, tetapi menerima perhatian yang kurang. Selain itu, individu yang obesitas memiliki tingkat kestabilan yang kurang daripada individu yang memiliki berat badan normal sehingga mengurangi kinerja gerakan ekstremitas atas. Apabila tidak menurunkan berat badannya maka akan berdampak pada efek negatif akibat kelebihan massa dalam kontrol keseimbangan⁷. Diperkirakan sekitar 40%

populasi di Amerika Serikat mengalami beberapa bentuk *dizziness* atau gangguan keseimbangan selama hidupnya⁸.

Berkaitan dengan tingginya angka kejadian obesitas di Dunia maupun di Indonesia maka akan berdampak pada masalah kesehatan lain yang diakibatkan oleh obesitas. Pada penelitian ini, peneliti bermaksud untuk mendukung berbagai penelitian yang sudah ada sebelumnya. Diharapkan dari penelitian ini, perhatian pembaca menjadi lebih tinggi terhadap obesitas sehingga memiliki kemauan untuk mengeradikasi kejadian obesitas yang tidak kunjung selesai ini.

2. PEMBAHASAN

Obesitas

Obesitas merupakan suatu kelainan kompleks pengaturan nafsu makan dan metabolisme energi yang dikendalikan beberapa faktor biologik spesifik. Secara fisiologi, obesitas didefinisikan sebagai keadaan dimana terjadinya akumulasi lemak yang berlebih di jaringan adiposa. Umumnya lemak ditimbun dalam jaringan subkutan, organ tubuh, dan kadang-kadang perluasan ke dalam jaringan organnya sehingga dapat mengganggu kesehatan².

Pada orang dewasa, obesitas biasanya diukur dengan menggunakan index massa tubuh (IMT), yakni berat badan dalam kilogram dibagi kuadrat tinggi badan dalam meter (kg/m^2). Jika hasil IMT lebih dari/sama dengan 25 kg/m^2 , dapat dikatakan obesitas. Namun pada anak-anak, diagnosis obesitas dapat menggunakan pengukuran berat badan dalam kilogram dibagi tinggi badan dalam sentimeter (kg/cm). Jika hasilnya lebih dari tiga standar deviasi di atas rata-rata standar pertumbuhan anak menurut WHO maka anak tersebut dapat didiagnosis obesitas⁴.

Prevalensi obesitas di Indonesia mencapai 15,4% pada tahun 2013 dengan prevalensi obesitas terendah di provinsi Nusa Tenggara Timur (6,2%) dan tertinggi



Sulawesi Utara (24,0%). Enam belas provinsi di atas prevalensi nasional, yaitu Jawa Barat, Bali, Papua, DI Yogyakarta, Aceh, Sulawesi Tengah, Jawa Timur, Bangka Belitung, Sumatera Utara, Papua Barat, Kepulauan Riau, Maluku Utara, Kalimantan Timur, DKI Jakarta, Gorontalo, dan Sulawesi Utara. Tujuh belas provinsi di bawah prevalensi nasional, yaitu Maluku, Kalimantan Selatan, Riau, Banten, Sulawesi Selatan, Sumatera Barat, Bengkulu, Jawa Tengah, Sulawesi Tenggara, Kalimantan Tengah, Jambi, Sumatera Selatan, Kalimantan Barat, Nusa Tenggara Barat, Sulawesi Barat, Lampung, dan Nusa Tenggara Timur⁵.

Obesitas dapat terjadi akibat beberapa faktor risiko. Adapun faktor risiko yang berhubungan dengan terjadi obesitas adalah konsumsi makanan, aktivitas fisik, genetik, jenis kelamin, usia, tingkat social dan ekonomi, dan psikologi

1. Konsumsi Makanan

Drapeau dkk (2004) menyatakan bahwa peningkatan konsumsi sayuran dan buah dapat menurunkan konsumsi lemak seseorang. Kontribusi makanan manis dan berlemak terhadap obesitas memperlihatkan bahwa mekanisme fisiologi menjelaskan konsumsi lemak berperan dalam peningkatan lemak tubuh adalah karena densitas energi yang tinggi, efek rasa lezat makanan berlemak, tingginya efisiensi metabolik, lemahnya kekuatan rasa kenyang, lemahnya regulasi fisiologi asupan lemak terhadap asupan karbohidrat⁸.

2. Aktivitas Fisik

Prevalensi obesitas lebih tinggi pada populasi yang tidak melakukan aktivitas fisik berat⁹. Aktivitas fisik dapat menurunkan kejadian obesitas sentral melalui penggunaan lemak dari daerah perut, sebagai hasil redistribusi jaringan adiposa¹⁰.

3. Genetik

Berat badan seseorang 40–70% ditentukan secara genetik². Obesitas jelas menurun dalam keluarga. Namun peran

genetik yang pasti untuk menimbulkan obesitas masih sulit ditentukan, karena anggota keluarga umumnya memiliki kebiasaan makan dan pola aktivitas fisik yang sama. Akan tetapi, bukti terkini menunjukkan bahwa 20–25% kasus obesitas dapat disebabkan faktor genetik. Gen dapat berperan dalam obesitas dengan menyebabkan kelainan satu atau lebih jenas yang mengatur pusat makan dan pengeluaran energi serta penyimpanan lemak. Penyebab monogenik (gen tunggal) dari obesitas adalah mutasi MCR-4, yaitu penyebab monogenik tersering untuk obesitas yang ditemukan sejauh ini, defisiensi leptin kongenital, yang diakibatkan mutasi gen, yang sangat jarang dijumpai dan mutasi reseptor leptin, yang juga jarang ditemui. Semua bentuk penyebab monogenik tersebut hanya terjadi pada sejumlah kecil persentase dari seluruh kasus obesitas. Banyak variasi gen sepertinya berinteraksi dengan faktor lingkungan untuk memengaruhi jumlah dan distribusi lemak¹¹.

4. Jenis kelamin

Sebuah penelitian menunjukkan bahwa hubungan nyata antara kejadian obesitas dan jenis kelamin, yakni lebih banyak pada perempuan. Hal ini diduga karena cadangan lemak tubuh lebih banyak terdapat pada perempuan. Erem dkk (2004) menyatakan bahwa terdapatnya hubungan antara jenis kelamin dan kejadian obesitas sentral diduga karena perbedaan genetik, faktor diet, kurangnya aktivitas fisik berat antara laki-laki dan perempuan. Selain itu, pada perempuan menopause terjadi penurunan massa otot dan perubahan status hormon¹².

5. Usia

Pada penelitian sebelumnya telah dilaporkan bahwa obesitas meningkat pada usia 31–33 tahun. Prevalensi obesitas terjadi pada wanita dengan usia 55–64 tahun (28,0% untuk obesitas general, 73,4% untuk obesitas sentral) dan pada laki-laki



dengan usia 45–54 tahun (34,7% untuk obesitas sentral)¹³.

6. Tingkat Sosial dan Ekonomi
Berdasarkan penelitian oleh Octari(2014), menyatakan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara kejadian obesitas pada anak dan tingkat pendapatan orang tua⁹.
7. Psikologi
Lee dkk (2005) menyatakan bahwa stres atau depresi berhubungan pada peningkatan lingkaran perut. Terdapatnya hubungan antara kondisi mental emosional terganggu dan kejadian obesitas sentral diduga karena seseorang yang mengalami gangguan mental emosional cenderung mengonsumsi makanan dalam jumlah berlebihan. Perubahan hormon pada seseorang yang mengalami depresi atau stres diduga juga dapat menyebabkan peningkatan penumpukan lemak tubuh¹².

Obesitas terjadi akibat ketidakseimbangan masukan dan keluaran kalori dari tubuh serta penurunan aktivitas fisik (*sedentary life style*) yang menyebabkan penumpukan lemak di sejumlah bagian tubuh. Penelitian yang dilakukan menemukan bahwa pengontrolan nafsu makan dan tingkat kekenyangan seseorang diatur oleh mekanisme *neural* dan *humoral* (*neurohumoral*) yang dipengaruhi oleh genetik, nutrisi, lingkungan, dan sinyal psikologis. Pengaturan keseimbangan energi diperankan oleh hipotalamus melalui 3 proses fisiologis, yaitu pengendalian rasa lapar dan kenyang, mempengaruhi laju pengeluaran energi dan regulasi sekresi hormon. Proses dalam pengaturan penyimpanan energi ini terjadi melalui sinyal-sinyal eferen (yang berpusat di hipotalamus) setelah mendapatkan sinyal aferen dari perifer (jaringan adiposa, usus dan jaringan otot). Sinyal-sinyal tersebut bersifat anabolik (meningkatkan rasa lapar serta menurunkan pengeluaran energi) dan dapat pula bersifat katabolik (anoreksia,

meningkatkan pengeluaran energi) dan dibagi menjadi 2 kategori, yaitu sinyal pendek dan sinyal panjang. Sinyal pendek mempengaruhi porsi makan dan waktu makan, serta berhubungan dengan faktor *distensi* lambung dan peptida gastrointestinal, yang diperankan oleh *cholecystokinin* (CCK) sebagai stimulator dalam peningkatan rasa lapar. Sinyal panjang diperankan oleh *fat-derived* hormon leptin dan insulin yang mengatur penyimpanan dan keseimbangan energi¹⁴.

Apabila asupan energi melebihi dari yang dibutuhkan, maka jaringan adiposa meningkat disertai dengan peningkatan kadar leptin dalam peredaran darah. Kemudian, leptin merangsang *anorexigenic center* di hipotalamus agar menurunkan produksi *neuro peptide y* (NPY) sehingga terjadi penurunan nafsu makan. Demikian pula sebaliknya bila kebutuhan energi lebih besar dari asupan energi, maka jaringan adiposa berkurang dan terjadi rangsangan pada *orexigenic center* di hipotalamus yang menyebabkan peningkatan nafsu makan. Pada sebagian besar penderita obesitas terjadi resistensi leptin, sehingga tingginya kadar leptin tidak menyebabkan penurunan nafsu makan¹⁵.

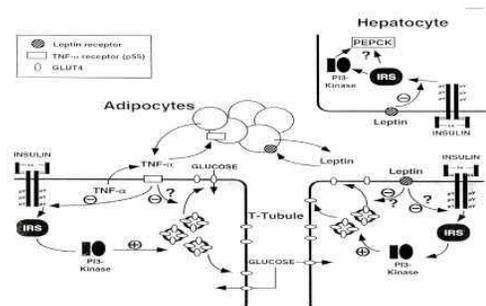
Pada penderita obesitas dapat ditemukan keadaan lain seperti diabetes mellitus tipe-2 (DM tipe-2). Mekanisme terjadinya DM tipe-2 sangat erat kaitannya dengan keadaan resistensi insulin. Resistensi insulin adalah turunnya kemampuan insulin untuk merangsang penggunaan glukosa tubuh atau turunnya respon sel target/organ (otot, otot jantung, jaringan lemak dan hati) terhadap konsentrasi insulin fisiologis¹⁶.

Pada keadaan normal, insulin merangsang transport glukosa dengan mekanisme sebagai berikut. Pada tahap awal, insulin berikatan dengan subunit α reseptor tirosin kinase. Saat berikatan ini, insulin mengaktifasi subunit β tirosin kinase. Tirosin kinase yang telah teraktivasi memfosforilasi protein *insulin receptor substrates* (IRS) pada tirosin dan

kemudian akan berikatan dengan subunit p85 dari *Phosphatidil Inositol* (PI) 3-kinase. Ikatan protein IRS dengan p85 merangsang aktivitas katalitik p110 dari PI 3-kinase. Insulin mendistribusikan PI 3-kinase yang telah teraktivasi ke *glucose transporters* (GLUT4) intrasel yang mengandung vesikel. PI 3-kinase ini diduga berperan dalam fusi vesikel dengan permukaan sel, sehingga terjadi *up-take* glukosa dari permukaan sel ke intrasel. PI 3-kinase ini juga berperan dalam merangsang fosforilasi *endothelial Nitric Oxide Synthase* (eNOS) untuk membentuk nitrit oksida (NO)¹⁶.

Pada obesitas, terjadi kelainan jumlah dan fungsi reseptor insulin. Terjadinya resistensi insulin tidak terlepas dari peran *tumor necrotic factor α* (TNF-α). Banyaknya jumlah sel lemak menyebabkan sekresi TNF-α dan leptin pada sirkulasi lokal meningkat. TNF-α mengganggu kerja insulin dengan menghambat pemberian sinyal untuk reseptor insulin atau mengganggu aktivitas reseptor tirosin kinase sehingga IRS tidak terfosforilasi. Fosforilasi IRS yang berkurang menyebabkan IRS tidak akan dapat bereaksi dengan PI 3-kinase. Aktivasi PI 3-kinase yang menurun menyebabkan vesikel pada *glucose transporter type 4* (GLUT4) tidak dapat berfusi dengan permukaan sel dan pembentukan NO berkurang. Fusi vesikel dengan permukaan sel tidak terjadi sehingga glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel¹⁶.

Selain TNF-α, leptin yang dikeluarkan oleh sel lemak visceral dapat menghambat kerja insulin di hati dengan mengganggu pemberian sinyal untuk reseptor insulin. Hal ini dapat menurunkan *down-regulation* enzim *phosphoenolpyruvate carboxykinase* yang diperlukan pada glukoneogenesis, sehingga terjadi peningkatan glukoneogenesis di hati¹⁶.



Gambar 1. Mekanisme resistensi insulin pada obesitas¹⁶

Selain kadar glukosa dan insulin, obesitas juga berhubungan dengan kadar lipid, yaitu trigliserida (TG) yang tinggi, kolesterol tinggi dan kolesterol *high-density lipoprotein* (HDL) rendah, dan kembali normal setelah adanya penurunan berat badan. Setiap penurunan satu kg berat badan, kolesterol *low-density lipoprotein*(LDL) diperkirakan menurun sebesar satu persen¹⁷.

Obesitas berhubungan dengan akumulasi ektopik lipid dalam otot, hati, dan sel-sel β-pankreas, menyebabkan resistensi insulin di otot dan hati serta gangguan fungsi sel β. Asam lemak bebas (*free fatty acid*/FFA) bersaing dengan glukosa untuk oksidasi, maka peningkatan oksidasi lipid memperburuk resistensi insulin pada obesitas (Savage *et al.*, 2005). Resistensi insulin dan peradangan tingkat rendah yang mengelompok dengan berat badan yang berlebihan juga telah terbukti memengaruhi kolesterol HDL dan/atau TG¹⁸.

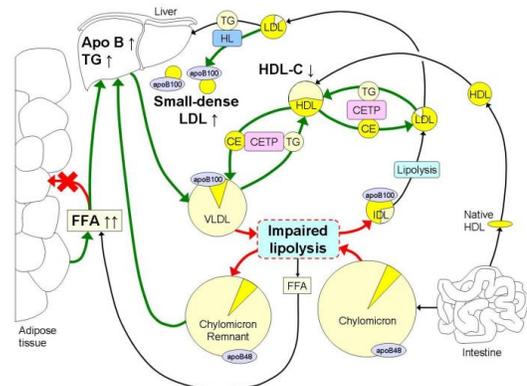
Beberapa studi menunjukkan hubungan obesitas dengan profil lipid. Lamon Fava *et al.* (2005) yang melakukan penelitian pada perempuan premenopause menyatakan bahwa IMT dan rasio lingkaran pinggang pinggul (RLPP) berkorelasi positif dengan lipid plasma dan lipoprotein (TG dan kolesterol LDL), sedangkan HDL berkorelasi negatif dengan IMT. Penelitian Darmawan dan Irfanuddin (2007) pada 112 karyawan perusahaan di Palembang juga menunjukkan adanya hubungan antara

obesitas dan profil lipid di antara jenis kelamin. Pada pengamatan sepuluh tahun di Framingham Heart Study mengungkapkan bahwa peningkatan IMT dalam populasi diiringi oleh kenaikan kolesterol HDL dan penurunan TG¹⁹. Gong *et al.* (2013) menemukan perbedaan dalam tingkat TG, kolesterol HDL dan kolesterol LDL antara individu-individu yang kelebihan berat badan dan obesitas²⁰. Demikian juga pada penelitian Kaess *et al.* (2014) menunjukkan bahwa lingkaran perut dan IMT terkait dengan perubahan metabolisme lipid pada laki-laki dan perempuan²¹.

Klop *et al.* (2013) menyatakan bahwa ciri dari dislipidemia dalam obesitas adalah terjadinya hipertriglisieridemia karena peningkatan FFA ke hati, yang menyebabkan akumulasi TG dalam hati. Hal ini menyebabkan peningkatan sintesis hepatic *very low density lipoprotein* (VLDL) dalam jumlah besar, yang menghambat lipolisis dari kilomikron karena persaingan terutama pada tingkat *lipoprotein lipase* (LPL) dengan peningkatan sisa TG yang diangkut ke hati. Lipolisis dihambat oleh obesitas dengan tingkat ekspresi mRNA berkurang dari LPL di jaringan adiposa dan menurunnya aktivitas LPL di otot rangka. Selanjutnya hipertriglisieridemia menginduksi peningkatan pertukaran ester kolesterol dan TG antara VLDL, HDL, dan LDL oleh *cholesterol ester transfer protein* (CETP). Hal ini menyebabkan penurunan konsentrasi KHDL dan penurunan TG di LDL. Selain itu, lipase hepatic mengambil TG dan fosfolipid dari LDL untuk pembentukan akhir dari TG²².

Obesitas dapat diklasifikasikan menjadi beberapa klasifikasi berdasarkan IMT dan menurut distribusi lemak. Berdasarkan IMT, obesitas diklasifikasikan menjadi obesitas tingkat I dan obesitas tingkat II. IMT merupakan indikator yang paling sering digunakan dan praktis untuk mengukur tingkat populasi berat badan lebih dan obesitas

pada orang dewasa. Untuk pengukurannya sendiri digunakan indeks Quetelet, yaitu berat badan dalam kilogram dibagi tinggi dalam meter kuadrat (kg/m²). Hubungan antara lemak tubuh dan IMT ditentukan oleh bentuk tubuh dan proporsi tubuh, sehingga dengan demikian IMT belum tentu memberikan kegemukan yang sama bagi semua populasi⁶. Tabel dibawah ini merupakan klasifikasi berat badan berlebih dan obesitas pada orang dewasa berdasarkan IMT untuk populasi dewasa di Asia:



Gambar 2. Dislipidemia dalam Obesitas²²

Tabel 1. Klasifikasi Berat Badan Lebih dan Obesitas Berdasarkan IMT untuk Populasi Dewasa di Asia²³

Klasifikasi	IMT (kg/m ²)
Berat badan kurang	< 18,5
Kisaran normal	18,5–22,9
Berat badan lebih	≥ 23,0
Beresiko	≥ 23,0–24,9
Obesitas tingkat I	25,0–29,9
Obesitas tingkat II	≥ 30,0

Sementara berdasarkan distribusi lemak, obesitas terbagi menjadi obesitas sentral dan obesitas general. Obesitas sentral dapat diartikan sebagai suatu kondisi kronis yang ditandai oleh kelebihan lemak tubuh disertai penumpukan lemak visceral di perut¹⁵. Untuk penduduk asia, obesitas sentral ditentukan berdasarkan batas lingkaran

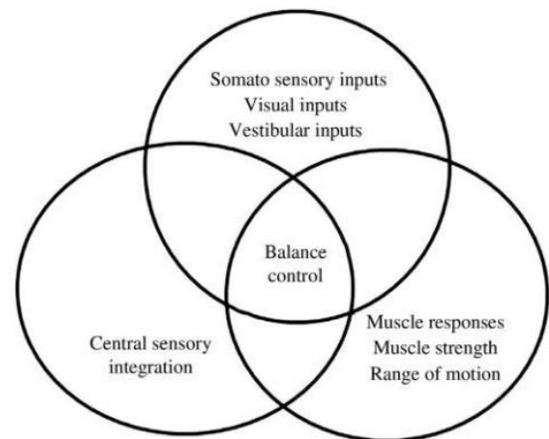
pinggang yang lebih besar dari 90 cm untuk laki-laki dan 80 cm untuk perempuan. Pengukuran antropometri lingkaran pinggang dilakukan dengan mengukur keliling perut melalui pertengahan *crista illiaca* dengan tulang iga terbawah secara horizontal²³.

Obesitas general merupakan penumpukan akumulasi lemak yang berlebih di dalam tubuh yang akan menyebabkan peningkatan berat badan²⁵.

Keseimbangan

Keseimbangan merupakan proses kompleks yang melibatkan penerimaan dan integrasi input sensorik serta perencanaan dan pelaksanaan gerakan untuk mencapai tujuan yang membutuhkan postur tegak. Keseimbangan juga dapat didefinisikan sebagai suatu kemampuan untuk mengontrol pusat gravitasi agar tetap berada di atas landasan penopang⁶.

Tubuh memerlukan integrasi sistem visual, vestibular, *proprioceptive* yang memberi informasi ke sistem saraf pusat untuk mempertahankan keseimbangan *postural*. Sistem-sistem ini berperan sebagai pemroses, kemudian sistem *neuromuscular* sebagai efektor yang mengadaptasi secara cepat perubahan posisi dan postur²⁶. Fungsi keseimbangan atau kontrol *postural* yang normal bergantung pada empat sistem yang berbeda dan tidak saling tergantung. Sistem ini dibentuk oleh input vestibular, input *proprioceptive* atau somatosensorik, input visual, dan yang diintegrasikan oleh pusat sensorik¹¹. Hubungan antarfaktor yang memengaruhi kontrol keseimbangan dapat dilihat pada gambar berikut²⁷.



Gambar 3. Interaksi Berbagai Komponen yang Berperan dalam Kontrol Keseimbangan²⁷

Mekanisme fisiologi terjadinya keseimbangan dimulai ketika reseptor visual memberikan masukan tentang orientasi mata dan posisi kepala dalam hubungan dengan tubuh dan lingkungan sekitar. Organ vestibular memberikan informasi ke sistem saraf pusat tentang posisi dan gerakan dari kepala serta pandangan mata melalui reseptor makula dan krista ampularis yang ada di telinga dalam. Reseptor di sendi, otot, tendon, ligamentum dan kulit menerima rangsang *proprioceptive* tentang posisi badan terhadap kondisi tubuh di sekitarnya dan posisi antara segmen-segmen tubuh²⁷.

Seluruh rangsangan atau input sensoris yang diterima disalurkan ke nukleus vestibularis yang ada di batang otak, kemudian terjadi pemrosesan untuk koordinasi di *cerebellum*, dari serebelum informasi disalurkan kembali ke nukleus *vestibularis*. Terjadilah *output* atau keluaran ke neuron motorik otot ekstremitas dan badan berupa pemeliharaan keseimbangan dan postur yang diinginkan, keluaran ke neuron motorik mata eksternal berupa kontrol gerakan mata, dan keluaran ke sistem saraf pusat berupa persepsi gerakan dan orientasi. Mekanisme tersebut jika berlangsung dengan optimal akan menghasilkan keseimbangan statis yang

normal¹¹. *Proprioceptive* dihasilkan melalui respon secara simultan melalui sistem visual, vestibular, dan sensorimotor, yang masing-masing memainkan peran penting dalam menjaga stabilitas postural. Fungsi dari sistem sensorimotor merupakan hal yang paling diperhatikan dalam meningkatkan *proprioceptive*. Meliputi integrasi sensorik, motorik, dan komponen pengolahan yang terlibat dalam mempertahankan homeostasis bersama selama tubuh bergerak, sistem sensorimotor mencakup informasi yang diterima melalui reseptor saraf yang terletak di ligamen, kapsul sendi, tulang rawan, dan geometri tulang yang terlibat dalam struktur setiap sendi²⁹. Hal yang bertanggung jawab untuk *proprioceptive* umumnya terletak di sendi, tendon, ligamen, dan kapsul sendi. Sementara tekanan reseptor sensitif terletak di fascia dan kulit²⁸.

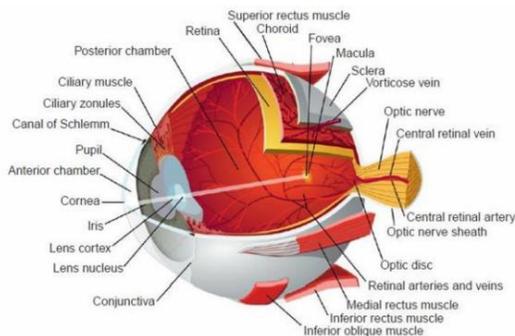
Sistem vestibular berperan penting dalam keseimbangan, gerakan kepala dan gerak bola mata. Sistem ini meliputi organ-organ di dalam telinga bagian dalam. Sistem vestibular berhubungan dengan sistem visual untuk merasakan arah dan kecepatan gerakan kepala. Pada telinga bagian dalam terdapat cairan yang disebut *endolymph*. Cairan tersebut mengalir melalui tiga kanal telinga bagian dalam sebagai reseptor saat kepala bergerak miring dan bergeser. Melalui refleks *vestibuloocular*, mereka mengontrol gerak mata, terutama ketika melihat obyek yang bergerak. kemudian pesan diteruskan melalui saraf kranialis VIII ke nukleus vestibular yang berlokasi di batang otak (*brain stem*)³⁰. Nukleus vestibular menerima masukan (*input*) dari reseptor *labyrinth*, formasi (gabungan retikuler), dan *cerebellum*. Hasil dari nukleus vestibular menuju ke motor neuron melalui medula spinalis, terutama ke motor neuron yang menginervasi otot-otot proksimal, otot pada leher dan otot-otot punggung (otot-otot *postural*). Sistem vestibular bereaksi sangat cepat sehingga membantu mempertahankan keseimbangan *postural*

dengan mengontrol otot-otot *postura*³⁰.

Sistem visual yaitu mata memiliki tugas penting yaitu memberi informasi kepada otak tentang posisi tubuh terhadap lingkungan berdasarkan sudut dan jarak dengan obyek sekitarnya. Dengan input visual maka tubuh dapat beradaptasi terhadap perubahan yang terjadi di lingkungan sehingga sistem visual langsung memberikan informasi ke otak. Kemudian otak memerikan informasi agar sistem muskuloskeletal (otot dan tulang) agar dapat bekerja secara sinergis untuk mempertahankan keseimbangan *postural*. Pada gambar dibawah ini kita dapat melihat sistem visualisasi pada tubuh manusia³¹.

Sistem somatosensori (*tactile and proprioceptive*) mempunyai beberapa neuron yang panjang dan saling berhubungan satu sama lainnya. Sistem somatosensori adalah sistem sensorik yang beragam yang terdiri dari reseptor dan pusat pengolahan untuk menghasilkan modalitas sensorik seperti sentuhan, temperatur, *proprioceptive* (posisi tubuh), dan *nociceptive* (nyeri). Reseptor sensorik menutupi kulit dan epitel, otot rangka, tulang dan sendi, organ, dan sistem kardiovaskular. Informasi proprioepsi disalurkan ke otak melalui kolumna dorsalis medula spinalis. Sebagian besar masukan (*input*) *proprioceptive* menuju serebelum, tetapi ada pula yang menuju ke *cortex cerebri* melalui *lemniscus medialis* dan thalamus. Kesadaran akan posisi berbagai bagian tubuh dalam ruang sebagian bergantung pada impuls yang datang dari alat indra dalam dan sekitar sendi. Alat indra tersebut adalah ujung-ujung saraf yang beradaptasi lambat di sinovia dan ligamentum. Impuls dari alat indra ini dari reseptor raba di kulit dan jaringan lain, serta otot di proses di korteks menjadi kesadaran akan posisi tubuh dalam ruang³².





Gambar 4. Sistem Visual³⁰

Keseimbangan Postural

Pada saat berdiri, otot pada leher, trunkus, panggul, ekstensor lutut, dan plantar fleksor menjaga agar tubuh tetap tegak. Bersamaan dengan hal tersebut terjadi gerakan postural sebagai usaha dari otot di atas untuk mempertahankan stabilitas *postural*. Otot-otot tersebut disebut otot *postural* yang secara terus-menerus menjaga agar pusat massa tubuh berada di dalam landasan penunjang. Pusat massa tubuh didefinisikan sebagai titik jumlah gaya yang bekerja padanya sama dengan nol sehingga tubuh berada dalam keseimbangan. Bila seseorang dalam keadaan berdiri, secara berkesinambungan terjadi kontrol keseimbangan postural, yaitu usaha untuk mempertahankan postur tegak pada saat keseimbangan terganggu²⁶. Terdapat beberapa faktor yang memengaruhi keseimbangan pada tubuh manusia yaitu pusat gravitasi, garis gravitasi, bidang tumpu, dan kekuatan otot.

Pusat gravitasi (*center of gravity/CoG*) merupakan titik gravitasi yang terdapat pada semua benda baik benda hidup maupun mati, titik pusat gravitasi terdapat pada titik tengah benda tersebut, fungsi CoG adalah untuk mendistribusikan massa benda secara merata. Beban tubuh manusia selalu ditopang oleh titik ini maka tubuh dalam keadaan seimbang. Namun, jika terjadi perubahan postur tubuh maka titik pusat gravitasi pun berubah maka akan menyebabkan gangguan keseimbangan

berpindah secara otomatis sesuai dengan arah atau perubahan berat. Jika CoG terletak di dalam dan tepat di tengah maka tubuh akan seimbang. Namun, jika CoG berada diluar tubuh maka akan terjadi keadaan *unstable*. Pusat gravitasi saat berdiri tegak terdapat pada satu inchi di depan *vertebrae sacrum*³³.

Garis gravitasi (*line of gravity/LoG*) merupakan garis imajiner gravitasi vertikal yang melewati CoG dan menuju pusat gravitasi. Derajat stabilitas tubuh ditentukan oleh hubungan antara garis gravitasi, pusat gravitasi dengan *base of support* (bidang tumpu). Ketika garis gravitasi tepat berada di bidang tumpu yakni dengan permukaan tumpuan, tubuh dalam keadaan seimbang. Stabilitas yang baik terbentuk dari luasnya area bidang tumpu³⁴.

Kekuatan otot (*muscle strength*) adalah kemampuan otot untuk menghasilkan tegangan dan tenaga selama usaha maksimal baik secara dinamis maupun secara statis. Kekuatan otot dihasilkan oleh kontraksi otot yang maksimal. Otot yang kuat merupakan otot yang dapat berkontraksi dan berelaksasi dengan baik. Jika otot kuat maka keseimbangan dan aktivitas sehari-hari dapat berjalan dengan baik seperti berjalan, lari, bekerja ke kantor, dan lain sebagainya³⁵.

Hubungan Obesitas terhadap Keseimbangan Postural

Pada penelitian yang dilakukan oleh Kováčiková (2014) pada 102 wanita berusia 48–65 tahun, obesitas meningkatkan ayunan postural ke arah anterior-posterior³⁵.

Obesitas juga meningkatkan kebutuhan perhatian untuk menjaga stabilitas postural. Hal ini menyebabkan keseimbangan yang terganggu ketika subjek diminta untuk menjaga stabilitas selama gangguan seperti kegiatan *multi-tasking* selama kegiatan kehidupan sehari-hari. Akumulasi lemak pada tubuh berbanding terbalik dengan kemampuan berjalan dan keseimbangan,

menunjukkan bahwa komposisi tubuh adalah masalah besar bagi obesitas dan obesitas yang tidak sehat. Alasannya adalah peningkatan massa membutuhkan peningkatan kekuatan otot secara proporsional untuk mempertahankan kontrol selama ketidakstabilan postural³⁶.

Penderita obesitas merupakan satu kondisi yang menyebabkan gangguan metabolisme yang berakibat pada peningkatan kadar glukosa akibat resistensi insulin dan peningkatan kadar lipid. Peningkatan kadar glukosa dan lipid akan mempengaruhi metabolisme vestibular. Updegraff (1977) melaporkan bahwa vertigo sering disebabkan oleh kelainan metabolisme glukosa. Gejala awal biasanya vertigo sering terkait dengan tinitus atau kepenuhan di telinga. Vertigo juga bisa tidak berotasi, tetapi pasien mungkin mengeluhkan gerakan³⁷.

Spencer (1973) melaporkan bahwa 127 dari 300 pasien (42,3%) dengan penyakit telinga bagian dalam yang diskroning untuk hiperlipidemia ditemukan positif. Pasien-pasien dengan bukti laboratorium hiperlipoproteinemia disajikan berbagai masalah telinga bagian dalam, yang paling sering adalah gejala khas penyakit Meniere dari berbagai perkembangan³⁷.

Ada banyak bukti ilmiah dari aktivitas metabolisme yang intens dalam struktur labirin, terutama di stria. Energi yang digunakan dalam bentuk adenosin trifosfat (ATP) harus selalu dipasok oleh oksigen dan glukosa. Tidak adanya cadangan energi jaringan di labirin dan aktivitas yang sedang berlangsung membuatnya sensitif terhadap variasi pasokan glukosa selama hipoglikemia, atau di hadapan tingkat insulin yang tinggi. Mungkin itu adalah salah satu alasan perubahan subklinis dapat berdampak pada kinerja labirin. Pada diabetes mellitus, perubahan yang diamati adalah mikroangiopati dan neuropati perifer, dengan akibat masalah aliran darah terminal dan pasokan glukosa yang tidak teratur. Beberapa penulis juga

melaporkan perubahan seluler minimal dan gangguan fungsional sistem vestibular sentral sebagai komplikasi diabetes mellitus dini, bahkan tanpa neuropati atau mikroangiopati. Santos dan Bittar (2012) menemukan 12,3% dari subyek kontrol dengan metabolisme karbohidrat abnormal, dan 11,1% dari mereka dengan diabetes mellitus³⁸. Pasokan oksigen juga diperlukan untuk operasi sistem Na/K dan pemeliharaan potensial endoklear. Oleh karena itu variasi viskositas darah dapat mengganggu aliran terminal. Selain efek ini, metabolisme lipid secara langsung terkait dengan insulin dan hubungan antara gangguan lipid dan karbohidrat pada pasien vertigo terkait dengan peningkatan risiko aterosklerosis atau infark miokard. Ada beberapa kasus gangguan pendengaran, tinitus, dan pusing yang terdokumentasi terkait dengan gangguan metabolisme lipid, yang menunjukkan pemulihan ambang pendengaran setelah koreksi hiperkolesterolemia dan hipertrigliseridemia. Gejala-gejala ini dapat menjadi konsekuensi dari iskemia sekunder karena peningkatan viskositas darah, mengurangi aliran terminal³⁸

Tabel 3. Parameter keseimbangan dan signifikansinya, dengan mata terbuka dan mata tertutup³⁵.

Parameter	Normal weight (n = 39)	Overweight (n = 38)	Obese (n = 25)	p value (Cohen' s d)		
				Normal vs. overweight	Normal vs. obese	Overweight vs. obese
Eyes open						
V _{ML} (cm/s)	0.52 ± 0.17	0.47 ± 0.16	0.41 ± 0.16	.322 (0.29)	.003 (0.68)	.046 (0.42)
V _{AP} (cm/s)	0.80 ± 0.20	0.92 ± 0.26	1.01 ± 0.30	.072 (0.50)	.002 (0.87)	.221 (0.35)
V (cm/s)	1.06 ± 0.25	1.14 ± 0.27	1.17 ± 0.33	.199 (0.29)	.088 (0.40)	.722 (0.13)
Eyes closed						
V _{ML} (cm/s)	0.65 ± 0.31	0.67 ± 0.46	0.48 ± 0.17	.765 (0.06)	.001 (0.64)	.015 (0.52)
V _{AP} (cm/s)	0.97 ± 0.24	1.28 ± 0.92	1.29 ± 0.39	.018 (0.46)	<.001 (1.04)	.210 (0.01)
V (cm/s)	1.30 ± 0.39	1.59 ± 1.12	1.47 ± 1.40	.192 (0.35)	.049 (0.45)	.601 (0.12)

DAFTAR PUSTAKA

- Nurchahyo, Fathan. "Kaitan Antara Obesitas dan Aktifitas Fisik". *Medikora* 7:1(2011): 87–96
- Soegondo, Sidartawan. "Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi Ke-5". *Obesitas*. Editor Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Setiohadi B, Syam AF. Jakarta: Interna Publishing, 2014. 1941–3.
- Kemenkes RI. *Pedoman Pencegahan dan Penanggulangan Kegemukan dan Obesitas pada Anak Sekolah*. 2012. 21 Mei 2019 <<http://gizi.depkes.go.id/download/Pedoman%20Gizi/Obesitas.pdf>>
- "Obesity and Overweight: Fact Sheet" *World Health Organization*. 2018. Obesity and Overweight: 22 Mei 2019. <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>
- Kemenkes RI. *Riset Kesehatan Dasar*. 2013. 22 Mei 2019 <<http://www.depkes.go.id/resources/download/general/Hasil%20Ris kesdas%202013.pdf>>
- Setiati S, Laksmi P. "Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi Ke-5". *Gangguan Keseimbangan-Jatuh dan Fraktur*. Editor Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Setiohadi B, Syam AF. Jakarta: Interna Publishing, 2009. 1941–3.
- Dutil M., Handrigan G.A., Cobell P., Cantin V., Simoneau M., Teasdale N., Hue O. "The Impact of Obesity on Balance Control in Community-Dwelling Older Women". *American Aging Association* 35:3(2013): 883–90
- Drewnowski A. "The Real Contribution of Added Sugars and Fats To Obesity". *Epidemiol Rev*. 29(2007):160–71
- Octari C., Lipto N.I., Edison. "Hubungan Status Sosial Ekonomi dan Gaya Hidup dengan Kejadian Obesitas pada Siswa SD Negeri 08 Alang Lawas Padang". *Jurnal Kesehatan Andalas*. 3:2(2014): 131–5
- Koh-Banerjee P., Chu N., Spiegelman D., Rosner B., Colditz G., Willett W. *et al*. "Prospective Study of The Association of Changes in Dietary Intake, Physical Activity, Alcohol Consumption, and Smoking With 9-Y Gain in Waist Circumference Among 16587 US men". *Am J Clin Nutr*. 78:4(2003):719–27
- Guyton AC, Hall JE. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC, 2007.
- Lee ES, Kim YH, Beck S, Lee S, Oh SW. "Depressive Mood and Abdominal Fat Distribution in Overweight Premenopausal



- Women". *Obes Res.* 13:2(2005):320–5
13. Marques-Vidal P., Bochud M., Mooser V., Paccaud F., Weber G., Vollenweider P. et al. "Prevalence of Obesity and Abdominal Obesity in The Lausanne Population". *BMC Public Health.* 8:330(2008)
 14. Sherwood, Lauralee. *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem.* Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC, 2012
 15. Valentine R.J., Vieira V.J., Woods J.A., Evans E.M. "Stronger Relationship Between Central Adiposity and C-Reactive Protein in Older Women than Men". *16:1(2009): 84–9*
 16. Despres, J.P., Marelle, A. "Obesity and Insulin Resistance". *Human Press.*(1999): 51-81
 17. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. "Effects of Weight Reduction on Blood Lipids and Lipoproteins: A Meta-Analysis". *Am J Clin.* 56(1992):320–8.
 18. Desroches S, Archer WR, Marie-Eve P, De´riaz O, Couture P, Bergeron J, et al.. "Baseline Plasma C-reactive Protein Concentrations Influence Lipid and Lipoprotein Responses to Low-Fat and High Monounsaturated Fatty Acid Diets in Healthy Men". *J Nutr.* 136(2006): 1005–11.
 19. Ingelsson E, Massaro JM, Sutherland P, Jacques PF, Levy D, et al.. "Contemporary Trends in Dislipidemia in the Framingham Heart Study". *Arch Intern Med.* 169(2009): 279–86.
 20. Gong CD, Wu QL, Chen Z, Zhang D, Zhao ZY, Peng YM. "Glycolipid Metabolic Status of Overweight/Obese Adolescents Aged 9 to 15-year-old and the BMI-SDS/BMI Cut-off Value of Predicting Dislipidemia in Boys, Shanghai, China: A Cross Sectional Study". *Lipids Health Dis.* 12:12(2013)
 21. Kaess BM, Jo´z´wiak J, Nelson CP, Lukas W, Mastej M, Windak A, Tomasik T, Grzeszczak W, Tykarski A, Gasowski J et al.. "The Relation of Rapid Changes in Obesity Measures to Lipid Profile - Insights from a Nationwide Metabolic Health Survey in 444 Polish Cities". *PLOS ONE.* 9:1(2014): 1–7.
 22. Klop B, Elte JWF, Cabezas MC. "Dislipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets". *Nutrients.* 5(2013):1218–40.
 23. WHO/IASO/IOTF. *The Asia-Pacific Perspective: Redefining Obesity and its Treatment. Health Communications.* 2000. 23 Mei 2019
<<http://www.wpro.who.int/nutrition/documents/docs/Redefiningobesity.pdf>>
 24. World Health Organization. *Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a Who Expert Conclutation Geneva 8-11 Desember 2008.* 2008. 24 Mei 2019
<https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_report_waistcircumference_and_waisthip_ratio/en/>
 25. Dorland, W. *Kamus Kedokteran Dorland.* Jakarta: Buku Kedokteran EGC, 2008.
 26. Setiahadja A.S. "Penilaian Keseimbangan dengan Aktivitas Kehidupan Sehari-Hari pada Lansia". Tesis. Semarang Universitas Diponegoro, 2005
 27. Noohu M.M., Dey A.B., Hussain M.E. "Relevance of Balance Measurement Tools and Balance Training for Fall Prevention in Older Adults. *Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics.* 5:2(2014): 31–5.
 28. Riemann B.L., Lephart S.M. "The Sensorimotor System, Part I: The Physiologic Basis of Functional Joint Stability". *Journal of Athletic Training.* 37:1(2002): 71–9.
 29. Riemann B.L., Lephart S.M. "The Sensorimotor System, Part II: The Role of Proprioception in Motor Control and Functional Joint Stability". *Journal of Athletic Training.* 37:1(2002): 80–4.
 30. Watson M.A., Black F.O. "The Human Balance System: A Complex Coordination of Central and Peripheral System". *Vestibular Disorder Association.*



- 23 Mei 2019
<https://vestibular.org/sites/default/files/page_files/Human%20Balance%20System_0.pdf>
31. Prasad S, Galetta S.L. "Anatomy and Physiology of The Afferent Visual System. Handbook of Clinical Neurology". 102(2011): 3–19
 32. William D., Willis J. "The Somatosensory System, with Emphasis on Structures Important for Pain". *Brain Research Reviews*. 55:2(2007):297–313.
 33. Masu Y, Muramatsu K, Hayashi N. "Characteristic Sway in The Center of Badminton Players". *Journal of Physical Therapy Science*. 26:11(2014):1671–4
 34. Lippert LS. *Clinical Kinesiology and Anatomy*. Philadelphia: F.A Davis, 2011.
 35. Kováčiková Z, Svoboda Z, Neumannová K, Bizovská L, Cuberek R, Janura M. "Assessment of Postural Stability in Overweight and Obese Middle-aged Women". *Acta Gymnica*. 44:3(2014) :149–53
 36. Porto H, Pechak C.M., Smith D.R., Reed-Jones R.C. "Biomechanical Effect of Obesity on Balance". *International Journal of Exercise Science* 5:4(2012): 301-2
 37. Ryback LP. 1995. "Metabolic Disorder of Vestibular System". *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 112:1(1995): 128–32.
 38. Santos MD, Bittar RS. "Vertigo and Metabolic Disorder". *International Tinnitus Journal*. 17:1(2012): 16–20



TINJAUAN PUSTAKA

TERAPI PEMBEDAHAN PADA ENDOKARDITIS KATUP AORTA

Dimas Arrohmansyah,¹ M Marliando Satria
Pangestu Catur,²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas
Kedokteran, Universitas Lampung, Bandar Lampung,
Indonesia

²Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung,
Bandar Lampung, Indonesia

ABSTRAK

Katup jantung yang paling umum dipengaruhi oleh endokarditis infektif adalah katup aorta. Untungnya, kemajuan yang signifikan telah dibuat dalam pemahaman kita dan manajemen endokarditis katup aorta. Manifestasi klinis termasuk demam, gumam jantung, splenomegali, kejadian emboli, dan bakteremia atau fungemia. Menentukan diagnosis menggunakan kriteria Duke dan diagnosis dini sangat penting karena perkembangan selalu mengarah pada komplikasi yang menghancurkan, termasuk gagal jantung akut, emboli serebral, dan kematian, jika infeksi tidak diobati dengan antibiotik, pembedahan, atau keduanya. Strategi dan keagresifan algoritma medis dan bedah untuk mengelola pasien ini berkembang dan memiliki efek yang signifikan pada morbiditas dan mortalitas. Dengan perkembangan jaman, endokarditis telah menjadi "penyakit bedah," terutama untuk endokarditis katup aorta, dan selama satu dekade terakhir, lebih dari setengah dari semua pasien telah dioperasi selama fase aktif dari penyakit ini. Prosedur operatif sering secara teknis sulit dan terkait dengan risiko tinggi, paling tidak karena pasien sangat sakit dengan penyakit multisistem. Namun demikian, indikasi untuk operasi jelas pada banyak pasien, dan pedoman internasional memberikan rekomendasi kuat. Pedoman ini tidak didukung oleh bukti klinis yang kuat. Namun pengambilan keputusan klinis sering terhambat oleh pertimbangan yang beragam, termasuk usia lanjut dari keseluruhan kohort pasien, adanya komplikasi extracardiac atau komorbiditas yang sudah ada sebelumnya, terapi antibiotik sebelumnya dengan berbagai durasi, dan ketersediaan keahlian bedah yang tepat. Ulasan ini membahas pemahaman saat ini tentang proses komplikasi yang paling umum dan paling mengancam terjadi, dan strategi manajemen saat ini. Ahli jantung dan ahli bedah jantung harus sadar ketika merawat pasien yang sakit berat seperti ini.

Kata Kunci: Endokarditis infektif, katup aorta, pembedahan, terapi

ABSTRACT

The most common heart valve affected by infective endokarditis is the aortic valve. Fortunately, significant progress has been made in our understanding and management of aortic valve endokarditis. Clinical manifestations include fever, heart murmur, splenomegaly, the incidence of embolism, and bacteremia or fungemia. Determining a diagnosis using Duke criteria and early diagnosis is very important because development always leads to devastating complications, including acute heart failure, cerebral embolism, and death, if the infection is not treated with antibiotics, surgery, or both. The strategy and aggressiveness of medical and surgical algorithms to manage these patients develop and have a significant effect on morbidity and mortality. With the development of the era, endokarditis has become a "surgical disease," especially for aortic valve endokarditis, and over the past 1 decade, more than half of all patients have been operated on during the



active phase of this disease. Operative procedures are often technically difficult and are associated with high risk, at least because patients are very sick with multisystem disease. However, indications for surgery are clear in many patients, and international guidelines provide strong recommendations. This guideline is not supported by strong clinical evidence, however, and clinical decision making is often hampered by diverse considerations, including advanced age of the entire cohort of patients, presence of extracardiac complications or pre-existing comorbidities, prior antibiotic therapy with various durations, and availability proper surgical expertise. This review discusses the current understanding of the process in which the most common and most threatening complications occur, and the current management strategy that cardiologists and cardiac surgeons must be aware of when treating these seriously ill patients.

Keywords: Aortic valve, infective endokarditis, surgery, therapy

1. PENDAHULUAN

Endokarditis infektif adalah penyakit langka, tetapi dampaknya signifikan.^[1] Insiden yang dilaporkan 3-10 kasus per 100.000 per tahun di populasi pada umumnya, dan studi epidemiologi menunjukkan bahwa kejadian meningkat.^[2,3] Di Amerika Serikat, terdapat 40.000 hingga 50.000 kasus baru setiap tahun, dengan biaya rumah sakit rata-rata lebih dari \$120.000 per pasien.^[4] Meskipun terdapat kecenderungan terhadap diagnosis dini dan intervensi bedah, angka kematian satu tahun penderita endokarditis belum membaik dalam lebih dari duadekade terakhir.^[5]

Endokarditis infektif adalah kondisi yang kompleks, ditandai dengan heterogenitas baik dalam penyajian maupun perjalanannya.^[6] Dalam beberapa tahun terakhir, mikroorganisme baru telah muncul dengan dampak meningkatnya insiden, terutama yang mempengaruhi organ *intracardiac*.^[6] Istilah lama "endokarditis bakteri" sebagian besar telah digantikan oleh istilah yang lebih akurat "infektif" atau "infeksi" endokarditis, karena infeksi yang disebabkan oleh mikroorganisme selain bakteri mungkin dan tidak jarang.^[7] Etiologi endokarditis dengan infeksi yang muncul dari Staphylococci, bakteri dari kelompok HACEK dan jamur telah menghasilkan peningkatan frekuensi endokarditis kultur negatif. Dalam banyak kasus, endokarditis disebabkan oleh Streptococci atau Staphylococci. Dua organisme ini terutama ditemukan pada endokarditis katup asli dan endokarditis katup prostetik akhir; sementara *Staphylococcus aureus* lebih sering

ditemukan pada penyalahgunaan obat intravena dan pada awal endokarditis katup prostetik.^[8] Kadang-kadang, hasil kultur negatif, meskipun terlihat gejala dan tanda-tanda klinis endokarditis.^[9] Pengenalan teknik metode molekuler telah meningkatkan kemampuan untuk mengidentifikasi agen penyebab endokarditis, terutama dalam kasus endokarditis negatif kultur. Ekokardiografi, terutama dari pendekatan transesophageal (TEE), telah secara signifikan meningkatkan evaluasi IE (*Infective Endocarditis*) yang memungkinkan untuk mendeteksi tanda-tanda spesifik dari penyakit sebagai vegetasi, abses, insufisiensi katup, dehiscence katup prostetik serta fistula jantung.^[10]

Komplikasi endokarditis dapat melibatkan struktur jantung ketika infeksi menyebar di dalam jantung, atau luar jantung ketika penyebabnya biasanya berasal dari embolik; kondisi ini juga mungkin karena perawatan medis atau kondisi septik itu sendiri.^[11] Berbagai komplikasi dapat terjadi pada sebagian besar pasien. Literatur melaporkan 57% populasi mengalami satu komplikasi, 26% mengalami dua dan 14% tiga atau lebih komplikasi dari pasien yang diperiksa. Frekuensi komplikasi spesifik tergantung pada variabel sebagai patogen yang menginfeksi, durasi penyakit sebelum terapi dan jenis pengobatan. Namun seringkali sulit untuk menilai kejadian komplikasi yang sebenarnya karena ulasan yang dipublikasikan dalam literatur sering didasarkan pada tinjauan grafik retrospektif dan kriteria diagnostik yang berbeda digunakan.^[12] Gagal jantung kongestif adalah komplikasi paling

penting dari endokarditis, yang memiliki dampak terbesar pada prognosis.^[13] Abses periannular adalah komplikasi yang relatif umum dari endokarditis, terkait dengan morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi.^[14] Embolisasi sistemik terjadi pada 22% hingga 50% kasus; emboli mungkin melibatkan arteri utama, sebagian besar mempengaruhi sistem saraf pusat, tetapi juga organ-organ lain. Abses limpa adalah komplikasi langka dari endokarditis, karena terkena langsung limpa oleh embolus atau pembedahan bakteri. Komplikasi neurologis berkembang pada 20% hingga 40% pasien dengan endokarditis dan merupakan subset berbahaya dari komplikasi.^[15] Aneurisma mikotik jarang terjadi, yang dihasilkan dari difusi infeksi ke dinding pembuluh darah. Sebenarnya profil klinis, pengobatan terbaik (pendekatan medis atau bedah) dan hasil dari endokarditis yang rumit tidak didefinisikan dengan baik. Sepsis atau demam persisten meskipun terapi antimikroba yang sesuai, emboli rekuren, gagal jantung atau murmur patologis baru menunjukkan gangguan hemodinamik dan / atau infeksi yang meluas melebihi katup katup atau anulus katup prostetik.^[16]

Perjalanan penyakit akan semakin memburuk dengan meningkatnya kebutuhan operasi. Pasien yang mengalami abses lebih mungkin untuk menjalani operasi daripada yang tidak (84-91% vs 36%), dan juga tingkat mortalitas di rumah sakit mereka lebih tinggi (19% vs 11%). Deteksi yang cepat dari komplikasi seringkali memungkinkan perawatan bedah lebih awal yang mewakili cara terbaik untuk meningkatkan hasil. Jika ditinjau dari bagian bedah, lebih sulit secara teknis untuk memperbaiki endokarditis disertai abses daripada penggantian atau perbaikan katup standar. Keputusan atas indikasi atau waktu operasi harus bersifat individual dan didasarkan pada pendekatan multidisiplin yang melibatkan setidaknya ahli jantung dan ahli bedah

jantung.^[17]

2. PEMBAHASAN

Lebih sulit untuk menentukan kejadian dan prevalensi endokarditis katup aorta murni pada populasi karena penyakit ini terus berubah.^[18] Kejadian tahunan pasien dengan katup aorta prostetik dilaporkan memiliki insiden 0,2 hingga 1,4 kasus per 100 pasien-tahun.^[19,20] Sekitar 1,4% pasien yang menjalani penggantian katup aorta menjadi katup aorta prostetik akan terjadinya endokarditis selama tahun pertama pasca operasi.^[21]

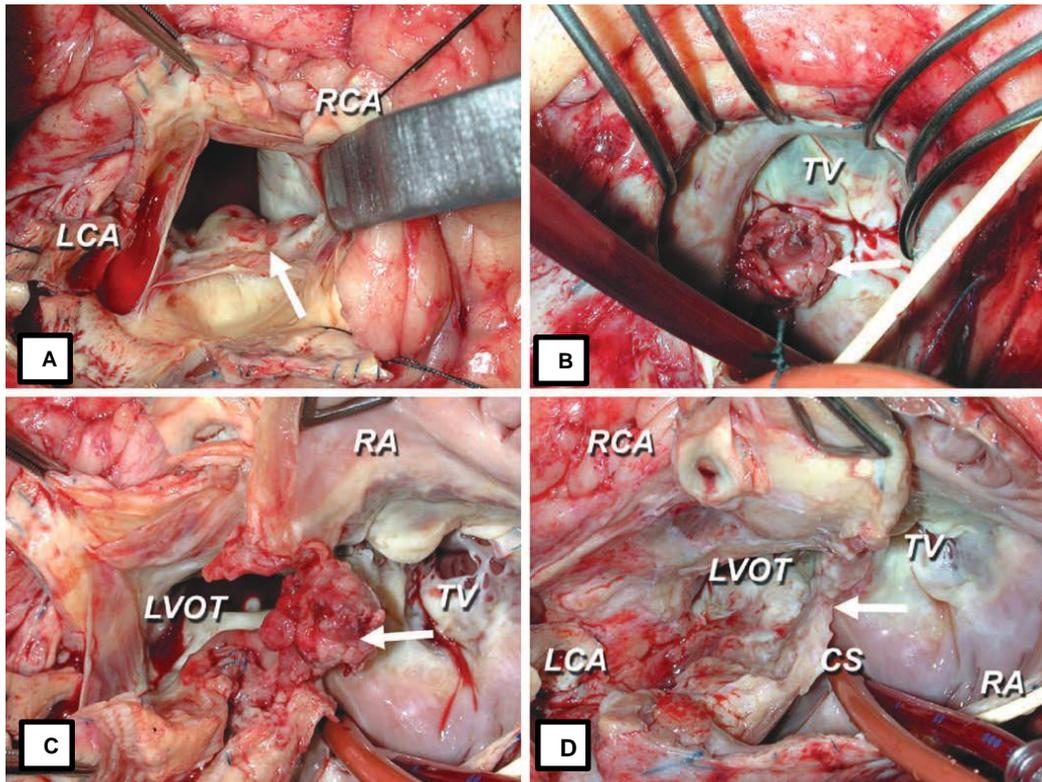
Kunci untuk memahami terjadinya endokarditis adalah melihat perkembangan patologinya.^[22,23] Mikroorganisme yang terdapat pada sirkulasi melekat dan menempel pada area yang mengalami cedera endokardial (katup). Daerah yang rusak seperti itu sering mengalami pengendapan trombosit, fibrin, atau pembekuan, memfasilitasi perlekatan dan pertumbuhan mikroorganisme. Pada tahun 1928, Grant dan Petterson^[21] menjelaskan bahwa trombus platelet-fibrin pada katup jantung berfungsi sebagai nidus bagi bakteri untuk melekat, dan pada tahun 1963, Angrist dan Okada dalam Petterson^[21] juga memperkenalkan istilah endokarditis trombotik nonbakterial untuk menggambarkan vegetasi steril seperti itu, memberikan bukti eksperimental yang mendukung dalam patogenesis endokarditis.^[24] Ketika organisme berkembang biak, akan menghasilkan bahan matriks bersama dengan leukosit dan bahan trombotik, kemudian akan terakumulasi di daerah katup dan membentuk vegetasi verukosa. Pembentukan vegetasi berarti pembentukan biofilm, yang memungkinkan menjadi perlindungan mikroorganisme dari antibiotik.^[25,26]



Gambar 1. Endokarditis katup asli dan prostetik. (A) Endokarditis katup aorta aktif: Katup katup aorta yang menunjukkan gambaran vegetasi dan disintegrasi, yang menghalangi perbaikan katup. (B) Vegetasi besar yang melekat pada bioprostesis katup aorta yang dipotong pada pasien dengan stroke embolik pra operasi.^[22]

Mikroorganisme yang menginfeksi menghasilkan dan melepaskan faktor virulensi dan enzim yang mendorong reproduksi dan kelangsungan hidup mikroorganisme serta membunuh dan menghancurkan jaringan inang, terutama daun katup. Mikroorganisme itu menghasilkan enzim yang spesifik berkaitan dengan spesifisitas dan efisiensi jaringan mereka. Ketika disintegrasi jaringan melibatkan anulus katup, infeksi menyerang area ekstravaskular (invasif).^[27,28] Penyakit invasif berkembang secara bertahap, yaitu selulitis, abses, abses kavitas, dan akhirnya pembentukan pseudoaneurisma. Penyakit invasif di sekitar akar aorta umumnya lebih dalam dan lebih luas daripada katup lain karena berada dalam tekanan tinggi dalam jangka panjang. Terjadinya fistula internal, perforasi, dan blok jantung merupakan komplikasi spesifik dari invasi ini.^[29] Endokarditis katup aorta tidak hanya menyebabkan kerusakan

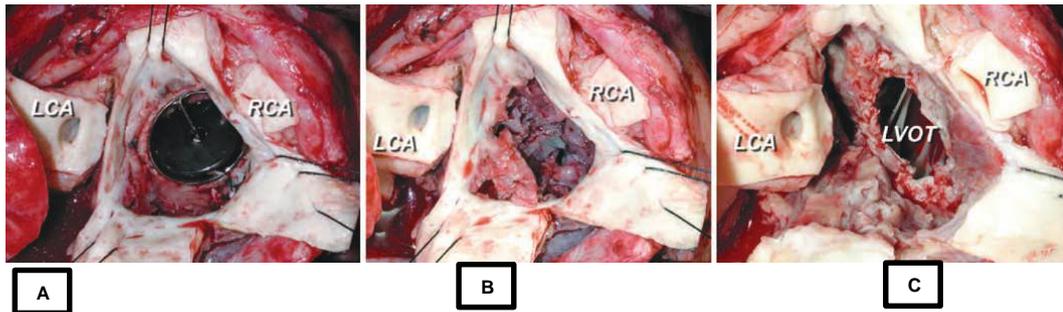
daun katup aorta, abses paravalvular, dan fistula jantung, tetapi juga dapat menjadi sumber embolisasi sistemik dari bahan vegetasi tersebut.^[12] Stroke dan infark serebral yang disebabkan oleh emboli dari materi vegetasi juga umum ditemukan. Infark iskemik dapat berubah menjadi infark hemoragik. Namun, ketika terjadi infark disertai perdarahan, ada kemungkinan disebabkan karena aneurisma mikotik.^[15,30] Pecahnya aneurisma mikotik dapat menyebabkan perdarahan otak yang merusak. Aneurisma mikotik, infark, dan abses di organ lain, seperti limpa, hati, ginjal, dan ekstremitas, juga sering ditemukan.^[31] Endokarditis katup aorta dengan vegetasi besar yang prolaps ke ventrikel kiri dan bersentuhan dengan katup mitral anterior menyebabkan kelainan sekunder katup ini (*kissing lesion*).^[29,32] *Kissing lesion* ini sering seperti terlihat sebagai pseudoaneurisma katup anterior atau perforasi (*windsock lesion*).^[21]



Gambar 2. Endokarditis Allograft dengan blok jantung. (A) Endokarditis dengan sepsis dan blok jantung pada pasien dengan riwayat penggantian akar aorta alogenetik. Allograft daun katup tidak terpengaruh, tetapi ada vegetasi pada garis sutura aorta proksimal (panah). (B) Pasien yang sama: vegetasi Cauliflower (tanda panah) di sebelah nodus atrioventrikular yang menandai penetrasi ke atrium kanan. (C) Vegetasi kembang kol yang sama (panah) di sebelah simpul atrioventrikular setelah membuka dinding aorta dan atrium kanan (RA) ke vegetasi. (D) Pengangkatan lengkap allograft dan debridemen menggambarkan luasnya infeksi peri-allograft, yang membentang dari arteri koroner kanan (RCA) berlawanan dengan jarum jam ke septum membranosa dan nodus atrioventrikular (panah). Akar aorta siap untuk direkonstruksi. CS, sinus koroner; LCA, arteri koroner kiri; LVOT, saluran keluar ventrikel kiri; TV, katup trikuspid.^[21]

Infeksi katup bioprostetik, *porcine* atau perikardial, dapat menyebabkan katup rusak, terbentuk cincin jahit, atau keduanya (Gambar 1). Infeksi *allografts* katup aorta dan *autografts* katup pulmonal yang menyerupai dari katup aorta asli. Ini mungkin dimulai dari katup aorta menyebabkan regurgitasi aorta, dan meluas ke struktur sekitarnya (Gambar 2). Infeksi katup jantung mekanis biasanya terletak di sepanjang

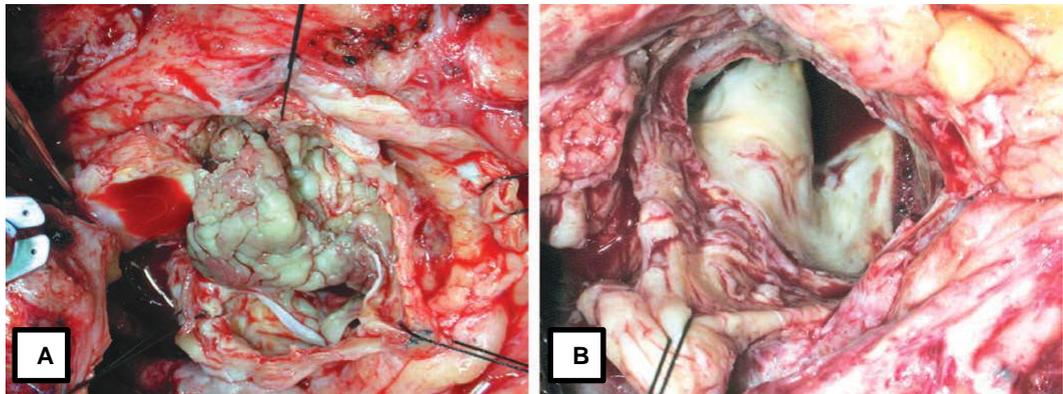
jahitan cincin katup (Gambar 3). Endokarditis setelah penggantian dengan prostesis sering menyebabkan *dehiscence* prostesis dari annulus, dengan akibat prosedur pemisahan ventrikel-aorta. Blok jantung dengan endokarditis katup aorta disebabkan oleh penghancuran nodus atrioventrikular dan *bundle His*. Ini terjadi ketika infeksi menyerang atrium kanan dan trigonum Koch (Gambar 2).



Gambar 3. Endokarditis prostesis mekanik. (A) Infeksi katup aorta mekanik yang terinfeksi menunjukkan keterlibatan melingkar cincin jahit, dengan beberapa vegetasi melekat pada kedua sisi prosthesis. (B) Setelah pengangkatan prosthesis, vegetasi hadir baik di atas dan di bawah prostesis, dan invasi keliling jelas. (C) Meskipun anulus aorta terdisintegrasikan dengan diskontinuitas atrioventrikular, saluran keluar ventrikel kiri (LVOT) tampak terawat baik setelah debridemen. LCA, arteri koroner kiri; RCA, arteri koroner kanan.^[22]

Mikroorganisme penyebab endokarditis katup aorta tergantung pada apakah katup itu asli atau prostetik, dan apakah infeksi berasal dari rumah sakit (infeksi nosokomial) atau dari lingkungan.^[33] *Staphylococcus aureus* dan *Streptococcus viridans* adalah organisme yang paling umum yang menjadi penyebab endokarditis katup

aorta asli.^[33,34] *S. viridans* dan berbagai streptococci lainnya memiliki virulensi lebih rendah dibandingkan *S. aureus* menyebabkan infeksi yang sering. Stafilococcus dengan koagulase negatif juga kurang virulen, tetapi juga merupakan penyebab endokarditis katup asli di lapangan yang paling umum.^[35,36]



Gambar 4. Endokarditis jamur. (A) Endokarditis jamur dengan vegetasi besar pada katup aorta. (B) Setelah debridemen lengkap, tidak ada kerusakan atau invasi yang diamati.^[5,21]

Bakteri gram negatif jarang menyebabkan endocarditis tetapi sering menyebabkan resisten terhadap banyak antibiotik dan lebih sulit diobati dan karena itu lebih mungkin menyebabkan komplikasi.^[37,38] *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, dan *Kingella* (kelompok HACEK) adalah bakteri basil gram-negatif yang dikelompokkan bersama-sama karena sifatnya yang khas yaitu membutuhkan periode inkubasi yang berkepanjangan sebelum pertumbuhan,

meskipun metode diagnostik bakteriologis telah meningkat.^[39] Endokarditis jamur dikaitkan dengan vegetasi yang kadang-kadang besar (Gambar 4). Endokarditis karena jamur jarang tetapi memiliki dampak yang lebih buruk, yaitu sulit untuk dibasmi dan disembuhkan. *Candida albicans* dan *Aspergillus fumigatus* adalah penyebab yang sering.^[40]

Mikrobiologi endokarditis katup aorta prostetik agak berbeda dari katup

asli. Endokarditis katup prostetik diklasifikasikan biasanya terjadi dalam tahun pertama setelah operasi dan terlambat ketika terjadi setelah satu tahun.^[21] Katup prostetik awal kemungkinan disebabkan oleh kontaminasi katup oleh bakteremia perioperatif atau kontaminasi dari bidang operasi pada saat implantasi. Ini mungkin terutama terjadi ketika infeksi disebabkan oleh *staphylococci koagulase-negatif* dan kelompok bakteri HACEK.^[41] *Staphylococcus epidermidis*, *S.aureus*, dan *Enterococcus faecalis* adalah mikroorganisme yang paling umum menjadi penyebab endokarditis katup prostetik awal (1 tahun pertama).^[42] Sumber dari endokarditiskatup prostetik akhir (setelah satutahun pertama implantasi) lebih sulit untuk ditentukan. Meskipun streptokokus dan staphylococci umumnya ditemukan pada pasien ini, segudang mikroorganisme dapat menyebabkan endokarditiskatup prostetik akhir. Infeksi nosokomial sering disebabkan oleh *S.aureus* atau staphylococcolainnya.^[43]

Pada populasi kecil kasus endokarditiskatup aorta, tidak ada mikroorganisme yang dapat dibiakkan baik dari darah atau sampel spesimen bedah.^[42] Ini disebut "kultur negatif

endokarditis" tetapi dalam kasus ini penting untuk menyingkirkan mikroorganisme lain, dan setiap upaya harus dilakukan untuk mengidentifikasi mereka. Pemeriksaan langsung katup (bakteri umum, mycobacterial, atau fungal *polymerase chain reaction* [PCR]) berhasil mengidentifikasi organisme penyebab dalam banyak kasus.^[44]

Sangat penting untuk mengklasifikasikan endokarditis sebagai infeksi akut dan subakut, karena terdapat perbedaan besar antara dua presentasi klinis ini.^[5] Sebelum ditemukan antibiotik, konsep endokarditisakut, subakut, dan kronis juga menggambarkan berapa lama waktu yang dibutuhkan pasien hingga mati. Endokarditis subakut dan kronis disebabkan oleh mikroorganisme yang kurang virulen, seperti *S.viridans*, dan perjalanan klinisnya berlarut-larut. Antibiotik sendiri menyembuhkan sebagian besar kasus jika pengobatan dimulai sebelum terjadinya rusaknya dari katup atau invasi telah terjadi.^[34] Di sisi lain, endokarditis akut sering disebabkan oleh organisme yang ganas dan agresif seperti *S.aureus*. Pada kasus akut yang mengalami kerusakan dan invasi secara cepat, penggunaan antibiotic saja sering gagal menyembuhkan infeksi.

Tabel 1. Kriteria Duke yang Dimodifikasi untuk Diagnosis Endokarditis Infeksi^[23]

Kriteria mayor

Kultur darah positif untuk endokarditis infeksi

Mikroorganisme yang khas konsisten dengan endokarditis infeksi dari dua kultur darah yang terpisah: *Streptococcus viridans*, *S.bovis*, kelompok HACEK, *S.aureus*, atau enterococci yang didapat di lingkungan, tanpa adanya fokus utama, atau Mikroorganisme yang konsisten dengan endokarditis infeksi dari kultur darah positif, didefinisikan sebagai berikut:

1. Setidaknya dua kultur positif pada darah terpisah lebih dari 12 jam, atau
2. Semua ketiganya atau mayoritas > empat kultur darah terpisah (dengan sampel pertama dan terakhir yang diambil setidaknya 1 jam)
3. Kultur darah positif tunggal untuk *Coxiella burnetii* atau fase I IgG titer antibodi ke *C.burnetii* lebih dari 1:800

Bukti keterlibatan endokardial:

1. Ekokardigrafi positif untuk endokarditis infeksi: TEE direkomendasikan pada pasien dengan katup prostetik, dinilai setidaknya sebagai "kemungkinan endokarditis" oleh kriteria klinis, atau endokarditis yang rumit, seperti

endokarditis dengan abses paravalvular; TTE sebagai tes pertama pada pasien lain sebagai berikut:

1. Massa intrakardiak berosilasi pada katup atau struktur pendukung, di jalur regurgitasi, atau pada bahan yang ditanamkan tanpa adanya penjelasan anatomi alternatif.

2. Abses

3. *Dehiscence* parsial baru dari katup prostetik

4. Regurgitasi katup baru (perburukan atau perubahan murmur yang sudah ada sebelumnya tidak cukup)

Kriteria minor

Predisposisi, predisposisi kondisi jantung, atau penggunaan narkoba suntikan

Demam

Fenomena vaskular: emboli arteri besar, infark paru, aneurisme mikotik, perdarahan intrakranial, perdarahan konjungtiva, dan *Janeway lesion*.

Fenomena imunologi: glomerulonefritis, nodus Osler, *Roth spots*, dan faktor reumatoid

Bukti mikrobiologis: kultur darah positif tetapi tidak memenuhi kriteria utama seperti disebutkan di atas, atau bukti serologis infeksi aktif dengan organisme yang konsisten dengan endokarditis infeksi.

Kriteria minor echocardiographic dihilangkan

Endokarditis definitif = dua kriteria utama, atau satu mayor + tiga kriteria minor, atau lima kriteria minor

Kemungkinan endokarditis = satu mayor + satu minor, atau tiga kriteria minor

Kelompok HACEK = *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, dan *Kingella*; TEE = *echocardiography transesophageal*; TTE = *echocardiography transthoracic*

Onset endokarditis subakut biasanya lambat, dengan demam ringan dan malaise. Pasien mungkin akan berpikir mereka mengalami "flu," sering diobati dengan antibiotik oral, dan gejala membaik. Namun, dalam banyak kasus, gejala kambuh beberapa hari setelah penggunaan antibiotik dihentikan. Pada sebagian besar kasus, tidak ditemukan sumber bakteremia ekstrakardiak.^[21]

Murmur katup aorta sering dijumpai di semua pasien karena mereka memiliki penyakit katup aorta yang sudah ada sebelumnya. Splenomegali sering terjadi. *Clubbing finger* pada jari tangan dan jari kaki dapat terjadi pada kasus yang lama. *Petechiae* muncul di bagian tubuh mana pun. Perdarahan pada

daerah yang kecil seperti mata dapat terlihat pada fundus okular. Perdarahan di dasar kuku biasanya memiliki distribusi linear di ujung distal kuku, sehingga disebut sebagai *splinter hemorrhages*.^[34] Nodus Osler adalah lesi nodular akut, lembut, hampir tidak teraba di pulpa jari tangan dan kaki, dan bakteri dapat dikultur dari lesi ini.^[45,46] Embolisasi fragmen oleh vegetasi besar dapat menyebabkan kejadian klinis yang cukup berat seperti stroke, infark miokard akut, atau infark limpa atau hati. Setiap organ lain juga dapat menjadi target untuk kejadian embolik.^[47] Rusak dan hancurnya daun katup aorta menyebabkan regurgitasi aorta dan gagal jantung. Gambaran hematologi



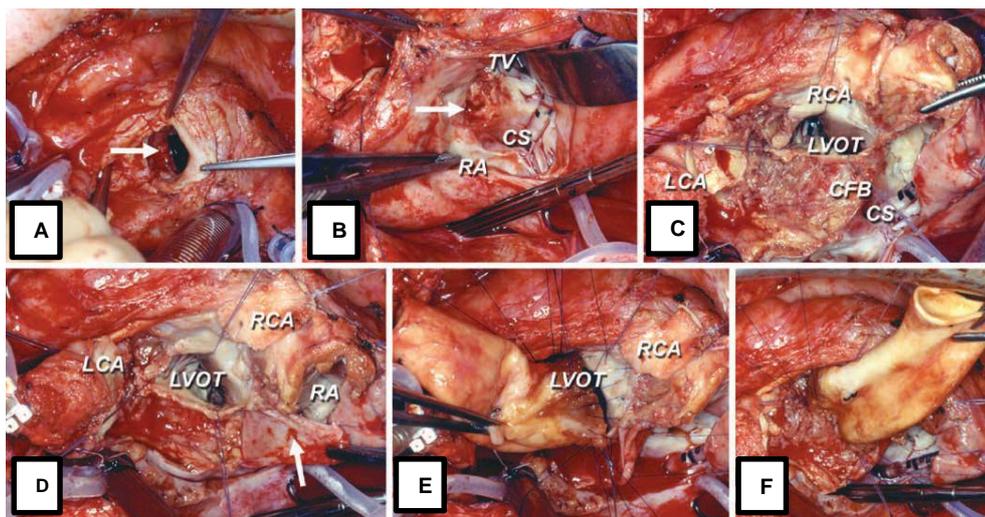
tidak khas pada endokarditis subakut seperti jumlah leukosit meningkat sedang. Anemia tanpa retikulositosis dijumpai setelah beberapa minggu pada pasien yang tidak diobati. Kultur darah sering mengidentifikasi mikroorganisme yang menginfeksi.^[21]

Endokarditis akut didefinisikan oleh klinis yang fulminan. Sumber bakteremia nonkardiak sering dapat diidentifikasi. Bentuk endokarditis ini dapat terjadi dengan semua gejala dan tanda yang dijelaskan di seperti endokarditis subakut, tetapi pada subakut dapat lebih parah dan berkembang cepat, dan pasien sering lebih sakit dan menunjukkan tanda-tanda sepsis. Infeksi metastasis dini sering terjadi. Dua tanda fisik hanya terlihat pada endokarditis akut: *Janeway lesions* (lesi hemoragik merah biru tanpa nyeri berdiameter beberapa milimeter yang ditemukan di telapak tangan dan telapak kaki) dan *Roth spot* (daerah berwarna pucat bentuk oval mengelilingi perdarahan didekat diskus optikus).^[46] Pada pasien tanpa penyakit katup aorta yang sudah ada sebelumnya. Infeksi ekstra aorta dini dan dekompensasi jantung yang disebabkan oleh regurgitasi aorta berat sering terjadi. Invasi dengan abses paravalvular juga umum terjadi, dan dengan invasi di belakang *central fibrous body*, menuju dasar atrium kanan dan trigonum Koch (Gambar 2)^[48], elektrokardiogram mungkin menunjukkan interval PR yang memanjang dalam beberapa jam atau hari disebabkan terdapat blok jantung.^[48] Gambaran darah merupakan gambaran sepsis akut. Kultur darah sering menjadi pemeriksaan anjuran untuk menunjukkan mikroorganisme yang menginfeksi.

Endokarditis katup prostetik dapat muncul sebagai endokarditis akut atau subakut. Ekokardiografi Doppler sangat penting dalam diagnosis, manajemen, dan tindak lanjut pasien dengan endokarditis. *Transesophageal echocardiography* (TEE) lebih sensitif

untuk mendiagnosis endokarditis daripada *transthoracic echocardiography* (TTE). Ekokardiografi dapat mendeteksi vegetasi sekecil 1 atau 2 mm, tetapi lebih akurat pada endokarditis katup asli daripada katup prostetik.^[49,50] Sensitivitas TTE berkisar antara 40-63% dan TEE dari 90-100%.^[51] Pemeriksaan ini lebih bermanfaat untuk jaringan daripada untuk katup mekanis karena bayangan akustik katup jantung mekanis. Ekokardiografi juga sangat sensitif untuk mendeteksi abses paravalvular dan fistula jantung, tetapi mungkin masih sering diabaikan.^[5,21] Kriteria Duke telah divalidasi, dan keterbatasan mereka dibahas oleh peneliti lain. Versi modifikasi dari kriteria Duke telah diusulkan, dan ditunjukkan pada Tabel 1.

Penggunaan antibiotik yang tepat merupakan aspek yang paling penting dari manajemen endokarditis. Setelah terjadinya invasif, penggunaan antibiotik saja kurang bermanfaat.^[52] Terapi antibiotik harus dimulai segera setelah mendapatkan setidaknya dua kultur darah dalam interval 3-6 jam yang diambil dari situs perifer yang berbeda (kriteria Duke yang dimodifikasi memiliki kriteria utama "Setidaknya dua kultur darah positif dari sampel darah yang diambil > 12 jam terpisah, atau ketiganya atau sebagian besar ≥ 4 kultur yang terpisah dari darah [dengan sampel pertama dan terakhir yang ditarik setidaknya 1 jam]).^[21,53] Pilihan awal antibiotik didasarkan pada keadaan klinis dan sumber infeksi yang dicurigai. Pasien yang memiliki masalah pada gigi ini harus mendapat antibiotik untuk melawan bakteri dari rongga mulut biasanya yang bersifat antibiotik membunuh bakteri gram negatif. Penggunaan obat intra vena biasanya jika terinfeksi dengan *S.aureus* atau staphylococci koagulase-negatif. Setelah mikroorganisme diidentifikasi oleh kultur darah dan kepekaan dan resisten terhadap antibiotik tertentu diketahui, terapi antibiotik disesuaikan.^[54]



Gambar 5. Endokarditis katup prostetik dengan sepsis dan blok jantung. (A) prostesis mekanik yang terinfeksi dengan vegetasi pada cincin jahit (panah). (B) Pasien yang sama dengan perforasi yang terlihat pada atrium kanan (RA; panah). (C) Setelah debridemen, kerusakan di lokasi simpul atrioventrikular terlihat. Infeksi ini telah bekerja di sekitar aorta berlawanan arah jarum jam selama jangka panjang, menunjukkan pseudoaneurisme anterior dan tahap selulitis aktif di posterior dan ke atrium kanan. Saluran keluar ventrikel kiri (LVOT) utuh dan siap untuk rekonstruksi. (D) Setelah debridemen lengkap dari semua jaringan yang terinfeksi, RA direkonstruksi dengan autologous pericardium (panah). (E) Allograft aorta dijahit ke LVOT dengan jahitan monofilamen berjalan. (F) Allograft terikat dan tefiksasi dengan baik, memungkinkan area terinfeksi yang terinfeksi untuk menjalar dan mengalir ke perikardium. CFB, *central fibrous body*; CS, sinus koroner; LCA, arteri koroner kiri; RCA, arteri koroner kanan; TV, katup trikuspid.

Diperlukan kombinasi 2/3 antibiotik atau dosis yang lebih tinggi dalam pengobatan endokarditis. Sulit mengobati infeksi akibat mikroorganisme dengan virulensi lebih tinggi hanya dengan penggunaan antibiotik karena organisme ini memiliki beberapa mekanisme yang dengannya mereka menghindari sistem pertahanan kekebalan tubuh pasien dan melawan antibiotik, dengan kemampuan untuk membentuk biofilm mungkin yang paling penting.

Kerusakan daun katup aorta terjadi dengan cepat dan menyebabkan regurgitasi aorta dan gagal jantung kongestif. Infeksi ini biasanya disebabkan oleh *S.aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, atau jamur.^[55]

Pengulangan kultur darah dilakukan 48 jam setelah mulai evaluasi efek terapi antibiotik. Pasien harus diawasi dengan ketat untuk tanda-tanda gagal jantung kongestif, embolisasi koroner dan sistemik, serta infeksi yang tidak responsif. Elektrokardiogram dapat dilakukan setiap hari dan

echokardiogram dilakukan secara berkala yaitu selama 2 minggu pertama pengobatan. Dengan terdapatnya regurgitasi aorta, pembesaran vegetasi, emboli berulang, abses paravalvular, blok jantung, atau respons gejala klinis yang buruk terhadap antibiotik, pembedahan harus segera dipertimbangkan. Lebih baik untuk dilakukan operasi pada pasien sebelum terjadinya komplikasi, seperti gagal jantung yang berat, syok kardiogenik atau septik, blok jantung, abses akar aorta yang luas, atau stroke.^[21]

Pasien dengan vegetasi yang berkembang lebih besar dari 10 mm atau lebih memiliki komplikasi serius yang lebih besar untuk mengalami komplikasi serius, seperti stroke, sehingga pembedahan dini dapat dibenarkan.^[5,56] Antikoagulasi tidak diindikasikan atau tidak efektif dalam mencegah embolisasi vegetasi pada katup asli, melainkan dikaitkan dengan peningkatan risiko komplikasi neurologis.^[21] Tindakan bedah harus dipertimbangkan pada pasien dengan kondisi tertentu antara lain tanda-tanda

gagal jantung kongestif, disfungsi katup akut, invasi dengan abses paravalvular atau fistula jantung, embolisasi sistemik berulang, dan sepsis persisten meskipun terapi antibiotik yang adekuat selama lebih dari 4 hingga 5 hari. Sekitar setengah dari pasien dengan endokarditis mengalami komplikasi berat yang cepat atau lambat akan memerlukan operasi. Secara umum, jika terdapat indikasi bedah harus dilakukan operasi. Mengetahui sensitivitas organisme penyebab pra operasi adalah penting untuk memastikan cakupan antibiotik yang tepat pada saat operasi. Setelah pasien ditatalaksana dengan antibiotik yang sensitif dengan mikroorganisme, tindakan operasi selama fase infeksi aktif diminimalkan.^[57]

Sebelum operasi, angiografi koroner direkomendasikan pada pasien usia 40 tahun atau lebih, terutama mereka yang memiliki setidaknya satu faktor risiko kardiovaskular atau riwayat penyakit arteri koroner atau revaskularisasi sebelumnya. Pengecualian apabila terdapat vegetasi aorta besar yang dapat lepas pada saat kateterisasi, atau ketika pasien diindikasikan dilakukan operasi darurat maka angiografi tidak diperlukan. Untuk pasien dengan disfungsi ginjal, penilaian klinis harus dilakukan. Pencitraan resolusi tinggi *computed tomography* (CT) untuk mendiagnosis penyakit arteri koroner mungkin berguna pada pasien yang lebih muda, tetapi toksisitas kontras pada ginjal masih menjadi masalah.^[21]

Semua pasien yang dijadwalkan untuk menjalani operasi untuk endokarditis harus memiliki evaluasi neurologis dan CT scan atau pencitraan resonansi magnetik (MRI) otak, dilakukan satu hari sebelum operasi untuk memvisualisasikan stroke dan menentukan apakah terdapat infark iskemik atau hemoragik.^[15] Stroke iskemik jauh lebih sering daripada hemoragik, tetapi keduanya berhubungan dengan peningkatan mortalitas dan morbiditas. Lesi hemoragik berhubungan dengan kemungkinan aneurisma mikotik yang lebih tinggi, yang sering membutuhkan perawatan sebelum operasi katup.

Angiografi diperlukan untuk menyingkirkan aneurisma mikotik dan harus dilakukan jika ada perdarahan dan

kecurigaan yang tinggi. Penundaan operasi jantung biasanya disarankan pada pasien dengan komplikasi neurologis yang lebih serius; operasi tidak dilakukan pada pasien tidak sadar atau yang tidak dapat mengikuti perintah sederhana sampai mereka menunjukkan perbaikan neurologis. Pasien dengan stroke iskemik idealnya harus menunda operasi 1-2 minggu dan jika dengan stroke hemoragik 3-4 minggu. Risiko menunda operasi harus selalu mempertimbangkan kondisi hemodinamik pasien.^[12,23]

Secara rutin operasi untuk endokarditis katup aorta melalui sternotomi median; TEE intraoperatif adalah wajib. Pasien yang membutuhkan operasi darurat sering menunjukkan klinis sangat berat dan mungkin mengalami gagal jantung kongestif. Untuk alasan ini, dan karena sering memerlukan prosedur bedah yang rumit dan panjang, perlindungan miokard sangat penting. Prosedur ini dengan menggunakan induksi awal dengan *antegrade* dan *retrograde blood cardioplegia*, dan mengulangi kardioplegia retrograde setiap 15 hingga 20 menit. Atrium kanan secara rutin dibuka untuk mengkanulasi sinus koroner secara langsung melalui jahitan di sekitar lubangnya.^[58]

Aspek lain yang penting dari operasi endokarditis adalah meminimalkan kontaminasi residu dari bidang bedah, instrumen, doek, dan sarung tangan dengan vegetasi dan nanah. Instrumen yang digunakan untuk sterilisasi area jantung yang terkontaminasi dibuang sebelum rekonstruksi dimulai. Selain itu, doek kecil, *suction*, dan sarung tangan bedah harus diganti. Tujuannya adalah meninggalkan sesedikit organisme di bidang operatif.^[21]

Katup aorta dieksplorasi melalui aortotomi transversal 1 cm atau lebih di atas arteri koroner kanan. Ketika infeksi terbatas pada daun katup aorta asli atau katup prostetik, pengangkatan lengkap katup dan implantasi protesis katup biologis atau mekanis biasanya menyelesaikan masalah. Tidak ada bukti bahwa bioprotesis lebih baik daripada katup mekanis pada pasien dengan endokarditis. Pemilihan protesis aktif tergantung pada usia pasien,

komorbiditas, harapan hidup, dan kepatuhan menggunakan antikoagulan. Untuk infeksi katup asli dengan infeksi lokal terbatas, upaya dapat dilakukan untuk memperbaiki dan memelihara katup menggunakan *autologous pericardium*. Riwayat stroke hemoragik adalah alasan untuk menghindari penggunaan katup mekanis terkait kebutuhan menggunakan antikoagulasi.^[59]

Jika infeksi invasif terjadi di luar katup atau daun katup, reseksi radikal dari semua jaringan yang terinfeksi dan benda asing (prosthesis, plediva, dan jahitan) diperlukan, kemudian diikuti dengan rekonstruksi (Gambar 5).^[22,60] Patologi dan anatomi *left ventricular outflow tract* (LVOT) harus dipahami dengan baik untuk debridemen dan rekonstruksi bedah, terutama pada pasien dengan katup prostetik dan invasif akar aorta lanjut. Untuk merekonstruksi akar aorta, allograft aorta biasanya menjadi pilihan. Penggunaan allograft tidak menggantikan pengangkatan jaringan terinfeksi secara radikal, karena bahkan *allografts* tidak kebal terhadap infeksi ulang.^[61] Setelah debridemen ekstensif, LVOT hampir selalu disiapkan untuk dilakukan anastomosis langsung ke allograft. Jaringan fibrosa intervalvular yang sesuai dengan pangkal daun katup mitral anterior dan dua trigon di kedua sisi merupakan patokan utama untuk menunjukkan tingkatan garis jahitan proksimal. LVOT berukuran sama dengan dilator Hegar, dan allograft dengan diameter internal 2-3 mm dan kurang dari diameter anulus yang dipilih. Bagian mati rasa digunakan untuk mendukung garis jahitan. Ketika patching diperlukan, perikardium autologous adalah preferensi kami, tetapi kebutuhan untuk menambal seharusnya tidak biasa dilakukan.^[62,63] Kerusakan akar aorta yang meluas ke fibrosa intervalvular atau katup mitral prostetik adalah masalah yang sulit dan tidak jarang. Teknik alternatif beberapa lebih sering digunakan ketika anulus aorta cacat setelah reseksi daerah nekrotik atau meradang, sebelum katup prostetik ditanamkan. Penggunaan perikardium autologous segar untuk menambal defek kecil (lebar 1 atau 2 cm) dan *glutaraldehyde-fixed bovine pericardium*

untuk defek yang lebih besar telah disarankan.^[64] Beberapa ahli bedah juga menggunakan kain poliester untuk merekonstruksi akar aorta, dan autograft pulmonal digunakan sebagai alternatif untuk allograft pada pasien muda. Spesimen diambil dan dikirim untuk pemeriksaan mikrobiologis dan patologis dan juga dipertimbangkan untuk PCR (*Polymerase Chain Reaction*).^[54]

Komplikasi pasca operasi umumnya dijumpai. Pasien sepsis mungkin hipotensi dan mungkin mengalami koagulopati berat dan berdarah berlebihan setelah *bypass* kardiopulmonal yang berkepanjangan.^[10] Ketika debridemen ekstensif dan rekonstruksi akar allograft telah dilakukan, perdarahan aktif yang penting dikontrol sebelum pemberian *protamine*.^[65] Setelah pemberian *protamine*, lapang operasi ditutup dan alat *suction* dihindari, memungkinkan waktu yang cukup (biasanya 20-30 menit) untuk pembekuan darah terjadi sebelum hemostasis bedah tambahan dicoba.^[66] Agen antifibrinolitik seperti asam aminokaproat dapat digunakan pada operasi ulang sebagai pengganti trombosit, kriopresipitat, dan plasma segar beku pada pasien dengan koagulopati. Debridemen radikal dari penyakit invasif dengan selulitis periaortik, jaringan nekrotik dan abses mungkin dengan sendirinya menyebabkan blok jantung, di mana alat pacu jantung permanen akan dibutuhkan pasca operasi. Penempatan timah epikardial dan implantasi alat pacu jantung selama operasi dapat dipertimbangkan. Kegagalan organ multisistem dapat berkembang pasca operasi. Namun, pemulihan disfungsi ginjal yang disebabkan oleh glomerulonefritis kompleks imun telah diamati. Kerusakan neurologis dapat terjadi pada pasien dengan emboli serebral yang sudah ada. Abses paru, limpa, hati, dan metastatik lainnya jarang, tetapi kadang-kadang, memerlukan perawatan bedah. Abses metastasis besar mungkin harus dilakukan *drainage*, dan dalam kasus abses limpa, splenektomi harus dilakukan untuk menghindari ruptur.^[64]



3. SIMPULAN

Penegakkan diagnosis secara dini sangat baik dilakukan pada pasien dengan endokarditis katup aorta, dan jika terdapat indikasi dilakukan tindakan bedah, prosedur pembedahan harus dilakukan untuk mencegah komplikasi lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cahill T, Prendergast B. *Infective endocarditis*. Lancet. 2016;387:882–93.
2. Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, Golwala H, Patel N, Badheka A, et al. *Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011*. J Am Coll Cardiol. 2015;65:2070–6.
3. Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH. *Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: A secular trend, interrupted time-series analysis*. Lancet. 2015;385:1219–28.
4. Bor DH, Woolhandler S, Nardin R, Bruschi J, Himmelstein DU. *Infective Endocarditis in the U.S., 1998-2009: A Nationwide Study*. PLoS One. 2013;8:e60033.
5. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, Hoen B, Salaun E, Pettersson GB, et al. *Challenges in Infective Endocarditis*. J Am Coll Cardiol. 2017;69(3):325–44.
6. Fernandes A, Cassandra M, Trigo J, Nascimento J, Carmo, Cachulo M, Providência R, Costa M, et al. *Cardiac device infection: Review based in the experience of a single center*. Rev Port Cardiol. 2016;35(6):351–8.
7. Holland T, Baddour L, Bayer A, Hoen B, Miro J. *Infective endocarditis*. Nat Rev Dis Prim. 2016;1(2):16059.
8. García-Arribas D, Olmos C, Vivas D, Vilacosta I. *Endocarditis infecciosa*. Med. 2017;12(40):2380–95.
9. Menu E, Gouriet F, Casalta JP, Tissot-Dupont H, Vecten M, Saby L, et al. *Evaluation of empirical treatment for blood culture-negative endocarditis*. J Antimicrob Chemother. 2017;72:290–8.
10. Galeas JN, Perez IE, Villablanca PA, Chahal H, Jackson R, Taub CC. *Aortocavitary fistula as a complication of infective endocarditis and subsequent complete heart block in a patient with severe anemia*. J community Hosp Intern Med Perspect. 2015;5(6):29446.
11. Kelchtermans J, Grossar L, Eyskens B, Cools B, Roggen M, Boshoff D, et al. *Clinical Characteristics of Infective Endocarditis in Children*. Pediatr Infect Dis J. 2018;19(10):143–8.
12. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. *Infective endocarditis in adults: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association*. Vol. 132, Circulation. 2015. 1435–1486 p.
13. Nkoke C, Teuwafu D, Nkouonlack C, Abanda M, Kouam W, Mapina A, et al. *Challenges in the management of cardiovascular emergencies in Sub-Saharan Africa: a case report of acute heart failure complicating infective endocarditis in a semi-urban setting in Cameroon*. BMC Res Notes. 2018;11(1):259.
14. Sabzi F, Heidari A, Faraji R. *A rare case of aortic sinuses of valsalva fistula to multiple cardiac chambers secondary to periannular aortic abscess formation from underlying Brucella endocarditis*. GMS Hyg Infect Control. 2015;10:Doc14.
15. Cantier M, Mazighi M, Klein I, Desilles J, Wolff M. *Neurologic Complications of Infective Endocarditis: Recent Findings*. Curr Infect Dis Rep. 2017;19(11):41.
16. Hirai N, Kasahara K, Uno K, Ogawa Y, Ogawa T, Yonekawa S, et al. *Infective endocarditis complicated by intraventricular abscesses, pericarditis, and mycotic aneurysm due to an emerging strain of serotype VI Streptococcus agalactiae*. Jpn J Infect Dis. 2017;70(6):685–6.
17. Gomes B, Geis N, Leuschner F, Meder B, Konstandin M, Katus H, et al. *Periprocedural antibiotic treatment in transvascular aortic valve replacement*. J Interv Cardiol. 2018;5(1):123–8.
18. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. *Staphylococcus aureus infections: Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management*. Clin Microbiol Rev. 2015;28(3):603–61.
19. Roth GA, Dwyer-lindgren L, Bertozzi-villa A, Stubbs RW, Morozoff C, Naghavi M, et al. *Mortality Among US Counties, 1980 – 2014*. JAMA. 2017;317(19):1976–92.
20. Straily A, Dahlgren F, Peterson A, Paddock C. *Surveillance for Q Fever Endocarditis in the United States, 1999-2015*. Clin Infect Dis. 2017;65(11):1872–7.
21. Pettersson GB, Hussain ST. *Surgical Treatment of Aortic Valve Endocarditis*. In: Cardiac Surgery in the Adult. 5th ed. USA: McGraw-Hill Education; 2018. p. 731–41.
22. Pettersson GB, Hussain ST, Shrestha



- NK, Gordon S, Fraser TG, Ibrahim KS, et al. *Infective endocarditis: An atlas of disease progression for describing, staging, coding, and understanding the pathology*. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;147(4):1142–9.
23. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongioni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. *2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis*. Eur Heart J. 2015;36:3075–123.
 24. Liu J, Frishman WH. *Nonbacterial Thrombotic Endocarditis: Pathogenesis, Diagnosis, and Management*. Cardiol Rev. 2016;24(5):244–7.
 25. Guembe M, Alonso B, Lucio J, Pérez-Granda M, Cruces R, Sánchez-Carrillo C, et al. *Biofilm production is not associated with poor clinical outcome in 485 patients with Staphylococcus aureus bacteraemia*. Clin Microbiol Infect. 2018;24(6):659.
 26. Ike Y. *Pathogenicity of Enterococci*. Nippon Saikingaku Zasshi. 2017;72(2):189–211.
 27. Ferro J, Fonseca A. *Infective endocarditis*. Handb Clin Neurol. 2014;119:75–91.
 28. Yang E, Frazee B. *Infective Endocarditis*. Emerg Med Clin North Am. 2018;36(4):645–63.
 29. Acikel S, Kilic H, Dogan M, Yeter E. *Abscess, aneurysm, fistula, and complete AV block in infective endocarditis of the aortic valve: the four horsemen of the apocalypse*. Herz. 2014;39(6):776–9.
 30. Williams LS, Brosch JR. *Neurologic Manifestations of Infective Endocarditis*. In: Aminoff's Neurology and General Medicine: Fifth Edition. 2014.
 31. Finn T, Schattner A, Dubin I, Cohen R. *Streptococcus anginosus endocarditis and multiple liver abscesses in a splenectomised patient*. BMJ Case Rep. 2018;1(1):201.
 32. Watson A, Sookram V, Driscoll M, Morris M, Suepaul R, López-Alvarez J, et al. *Mitral Kissing Vegetation and Acquired Aortic Valve Stenosis Secondary to Infectious Endocarditis in a Goat with Suppurative Mastitis*. Vet Sci [Internet]. 2018;5(3):64. Available from: <http://www.mdpi.com/2306-7381/5/3/64>
 33. Dehghani A. *Evaluation of epidemiological, clinical, and microbiological features of definite infective endocarditis*. GMS Hyg Infect Control. 2017;12:1–7.
 34. Hitzeroth J, Beckett N, Ntuli P. *An approach to a patient with infective endocarditis*. South African Med J. 2016;106(2):145–50.
 35. Zhu W, Zhang Q, Zhang J. *The changing epidemiology and clinical features of infective endocarditis: A retrospective study of 196 episodes in a teaching hospital in China*. BMC Cardiovasc Disord. 2017;17(1):1–5.
 36. Becker K, Heilmann C, Peters G. *Coagulase-negative staphylococci*. Clin Microbiol Rev. 2014;27(4):870–926.
 37. San-Juan R, Fernández-Ruiz M, Gasch O, Camoez M, López-Medrano F, Domínguez MÁ, et al. *High vancomycin MICs predict the development of infective endocarditis in patients with catheter-related bacteraemia due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother. 2017;72(7):2102–9.
 38. Nigo M, Diaz L, Carvajal LP, Tran TT, Rios R, Panesso D, et al. *Ceftaroline-resistant, daptomycin-tolerant, and heterogeneous vancomycin-intermediate methicillin-resistant Staphylococcus aureus causing infective endocarditis*. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(3):1–7.
 39. Falcone M, Tiseo G, Durante-Mangoni E, Ravasio V, Barbaro F, Ursi MP, et al. *Risk factors and outcomes of endocarditis due to non-HACEK gram-negative bacilli: Data from the prospective multicenter Italian endocarditis study cohort*. Antimicrob Agents Chemother. 2018;62(4):1–11.
 40. Tattevin P, Revest M, Lefort A, Michelet C, Lortholary O. *Fungal endocarditis: Current challenges*. Int J Antimicrob Agents. 2014;44(4):290–4.
 41. Ambrosioni J, Martínez-García C, Llopis J, García-de-la-Maria C, Hernández-Meneses M, Tellez A. *HACEK infective endocarditis: Epidemiology, clinical features, and outcome: A case-control study*. Int J Infect Dis. 2018;76:120–5.
 42. Perrotta S, Jeppsson A, Fröjd V, Svensson G. *Surgical Treatment for Infective Endocarditis: A Single-Centre Experience*. Thorac Cardiovasc Surg. 2017;65(3):166–73.
 43. Hwang JW, Park SW, Cho EJ, Lee GY, Kim EK, Chang SA, et al. *Risk factors for poor prognosis in nosocomial infective endocarditis*. Korean J Intern Med. 2018;33(1):102–12.
 44. Hirano K, Tokui T, Inagaki M, Fujii T, Maze Y, Toyoshima H. *Aggregatibacter aphrophilus infective endocarditis confirmed by broad-range PCR diagnosis: A case report*. Int J Surg Case Rep. 2017;31:150–3.
 45. Ruiz-García J, Canal-Fontcuberta I. *Diagnosis of Active Infective Endocarditis from Examination of the Toes and Soles*. Am J Cardiol. 2016;118(7):1094.



46. Chong Y, Han SJ, Rhee YJ, Kang SK, Yu JH, Na MH. *Classic peripheral signs of subacute bacterial endocarditis*. Korean J Thorac Cardiovasc Surg. 2016;49(5):408–12.
47. Longobardo L, Zito C, Carerj S, Caracciolo G, Umland M, Khandheria B. *Role of Echocardiography in Assessment of Cardioembolic Sources: a Strong Diagnostic Resource in Patients with Ischemic Stroke*. Curr Cardiol Rep. 2018;20(12):136.
48. Ren C, Jiang S, Li B, Zhang L, Cheng N, Gong Z, et al. *Surgical treatment of aortic paravalvular abscess by infective endocarditis*. Chinese J Surg. 2014;52(4):263–6.
49. Bonzi M, Cernuschi G, Solbiati M, Giusti G, Montano N, Ceriani E. *Diagnostic accuracy of transthoracic echocardiography to identify native valve infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis*. Intern Emerg Med. 2018;13(6):937–46.
50. Sogomonian R, Alkhwam H, Vyas N, Jolly J, Nguyen J, Haftevani EAM, et al. *Avoiding transthoracic echocardiography and transesophageal echocardiography for patients with variable body mass indexes in infective endocarditis*. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2016;6(30860):1–4.
51. Leitman M, Peleg E, Shmueli R, Vered Z. *Role of negative trans-thoracic echocardiography in the diagnosis of infective endocarditis*. Isr Med Assoc J. 2016;18(7):407–10.
52. Soman R, Gupta N, Chaudhari P, Sunavala A, Shetty A, Rodrigues C. *Implications for Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis: Eight year Experience of an Infectious Disease Team in a Private Tertiary Care Centre*. J Assoc Physicians India. 2018;66(4):22–5.
53. Fortún J, Centella T, Martín-Dávila P, Lamas MJ, Pérez-Caballero C, Fernández-Pineda L, et al. *Infective endocarditis in congenital heart disease: A frequent community-acquired complication*. Infection. 2013;41(1):167–74.
54. Shrestha NK, Ledtke CS, Wang H, Fraser TG, Rehm SJ, Hussain ST, et al. *Heart valve culture and sequencing to identify the infective endocarditis pathogen in surgically treated patients*. Ann Thorac Surg. 2015;99:33–7.
55. Moreira I, Cruz C, Branco M, Galrinho A, Miranda C, Fragata J, et al. *Infective endocarditis: Surgical management and prognostic predictors*. Rev Port Cardiol. 2018;37(5):387–94.
56. Misfeld M, Girschbach F, Etz CD, Binner C, Aspern K V., Dohmen PM, et al. *Surgery for infective endocarditis complicated by cerebral embolism: A consecutive series of 375 patients*. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;147:1837–46.
57. Boodhwani M, El Khoury G. *Aortic valve repair: Indications and outcomes*. Curr Cardiol Rep. 2014;16(6):490.
58. Ardehali A, Chen JM. *Cardiac Surgery Safeguards and Pitfalls in Operative Technique*. 5th ed. California: Wolters Kluwer Health; 2016. 20–300 p.
59. Yuh DD, Vricella LA, Yang SC, Doty JR. *Johns Hopkins Textbook of Cardiothoracic Surgery*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill Co, Inc; 2014. 1150–9 p.
60. Tao E, Wan L, Wang W, Luo Y, Zeng J, Wu X. *The prognosis of infective endocarditis treated with biological valves versus mechanical valves: A meta-analysis*. PLoS One. 2017;12(4):1–14.
61. Gomes A, Jainandunsing JS, Assen S Van, Geel PP Van, Sinha B, Gelsomino S, et al. *A standardized approach to treat complex aortic valve endocarditis: a case series*. J Cardiothorac Surg. 2018;13(32):1–10.
62. Ozaki S, Kawase I, Yamashita H, Uchida S, Nozawa Y, Takatoh M, et al. *A total of 404 cases of aortic valve reconstruction with glutaraldehyde-treated autologous pericardium*. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;147(1):301–6.
63. Mitropoulos F, Kanakis M, Contrafouris C, Laskari C, Rammos S, Apostolidis C, et al. *Ross procedure in a child with Aspergillus endocarditis and bicuspid aortic valve*. Cardiovasc J Afr. 2014;25(4):e1-3.
64. Bedeir K, Reardon M, Ramlawi B. *Infective endocarditis: Perioperative management and surgical principles*. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;147:1133–41.
65. Guan Z, Shen X, Zhang Y, Li X, Gao Y, Tan J, et al. *Use of epoprostenol to treat severe pulmonary vasoconstriction induced by protamine in cardiac surgery*. Medicine (Baltimore). 2018;97(28):8–11.
66. Radulovic V, Laffin A, Hansson KM, Backlund E, Baghaei F, Jeppsson A. *Heparin and protamine titration does not improve haemostasis after cardiac surgery: A prospective randomized study*. PLoS One. 2015;10(7):1–13.



EVALUASI DAN MANAJEMEN INFERTILITAS PRIA

Leni Amelia,¹ Soraya Rahmanisa,²

¹Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran,
Universitas Lampung, Bandar Lampung, Indonesia

²Departemen Biokimia dan Biologi Molekuler, Fakultas
Kedokteran, Universitas Lampung, Bandar Lampung,
Indonesia

ABSTRAK

Infertilitas adalah suatu masalah secara psikis yang memengaruhi sekitar 15% dari semua pasangan. Kedua pasangan khususnya pria harus dievaluasi bersamaan, karena faktor pria adalah penyebab utama atau berkontribusi sekitar 40% hingga 60% pada kasus infertilitas. Selain mendeteksi kelainan yang dapat diobati, evaluasi pria dengan infertilitas sangat penting untuk menegakkan diagnosis yang mengancam jiwa terkait dengan gejala infertilitasnya, serta kondisi genetik yang terkait dengan infertilitas pria yang dapat diturunkan ke keturunan dengan reproduksi yang dibantu alat. Tes diagnostik dan teknik bedah baru telah dikembangkan dan disempurnakan, menghasilkan hasil pengobatan pada pasien yang lebih baik. Kemajuan teknologi dan ilmu pengetahuan yang meluas, teknik reproduksi seperti injeksi sperma intrasitoplasma telah menciptakan alternatif bagi pasangan yang sebelumnya hanya memiliki sedikit harapan untuk memiliki keturunan. Praktisi infertilitas harus memiliki pemahaman menyeluruh tentang kelebihan dan keterbatasan berbagai tes laboratorium serta indikasi, biaya, dan tingkat keberhasilan semua opsi pengobatan. Langkah pertama dalam evaluasi adalah riwayat menyeluruh dan pemeriksaan fisik dengan inisiasi studi laboratorium dasar.

Kata Kunci: azoospermia, infertilitas, pria, tatalaksana

ABSTRACT

Infertility is a psychological problem that affects around 15% of all couples. Both partners, especially men, must be evaluated together, because male factors are the main cause or contribute around 40% to 60% in cases of infertility. In addition to detecting treatable abnormalities, evaluation of men with infertility is very important to establish a life-threatening diagnosis related to symptoms of infertility, as well as genetic conditions associated with male infertility that can be transmitted to offspring with assisted reproduction. Diagnostic tests and new surgical techniques have been developed and refined, resulting in better treatment results for patients. Widespread technological and scientific advances, reproductive techniques such as intracytoplasmic sperm injection have created alternatives for couples who previously had little hope of having children. Infertility practitioners must have a thorough understanding of the advantages and limitations of various laboratory tests as well as indications, costs, and success rates of all treatment options. The first step in evaluation is a thorough history and physical examination with the initiation of basic laboratory studies.

Keywords: azoospermia, infertility, men, treatment



1. PENDAHULUAN

Sekitar 15% pasangan tidak dapat hamil setelah 1 tahun melakukan hubungan seksual rutin tanpa menggunakan alat kontrasepsi. Faktor dari pria bertanggung jawab sekitar 20% pada pasangan infertil dan berkontribusi pada 30%-40% lainnya.^[1] Infertilitas pria umumnya ditentukan oleh temuan analisis semen yang abnormal, meskipun faktor lain mungkin berperan dalam analisis semen yang normal.^[2]

Infertilitas pria dapat dikaitkan dengan berbagai kondisi. Beberapa kondisi bersifat reversibel, seperti obstruksi *vas deferens* dan ketidakseimbangan hormon. Kondisi lain bersifat irreversibel, seperti atrofi testis bilateral sekunder akibat infeksi virus.^[3]

Tatalaksana pada berbagai kondisi dapat memperbaiki infertilitas pria dan memungkinkan untuk pembuahan melalui hubungan seksual. Bahkan pria yang tidak memiliki sperma pada analisis semen mereka (azoospermia) mungkin memiliki produksi sperma pada testis mereka. Deteksi kondisi ini sulit sehingga membuat sebuah pasangan kesusahan mencoba terapi namun tidak efektif. Dalam mengidentifikasi penyebab genetik tertentu dari infertilitas pria pasangan akan diberitahu tentang potensi dalam mentransmisikan kondisi genetik yang dapat memengaruhi kesehatan pada keturunannya. Oleh karena itu, evaluasi komprehensif dari pasangan pria menjadikan pasangan untuk lebih memahami penyebab infertilitas mereka dan untuk mendapatkan konseling genetik jika diperlukan. Infertilitas pria dapat menjadi manifestasi dari kondisi yang mengancam jiwa, seperti tumor testis atau hipofisis.^[4]

Jika pengobatan korektif tidak tersedia, teknik reproduksi berbantu (*assisted reproductive techniques*; ART) seperti pengambilan sperma pada testis atau epididimis lalu dikombinasikan dengan fertilisasi in vitro (FIV) / injeksi sperma intrasitoplasma (ICSI) dapat digunakan. Pilihan lain termasuk inseminasi buatan atau adopsi donor.^[5,6]

2. ISI

Kapan Mengevaluasi Pria

Pasangan yang berusaha untuk hamil harus melakukan evaluasi untuk infertilitas jika kehamilan tidak terjadi dalam 1 tahun hubungan seksual rutin tanpa alat kontrasepsi. Evaluasi harus dilakukan sebelum 1 tahun jika terdapat faktor risiko infertilitas pada pria, seperti riwayat kriptorkismus bilateral (testis tidak turun) atau kemoterapi.^[2] Alasan lain mungkin termasuk faktor risiko infertilitas wanita, termasuk usia wanita lanjut usia (di atas 35 tahun) atau pasangan yang mempertanyakan potensi kesuburan pasangan pria. Jika seorang pria mungkin pernah mendapatkan pasangannya hamil sebelumnya, ini tidak dapat menyingkirkan kemungkinan faktor yang baru diperoleh yang mencegah kesuburan normal (infertilitas sekunder). Pria dengan infertilitas sekunder harus dievaluasi dengan cara komprehensif yang sama dengan pria yang belum pernah memulai kehamilan pada pasangannya.^[7]

Evaluasi Pria Infertil

Evaluasi pria infertil harus dilakukan oleh ahli urologi dan mencakup riwayat reproduksi dan medis lengkap, pemeriksaan fisik, dan setidaknya dua analisis semen idealnya dengan jarak setidaknya satu minggu. Riwayat reproduksi dan medis yang harus ditanyakan mencakup frekuensi dan lamanya koitus, durasi infertilitas dan kesuburan sebelumnya, penyakit masa kanak-kanak dan riwayat tumbuh kembang, obat-obatan, penyakit sistemik (misalnya, diabetes mellitus dan penyakit pernapasan atas) dan operasi sebelumnya (misalnya, perbaikan hernia), riwayat seksual termasuk infeksi menular seksual, dan paparan racun dari panas, bahan kimia, dan radiasi, termasuk merokok dan riwayat reproduksi keluarga dan alergi.^[2,8]

Pemeriksaan fisik

Pemeriksaan fisik umum adalah bagian penting dari evaluasi infertilitas. Selain pemeriksaan fisik umum, pemeriksaan fisik khusus pada alat kelamin termasuk (1) pemeriksaan penis termasuk lokasi meatus uretra atau



adanya plak/ lesi; (2) palpasi testis dan pengukuran ukurannya; (3) keberadaan dan konsistensi vasa dan epididimida; (4) adanya varikokel; (5) karakteristik seks sekunder termasuk *body habitus*, distribusi rambut, dan perkembangan payudara; dan (6) pemeriksaan colok dubur.^[8,9]

Berdasarkan hasil evaluasi penuh, urolog dapat merekomendasikan prosedur dan tes lain untuk menentukan penyebab infertilitas pasien. Tes-tes ini dapat mencakup analisis semen tambahan, evaluasi hormon, urinalisis pasca ejakulasi, ultrasonografi, tes khusus semen, dan skrining genetik.^[10]

Analisis Semen

Analisis semen adalah evaluasi laboratorium yang utama untuk pria yang infertil dan membantu menentukan tingkat keparahan. Diperlukan periode pantang koitus 2 hingga 3 hari sebelum air mani dapat dikumpulkan dengan masturbasi atau melalui hubungan intim menggunakan kondom pengumpul air mani khusus yang tidak mengandung zat yang merusak sperma (misalnya, Pelumas / spermisida). Spesimen dapat dikumpulkan di rumah atau di laboratorium. Spesimen harus disimpan pada suhu kamar atau, idealnya, suhu tubuh selama transportasi dan diperiksa dalam 1 jam setelah pengumpulan.^[2,10]

Analisis semen memberikan informasi tentang volume semen serta konsentrasi, motilitas, dan morfologi sperma (Tabel 1). Nilai yang berada di luar kisaran ini menunjukkan perlunya pertimbangan evaluasi klinis / laboratorium tambahan pasien.^[11] Penting untuk dicatat bahwa nilai referensi untuk parameter semen tidak sama dengan nilai minimum yang

diperlukan untuk konsepsi dan bahwa pria dengan variabel semen di luar rentang referensi mungkin subur. Dalam sebuah studi yang membandingkan 765 pasangan infertil dengan 696 pasangan subur (Tabel 2), nilai ambang batas untuk konsentrasi sperma, motilitas, dan morfologi digunakan untuk mengklasifikasikan pria sebagai *subfertile*, *indeterminate fertility*, atau *fertile* (subur).^[12] Namun, tidak satu pun dari hasil itu yang sepenuhnya mendiagnosis infertilitas. Bahkan, pasien dengan nilai dalam rentang referensi mungkin masih subfertil.^[10]

Sperma yang tidak ada pada saat ejakulasi, atau disebut azoospermia, tidak langsung dapat didiagnosis kecuali spesimen sudah disentrifugasi dan surfaktannya sudah diperiksa. Evaluasi morfologi sperma telah sangat berubah dari waktu ke waktu. Penilaian morfologi sperma dengan kriteria Kruger telah digunakan untuk mengidentifikasi pasangan yang memiliki peluang pembuahan yang buruk dengan FIV standar atau peluang pembuahan yang lebih baik dengan ICSI. Rentang nilai normal belum ditetapkan untuk parameter semen (Gambar 1).^[13]

Tabel 1. Nilai normal dari Analisis Semen^[14]

Indikator	Nilai Normal
Volume Ejakulasi	2.0-5.0 mL
pH	>7.2
Konsentrasi Sperma	>20 juta/mL
Jumlah total sperma	>40 juta/mL
% Motilitas	>50%
Progresifitas	ke >2 (skala 0-4) depan
Morfologi normal	>4% normal

Tabel 2. Kisaran *Fertile* (Subur), *Indeterminate*, dan *Subfertile* dalam pengukuran sperma dan *odds ratio* terkait ketidaksuburan^[14]

Variabel	Pengukuran Semen		
	Konsentrasi (x10 ⁶ /mL)	Motilitas (%)	Morfologi (% normal)
Fertile	>48.0	>63	>12
Indeterminate	13.5-48.0	32-63	9-12
Odds rasio univariat terkait infertilitas (95% CI)	1.5 (1.2-1.8)	1.7 (1.5-2.2)	1.8 (1.4-2.4)
Subfertile	<13.5	<32	<9
Odds rasio univariat terkait infertilitas (95% CI)	5.3 (3.8-8.3)	5.6 (3.5-8.3)	3.8 (3.0-5.0)





Gambar 1. Contoh-contoh morfologi sperma yang bervariasi: (a) normal; (b) cacat bagian tengah; (c) cacat ekor; (D) kepala meruncing.^[14]

Evaluasi Endokrin

Abnormalitas hormonal dari aksis hipotalamus-hipofisis-testis diketahui sebagai penyebab infertilitas pria. Pemeriksaan laboratorium endokrin diperiksa jika diperoleh hasil analisis semen abnormal, gangguan fungsi seksual, atau tanda atau gejala klinis lain yang menunjukkan adanya endokrinopati yang spesifik.^[15] Evaluasi hormonal awal harus terdiri dari pengukuran hormon perangsang folikel serum (FSH), *luteinizing hormone* (LH), testosteron, dan prolaktin. Hubungan testosteron, LH, FSH, dan prolaktin membantu mengidentifikasi berbagai kondisi klinis, seperti disfungsi steroidogenik/spermatogenik primer atau disfungsi pada hipofisis. Kadar FSH serum normal tidak menjamin adanya spermatogenesis yang baik. Namun, peningkatan kadar FSH bahkan dalam kisaran atas "normal" merupakan indikasi kelainan pada spermatogenesis.^[8,16]

Urinalisis Pasca Ejakulasi

Ejakulasi dengan volume rendah atau bahkan tidak ada menunjukkan ejakulasi *retrograde* (semen masuk kembali ke kandung kemih melalui uretra), kurangnya emisi, obstruksi saluran ejakulasi, hipogonadisme (testosteron rendah), atau terdapat penyakit bawaan seperti tidak adanya *vas deferens* bilateral bawaan (*congenital bilateral absence of the vas*

deferens; CBAVD).^[3,17] Penjelasan lain dari ejakulasi dengan volume sedikit adalah pengumpulan yang tidak lengkap dan periode singkat (<2 hari) pantang koitus. Ejakulasi *retrograde* dapat terjadi pada pria yang menderita diabetes dan mereka yang menderita kanker testis yang telah terjadi diseksi kelenjar getah bening yang dapat mengganggu saraf simpatik. Untuk mendiagnosis kemungkinan ejakulasi *retrograde*, urinalisis pasca ejakulasi (analisis sampel urin setelah ejakulasi) harus dilakukan untuk setiap pria yang volume ejakulasinya rendah dan yang belum didiagnosis dengan hipogonadisme atau CBAVD.^[17]

Urinalisis pasca ejakulasi dilakukan dengan cara sentrifugasi spesimen dan memeriksa surfaktan secara mikroskopis. Adanya sperma dalam urinalisis pasca ejakulasi pada pasien dengan azoospermia menunjukkan adanya ejakulasi *retrograde*. Jumlah sperma yang signifikan harus ditemukan dalam urin pasien dengan oligospermia dan volume ejakulasi rendah untuk di diagnosis ejakulasi *retrograde*.^[18,19]

Ultrasonografi

Ultrasonografi skrotum

Kebanyakan kelainan skrotum terlihat dan teraba pada pemeriksaan fisik. Ini termasuk varikokel (urat melebar di skrotum), spermatokel (kista epididimis), tidak adanya vas deferens, indurasi epididimis, dan massa testis. Ultrasonografi skrotum dapat mengidentifikasi varikokel yang tidak teraba. Ultrasonografi skrotum mungkin berguna untuk mengklarifikasi temuan yang ambigu pada pemeriksaan, seperti yang dapat terjadi pada pasien dengan testis yang berada di atas skrotum, kantung skrotum kecil, atau anatomi lain yang mempersulit pemeriksaan fisik.^[2,20]

Ultrasonografi Transrektal

Temuan vesikula seminalis berdilatasi, dilatasi saluran ejakulasi, dan/ atau struktur kistik prostat pada transrektal ultrasonografi (TRUS) menunjukkan adanya obstruksi saluran ejakulasi lengkap atau parsial. Vesikula seminalis yang normal besar diameter anteroposterior kurang dari 2,0 cm. Pasien dengan obstruksi saluran

ejakulasi komplit menghasilkan volume ejakulasi sedikit, fruktosa negatif, bersifat asam, dan azoospermia dan mungkin terdapat dilatasi vesikula seminalis yang dapat diidentifikasi oleh ultrasonografi. Pasien dengan CBAVD mungkin juga memiliki temuan ini karena sering tidak memiliki vesikula seminalis atau atrofi. Pasien dengan obstruksi saluran ejakulasi parsial sering datang dengan volume ejakulasi yang rendah, konsentrasi sperma menurun dan/ atau motilitas yang buruk. Kista di saluran ejakulasi dapat diidentifikasi dengan ultrasonografi dan kadang-kadang dilakukan tindakan reseksi transurethral ("unroofing"), yang dapat memungkinkan sperma dapat keluar saat ejakulasi.^[21]

Tes Klinis Khusus tentang Semen dan Sperma

Dalam beberapa kasus, analisis semen gagal memprediksi secara akurat kesuburan pria. Tes klinis khusus harus dilakukan hanya untuk kasus-kasus di mana identifikasi penyebab infertilitas pria dan akan dilakukan pengobatan.

Morfologi Sperma Yang Ketat

Implikasi klinis dari morfologi yang buruk masih kontroversial. Studi awal mengevaluasi kegunaan morfologi sperma yang ketat dalam memprediksi tingkat pembuahan selama FIV menggunakan skor lebih besar dari 14%. Namun, penelitian selanjutnya melaporkan tingkat pembuahan yang terendah untuk pasien dengan skor morfologi kurang dari 4%.^[22] Tingkat kehamilan juga telah dilaporkan suboptimal dengan skor yang lebih rendah, tetapi beberapa penelitian baru-baru ini melaporkan tidak ada hubungan antara morfologi dan hasil FIV. Hubungan antara skor morfologi dan tingkat kehamilan dengan inseminasi intrauterin (IUI) dan hubungan seksual telah diperiksa. Namun, tidak ada konsensus tentang implikasi skor morfologi yang buruk. Selanjutnya, interpretasi morfologi sperma bervariasi dari laboratorium ke laboratorium. Namun, kelainan morfologis tertentu yang langka, seperti sperma tanpa akrosom, sangat prediktif terhadap kegagalan membuahi sel telur. Namun, dalam banyak kasus, pembuahan dan kehamilan sangat mungkin terjadi

bahkan dengan skor morfologi yang sangat rendah.^[8]

Kuantisasi Leukosit dalam Semen

Peningkatan jumlah leukosit (sel darah putih) dalam semen telah dikaitkan dengan penurunan fungsi dan motilitas sperma. Di bawah mikroskop, baik leukosit dan sel-sel imatur yang belum matang tampak serupa dan secara tepat disebut "round cells." Laboratorium harus memastikan bahwa kedua jenis sel tersebut dievaluasi untuk membedakan antara kemungkinan infeksi dan sperma yang belum matang. Berbagai tes tersedia untuk membedakan leukosit dari sel spermas yang belum matang. Pria dengan piospermia (lebih dari 1 juta leukosit per mililiter) harus dievaluasi untuk infeksi atau peradangan saluran genital. Kultur semen juga dapat bermanfaat untuk menentukan keberadaan adanya mikroorganisme.^[23]

Tes Interaksi Sperma-Serviks Lendir

Tes postcoital adalah pemeriksaan mikroskopis dari lendir serviks yang dilakukan sebelum ovulasi yang diharapkan dan dalam beberapa jam setelah hubungan seksual untuk mengidentifikasi adanya sperma motil dalam lendir. Ini digunakan untuk mengidentifikasi faktor serviks yang berkontribusi terhadap infertilitas. Pemeriksaan dapat menunjukkan bukti nyata terdapat peradangan serviks yang selanjutnya dapat ditatalaksana. Meskipun nilainya telah dipertanyakan secara serius, beberapa dokter masih menganggapnya sebagai tes diagnostik yang berguna karena dapat membantu mengidentifikasi teknik koital yang tidak efektif atau masalah serviks [26].^[2]

Integritas DNA

Uji "TUNEL" digunakan untuk menilai fragmentasi DNA. Pengujian integritas DNA mengacu pada berbagai tes yang digunakan untuk mengevaluasi tingkat fragmentasi DNA sperma. Penilaian integritas DNA sperma telah dievaluasi dalam korelasi kemampuan untuk hamil dengan hubungan seksual, IUI, FIV, dan FIV menggunakan ICSI. Studi menunjukkan tingkat kehamilan yang lebih rendah secara statistik signifikan pada pasien dengan gangguan integritas DNA sperma. Meskipun



demikian, banyak pasangan dengan integritas DNA sperma terganggu hamil melalui hubungan seksual [16-18]. Satu penelitian besar menunjukkan bahwa integritas DNA abnormal dalam sampel yang digunakan untuk IUI adalah memprediksi tingkat kehamilan. Sebagian besar penelitian telah memeriksa nilai prediktif pengujian integritas DNA sperma dalam FIV rutin dan FIV menggunakan ICSI.^[24] Meta-analisis dari studi yang diterbitkan telah menemukan efek prediksi kecil, signifikan secara statistik dari hasil integritas DNA pada tingkat kehamilan untuk FIV dengan atau tanpa ICSI. Data menunjukkan bahwa pengujian integritas DNA mungkin bermanfaat dalam mengidentifikasi mereka yang berisiko mengalami keguguran berulang.^[25]

Skrining Genetik

Kelainan genetik dapat menyebabkan infertilitas dengan memengaruhi produksi dan/ atau transportasi sperma. Tiga faktor genetik paling umum yang diketahui terkait dengan infertilitas pria adalah mutasi gen fibrosis kistik yang berhubungan dengan CBAVD, kelainan kromosom yang mengakibatkan gangguan fungsi testis, dan mikrodelesi kromosom Y (YCMD) yang terkait dengan gangguan spermatogenesis. Azoospermia dan oligospermia berat (konsentrasi sperma <5 juta/mL) sering dikaitkan dengan kelainan genetik. Pria dengan azoospermia non-obstruktif (ANO) dan oligospermia berat harus diberitahu bahwa mereka mungkin memiliki kelainan kromosom atau YCMD. Konseling genetik harus dilakukan setiap kali kelainan genetik ditemukan.^[8,26]

Tatalaksana untuk Infertilitas Pria

Ada beberapa penyebab infertilitas yang tidak ada pengobatannya. Misalnya, sampai saat ini tidak ada pengobatan untuk merangsang produksi sperma ketika tubulus seminiferus rusak parah; contohnya pada kasus sindrom Klinefelter dan YCMD. Sebaliknya, beberapa kondisi azoospermia, seperti pada kasus obstruksi, mungkin sperma dapat diekstraksi dari tubulus seminiferus testis secara langsung. Jika sperma yang sudah matang didapat, dapat digunakan

untuk *cryopreserved* atau digunakan segera untuk membuahi oosit melalui FIV. Bahkan dalam kasus dengan kegagalan testis primer, seperti sindrom Klinefelter, teknik pengambilan sperma dapat digunakan bersama dengan ICSI. Namun ada beberapa konsekuensi secara genetik untuk dilakukan prosedur ini.^[27]

Tatalaksana hormonal khusus tersedia untuk pria yang infertilitasnya disebabkan dari hipogonadisme hipogonadotropik, yaitu, dari kelainan hipofisis/ hipotalamus di mana kelenjar hipofisis tidak melepaskan hormon gonadotropik yang merangsang testis mengeluarkan sperma.^[28] Jika hipogonadotropik hasil hipogonadisme dari hiperprolaktinemia (peningkatan kadar prolaktin), hipogonadisme dapat dilakukan pengobatan dan kesuburan dapat dipulihkan dengan menurunkan konsentrasi prolaktin serum. Jika hiperprolaktinemia dihasilkan dari suatu obat, obat itu harus dihentikan. Jika hasil hiperprolaktinemia berasal dari tumor hipofisis setelah dilakukan pemeriksaan pencitraan resonansi magnetik, adenoma dapat diobati dengan agonis dopamin, seperti *cabergoline* atau *bromocriptine*. Dimulainya kembali spermatogenesis normal biasanya terjadi selama setidaknya 3 hingga 6 bulan.^[2,29]

Pada beberapa pasien yang memiliki tumor hipofisis yang besar (*macroadenoma*), hipogonadisme hipogonadotropik nampaknya merupakan hasil dari kerusakan permanen pada sel gonadotropik oleh massa adenoma. Menurunkan konsentrasi serum prolaktin dan mengangkat tumor dalam keadaan ini mungkin tidak cukup untuk meningkatkan konsentrasi testosteron dan jumlah sperma. Jadi, jika konsentrasi testosteron serum tidak meningkat ke normal dalam waktu 6 bulan setelah konsentrasi prolaktin serum telah dikurangi menjadi normal, pengobatan gonadotropin dapat dipertimbangkan.^[14]

Penghapusan Agen Gonadotoksik

Berbagai macam zat kimia dapat memengaruhi kualitas atau kuantitas sperma, termasuk obat-obatan. Obat-obatan di bawah ini merupakan contoh obat-obat yang dikaitkan dengan infertilitas pria dan harus dihindari:^[30]



- Steroid anabolik
- Anti-androgen (mis., *Nilutamide*, *bicalutamide*, *flutamide*)
- Antihipertensi (mis., Spironolakton)
- Allopurinol
- Agen kemoterapi (mis., Siklofosamid)
- Kolkisin
- Siklosporin
- Dilantin
- Antibiotik (mis., Gentamisin, nitrofurantoin, eritromisin, tetrasiklin)
- Opioid
- Anti-psikotik

Radiasi

Testis yang langsung terkena radiasi pengion dapat kehilangan sel germinal dan disfungsi sel Leydig. Kemungkinan memiliki keturunan di masa mendatang menjadi berkurang oleh dosis radiasi ke testis sekitar 7,5 Gy keatas.^[31]

Pengobatan dengan Human Chorionic Gonadotropin dan Human Menopausal Gonadotropin

Pria yang memiliki hipogonadisme hipogonadotropik karena penyakit hipotalamus dapat diobati dengan hormon pelepas gonadotropin (GnRH). Pengobatan dimulai dengan *human chorionic gonadotropin* (hCG), 1500 hingga 2000 IU tiga kali per minggu secara subkutan atau intramuskular selama setidaknya 6 bulan. hCG memiliki aktivitas biologis pada LH.^[32] Dosis hCG disesuaikan ke atas sesuai dengan gejala hipogonadisme, konsentrasi testosteron serum, dan parameter semen. Beberapa pasien dengan keadaan hipogonadotropik yang didapat dapat distimulasi dengan hCG saja untuk menghasilkan sperma yang cukup. Jika setelah 6 bulan pasien tetap azoospermia atau sangat oligospermia, maka *human menopausal gonadotropin* atau FSH rekombinan dapat ditambahkan.^[14]

Pengobatan Infeksi Genital

Pria yang tidak subur jarang mengalami gejala atau tanda infeksi genital akut atau prostatitis, tetapi kadang-kadang didiagnosis memiliki infeksi saluran urogenital dengan adanya peningkatan leukosit dalam air mani. Sayangnya, mikroorganisme spesifik

jarang diidentifikasi. Tidak jelas apakah leukospermia berperan sebagai patogen dalam infertilitas atau bukan. Terdapatnya leukosit dapat menurunkan kapasitas fungsional sperma dengan pelepasan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Kultur semen harus dilakukan jika terdapat lebih dari 1 juta leukosit dalam semen; Namun, hasilnya biasanya buruk dan tidak terdiagnosis.^[33]

Meskipun tidak ada gejala, pasien dengan leukospermia walaupun hasil kultur negatif diobati dengan setidaknya 10 hari antibiotik seperti doksisiklin atau kuinolon. Terapi kedua biasanya diberikan jika leukosit bertahan dalam semen setelah antibiotik. Namun, hasil yang buruk membuat klinisi sulit untuk menunjukkan hubungan sebab-akibat antara infeksi genital dan infertilitas pada pria. Pengecualian terhadap pasien dengan riwayat gonore, tuberkulosis, dan penyakit menular seksual spesifik lainnya, yang mengarah ke obstruksi saluran genital di epididimis atau *vas deferens*.^[34]

Pengobatan Antibodi Sperma

Terdapatnya antibodi sperma dapat dideteksi pada permukaan sperma atau dalam cairan mani dengan tes *immunobead* atau reaksi campuran antiglobulin. Glukokortikoid telah digunakan pada pasien tersebut. Prednison dosis tinggi terus menerus atau intermiten hingga 6 bulan telah menunjukkan dalam *placebo-control-trials* untuk meningkatkan kehamilan secara signifikan. Namun, ada efek samping dari terapi kortikosteroid dosis tinggi termasuk nekrosis aseptik caput femoralis. Akibatnya, sebagian besar pasangan mencoba ART, seperti ICSI.^[35]

Terapi Empiris

Banyak pengobatan telah digunakan secara empiris untuk infertilitas pria, termasuk klomifen sitrat dan hormon lainnya serta vitamin. Namun, ketika uji klinis prospektif *placebo-controlled* telah dilakukan dengan jumlah subjek yang memadai dalam uji coba *randomized placebo-controlled trials*, tidak ada metode ini (termasuk klomifen sitrat dan FSH rekombinan manusia) yang terbukti efektif dalam oligospermia atau azoospermia dari etiologi yang tidak



diketahui. Beberapa data menunjukkan bahwa aromatase inhibitor (mis., *Anastrozole*) dapat meningkatkan konsentrasi sperma pada pria dengan oligospermia atau azospermia yang parah sebelum pengambilan sperma untuk ICSI.^[36]

Rekomendasi lain yang sering dibuat untuk pria infertil adalah untuk memakai celana *boxer* tidak seperti joki pacuan kuda dan tidak mandi air panas atau mandi. Alasannya adalah bahwa peningkatan suhu skrotum dapat mengganggu produksi sperma. Namun, terdapat penelitian yang dilakukan 12 bulan terhadap pria yang mengenakan atribut atletik ketat ditemukan sedikit peningkatan suhu skrotum tetapi tidak ada perubahan dalam kualitas semen. Demikian pula, tidak ada perubahan dalam parameter semen yang ditemukan pada pria yang sering mandi sauna atau mandi air panas.^[2]

Teknik Reproduksi Berbantuan (Assisted Reproductive Techniques; ART)

ART umumnya digunakan untuk pengobatan pasangan wanita-pria dengan oligospermia berat dan azospermia. IUI terdiri dari mencuci spesimen semen ejakulasi untuk menghilangkan prostaglandin, meningkatkan konsentrasi sperma dalam volume kecil pada media kultur, dan menyuntikkan suspensi sperma langsung ke dalam rongga rahim menggunakan kateter kecil melalui leher rahim. Inseminasi ini dilakukan sebelum ovulasi. Pada pasangan dengan infertilitas pria ringan, IUI meningkatkan tingkat kehamilan bila dibandingkan dengan inseminasi intraservikal atau siklus alami. Namun, dalam kasus oligospermia sedang hingga berat, IUI jarang berhasil.^[14]

Inseminasi Buatan dengan Donor Semen

Alternatif untuk ART bagi banyak pasangan adalah inseminasi buatan dengan sperma donor. Metode ini memiliki tingkat keberhasilan yang sangat tinggi pada wanita yang normal dengan hampir 50% tingkat kehamilan dalam enam siklus inseminasi.^[37]

3. SIMPULAN

Penting untuk disadari bahwa infertilitas seringkali merupakan faktor

sekunder akibat pria. Di masa lalu, pria dengan infertilitas memiliki pilihan pengobatan yang relatif sedikit. Namun saat ini, banyak alat dan pemeriksaan untuk menentukan etiologi subfertilitas pria dan memberikan opsi pengobatan untuk beberapa pasangan. Pria dengan parameter semen abnormal atau faktor risiko infertilitas lain yang diketahui harus menjalani evaluasi urologis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Inhorn MC, Patrizio P. *Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century*. Hum Reprod Update. 2015;21(4):411–26.
2. Jungwirth A, Diemer T, Dohle GR, Giwercman A, Kopa Z, Krausz C, et al. *Guidelines on Male Infertility*. United Kingdom: European Association of Urology; 2015. 1–48 p.
3. Pereira-ferrari L, Sotomaior S, Raskin S, Foundation OC. *Congenital Bilateral Absence of the Vas Deferens as an Atypical Form of Cystic Fibrosis: Reproductive Implications and Genetic Counseling*. Andrology. 2018;6(1):127–35.
4. Harza M, Voinea S, Ismail G, Gagiu C, Baston C, Preda A, et al. *Predictive Factors for Natural Pregnancy after Microsurgical Reconstruction in Patients with Primary Epididymal Obstructive Azoospermia*. Int J Endocrinol. 2014;2014:1–6.
5. Toner JP, Ph D, Coddington CC, Doody K, Voorhis B Van. *Society for Assisted Reproductive Technology and assisted reproductive technology in the United States : a 2016 update*. Fertil Steril. 2016;106(3):541–6.
6. Pereira N, O'Neill C, Lu V, Rosenwaks Z, Palermo G. *The safety of intracytoplasmic sperm injection and long-term outcomes*. Reproduction. 2017;154(6):F61-70.
7. Harris ID, Fronczak C, Roth L, Meacham RB. *Fertility and the Aging Male*. Rev Urol. 2011;13(4):184–90.
8. Sharma A. *Male Infertility; Evidences, Risk Factors, Causes, Diagnosis and Management in*



- Causes and Risk Factors of Infertility.* Ann Clin Lab Res. 2017;5(3):1–10.
9. Vitrikas KR, Grant D, Medicine F, Air T, Base F. *Evaluation and Treatment of Infertility.* Am Fam Physician 309. 2015;91(5):308–14.
 10. Khatun A, Rahman S, Pang M. *Clinical assessment of the male fertility.* Obs Gynecol Sci. 2018;61(2):179–91.
 11. Wang C, Swerdloff RS. *Limitations of Semen Analysis as a Test of Male Fertility and Anticipated Needs from Newer Tests.* Fertil Steril. 2014;102(6):1502–7.
 12. Patel AS, Yau J, Ramasamy R. *Prediction of male infertility by the World Health Organization laboratory manual for assessment of semen analysis: A systematic review.* Arab J Urol. 2018;16(1):96–102.
 13. Kiratli S, Yuncu M, Kose K, Ozkavukcu S. *A comparative evaluation of migration sedimentation method for sperm preparation.* Syst Biol Reprod Med. 2018;64(2):122–9.
 14. Gardner D, Shoham Z. *The Boston IVF Handbook of Infertility.* Boca Raton: CRC Press; 2018. 115–29 p.
 15. Ring JD, Lwin AA, Köhler TS. *Current medical management of endocrine-related male infertility.* Asian J Androl. 2016;18:357–63.
 16. Katz DJ, Teloken P, Shoshany O. *Male infertility—The other side of the equation.* Aust Fam Physician. 2017;46(9):641–6.
 17. Flannigan R. *Genetic Diagnostics of Male Infertility in the Clinical Practic.* Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017;44:26–37.
 18. Shoshany O, Abhyankar N, Elyaguov, Niederberger C. *Efficacy of treatment with pseudoephedrine in men with retrograde ejaculation.* Andrology. 2017;5(4):744–8.
 19. Sigman M. *Introduction: Ejaculatory problems and male infertility.* Fertil Steril. 2015;104(5):1049–50.
 20. Capriotti T, Murphy T. *Ischemic Stroke.* Home Healthc now. 2016;34(5):259–66.
 21. Chen X, Wang H, Wu RP, Liang H, Mao XP, Mao CQ, et al. *The performance of transrectal ultrasound in the diagnosis of seminal vesicle defects: a comparison with magnetic resonance imaging.* Asian J Androl. 2014;16:907–11.
 22. Kovac JR, Smith RP, Cajipe M, Lamb DJ, Lipshultz LI. *Men with a complete absence of normal sperm morphology exhibit high rates of success without assisted reproduction.* Asian J Androl. 2017;19:39–42.
 23. Jung JH, Kim MH, Kim J, Baik SK, Koh S, Park HJ. *Treatment of Leukocytospermia in Male Infertility: A Systematic Review.* World J Mens Heal. 2016;34(3):165–72.
 24. Bach PV, Schlegel PN. *Sperm DNA damage and its role in IVF and ICSI.* Basic Clin Androl. 2016;26(15):1–10.
 25. Durmaz A, Mıçılı SC, Vatansever S, Gündüz C, Bağrıyanık HA, Dikmen N. *Case Report COMET , TUNEL , and TEM analysis of an infertile male with short tail sperm.* J Turk Ger Gynecol Assoc. 2015;16:54–7.
 26. Barratt CLR, Björndahl L, Jonge CJ De, Lamb DJ, Martini FO, Mclachlan R, et al. *The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance—challenges and future research opportunities.* Hum Reprod Update. 2017;23(6):660–80.
 27. Hawksworth DJ, Szafran AA, Jordan PW, Dobs AS, Herati AS. *Infertility in Patients With Klinefelter Syndrome: Optimal Timing for Sperm and Testicular Tissue Cryopreservation.* Rev Urol. 2018;20(2):56–62.
 28. Dabbous Z, Atkin SL. *Hyperprolactinaemia in male infertility: Clinical case scenarios.* Arab J Urol. 2018;16(1):44–52.
 29. Hospital M, Gude D, Finasteride-associated FM. *Hyperprolactinemia: An often missed cause of male infertility.* J Hum Reprod Sci. 2011;4(2):4–6.
 30. Zavras N, Siristatidis C, Siatelis A, Koumariou A. *Fertility Risk Assessment and Preservation in Male and Female Prepubertal and Adolescent Cancer Patients.* Clin Med Insights Oncol. 2016;10:49–57.
 31. Biedka M, Kuźba-kryszak T, Nowikiewicz T. *Fertility impairment*



- in radiotherapy*. Contemp Oncol. 2016;20:199–204.
32. Rajkanna J, Tariq S, Oyibo SO. *Successful fertility treatment with gonadotrophin therapy for male hypogonadotrophic hypogonadism*. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2016;2016:150124.
 33. Schuppe H, Pilatz A, Hossain H, Diemer T, Wagenlehner F, Weidner W. *Urogenital Infection as a Risk Factor for Male Infertility*. Dtsch Arztebl Int. 2017;114(19):339–46.
 34. Wagner H, Cheng JW, Ko EY. *Role of reactive oxygen species in male infertility: An updated review of literature*. Arab J Urol. 2018;16(1):35–43.
 35. Yasin AL, Yasin AL, Basha WS. *The Epidemiology of Anti-Sperm Antibodies Among Couples with Unexplained Infertility in North West Bank, Palestine*. J Clin Diagnostic Res. 2016;10(3):QC01-3.
 36. Tadros N, Sabanegh E. *Empiric medical therapy with hormonal agents for idiopathic male infertility*. Indian J Urol. 2017;33:194–8.
 37. Hododjojo E, Queljoe E De, Tendean OS. *Indikasi inseminasi intrauterine akibat faktor pria*. J Kedokt Komunitas dan Trop. 2015;3(3):118–27.



**PENGGUNAAN ANTIBODI
MONOKLONAL SEBAGAI TERAPI
PILIHAN PADA PENDERITA ARTRITIS
REUMATOID UNTUK MENCEGAH
KOMPLIKASI KARDIOVASKULER**

**Leonard Christianto Singjie¹, Immanuel Felix¹,
Reynaldo Halomoan Siregar¹**

¹Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran,
Universitas Katolik Indonesia
Atma Jaya, Jakarta

ABSTRAK

Pendahuluan. Penyakit kardiovaskular adalah penyakit dengan tingkat kematian tertinggi di dunia. Angka kematian di Indonesia pada tahun 2016 sebesar 37%. Salah satu penyebab penyakit kardiovaskular adalah penyakit autoimun. Artritis Reumatoid (RA) adalah penyakit autoimun yang sering menimbulkan komplikasi penyakit kardiovaskuler. Tatalaksana yang tepat pada penyakit RA akan mencegah komplikasi kardiovaskuler.

Pembahasan. Artritis reumatoid adalah penyakit inflamasi kronis yang berdampak pada persendian. Inflamasi kronis ini juga menyebabkan efek pada pembuluh darah dengan menyebabkan terbentuknya aterosklerosis. Pada pasien RA, aterosklerosis disebabkan oleh sitokin proinflamasi, seperti IL-6 dan TNF- α , yang mengaktifasi reaksi imun dan menyebabkan terbentuknya plak hingga dapat menyebabkan ruptur. Selain proses inflamasi, obat antiinflamasi non steroid yang seringkali digunakan untuk mengobati RA, juga dapat meningkatkan resiko penyakit kardiovaskular sebanyak 2-3 kali. OAINS memiliki hubungan dengan apoptosis sel dan memiliki efek kardiotosik akibat peningkatan ROS dan kolesterol yang dapat menyebabkan penyakit kardiovaskular. Beberapa penelitian menemukan *anti-IL-1 β* antibodi monoklonal yang disebut Canakinumab. *IL-1 β* adalah mediator inflamasi yang poten. Canakinumab bekerja dengan cara menetralkan sinyal dari *IL-1 β* dan menurunkan inflamasi pada pasien dengan penyakit autoimun sehingga mengurangi kemungkinan pasien terkena penyakit kardiovaskular. Penelitian yang dilakukan untuk mengetahui dosis poten Canakinumab, menemukan bahwa 150 mg Canakinumab selama dua minggu adalah dosis paling poten. **Kesimpulan:** Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa antibodi monoklonal dapat digunakan sebagai terapi pilihan pada penderita RA untuk mencegah terjadinya penyakit kardiovaskular terkait dengan RA.

Kata Kunci: antibodi monoklonal, penyakit kardiovaskular, Artritis Reumatoid, *anti-IL-1 β* monoclonal antibody, inflamasi

ABSTRACT

Introduction: Cardiovascular disease is a disease with the highest mortality rates in the world. CVD accounts for 31% death around the world in 2015. In Indonesia, CVD caused 37% death in 2016. One of many risk factors for CVD is autoimmune disease. Rheumatoid Arthritis (RA) as an autoimmune disease has the highest prevalence among other autoimmune diseases. **Discussion:** RA is a chronic inflammation disease that affect someone's joints. This chronic inflammation also affect vascular by promoting the development of atherosclerosis. Atherosclerosis in RA is caused by proinflammation cytokines like IL-6 and TNF- α that activate immune cells related to plaque formation. Together with other factors, this process could lead to the rupture of the plaque. Besides the inflammation process, NSAID that is used to treat RA could also raise the CVD risk by 2-3 times higher. NSAID is related to cell apoptosis and has cardiotoxic effect because



there will be an increase in ROS level and cholesterol level and could lead to Cardiovascular diseases. Several studies found that there is an anti-IL-1 β monoclonal antibody called Canakinumab. IL-1 β itself is a potent inflammation mediator. Canakinumab works by neutralize the signal from IL-1 β and depress the inflammation in patient with autoimmune disease and decrease the development of CVD. A study was conducted to test the most potent dose for Canakinumab. The result show that 150mg Canakinumab for 2 weeks is the most potent dose. **Conclusion:** According to several studies, monoclonal antibody can be use as a drug of choice for RA therapy to prevent cardiovascular disease related to rheumatoid arthritis.

Keywords: monoclonal antibody, Cardiovascular Disease, Rheumatoid Arthritis, anti-IL-1 β monoclonal antibody, inflammation

1. PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular merupakan penyakit dengan tingkat mortalitas nomor satu di seluruh dunia. Menurut data *World Health Organization* (WHO), pada tahun 2015, sebanyak 17,7 juta (31%) orang di dunia meninggal akibat penyakit kardiovaskular.^[1] Di Indonesia sendiri, penyakit kardiovaskular menyumbang mortalitas sebesar 37% pada tahun 2016, lebih banyak dari kematian akibat penyakit tidak menular lainnya.^[2]

Tingginya prevalensi penyakit kardiovaskular di dunia disebabkan oleh berbagai macam faktor resiko yang ada pada masyarakat, salah satunya penyakit autoimun. Arthritis Reumatoid merupakan salah satu penyakit autoimun yang berkaitan dengan peningkatan resiko terjadinya penyakit kardiovaskular pada penduduk di dunia. Arthritis Reumatoid merupakan penyakit autoimun dengan prevalensi terbanyak di dunia, menurut penelitian Scott Hayter dan Mathew Cook pada tahun 2012 di Amerika Serikat.^[3]

Pada penelitian yang dilakukan oleh Avina-Zubieta, 50% dari kematian awal penderita penyakit Arthritis Reumatoid disebabkan oleh penyakit kardiovaskular. Hal ini bisa disebabkan karena disregulasi imun dan juga adanya efek samping dari pengobatan Arthritis Reumatoid. Pengobatan Arthritis Reumatoid yang banyak digunakan pada saat ini adalah OAINS. Penggunaan OAINS yang berlebih dapat menyebabkan dampak negatif pada sistem kardiovaskular akibat dari efek samping OAINS. Sehingga semakin lama orang terkena Arthritis Reumatoid, semakin besar kemungkinan seorang pasien terkena penyakit kardiovaskular.^[4]

Melihat kondisi di atas, maka dibutuhkan sebuah alternatif pengobatan

Arthritis Reumatoid yang tidak memiliki dampak negatif terhadap penyakit kardiovaskular. Penelitian terakhir menemukan bahwa Canakinumab, sebuah antibodi monoklonal yang berpotensi untuk mengobati penyakit tertentu, terbukti dapat mengurangi resiko terjadinya penyakit kardiovaskular. Canakinumab juga dapat berguna dalam mengobati penyakit autoimun, salah satunya Arthritis Reumatoid. Sehingga, Canakinumab berpotensi dalam menurunkan resiko penyakit kardiovaskular pada penderita Arthritis Reumatoid.^[5]

2. PEMBAHASAN

2.1. Arthritis Reumatoid dan Penyakit Kardiovaskuler

Arthritis Reumatoid adalah penyakit inflamasi kronik yang dapat mempengaruhi persendian. Hal ini disebabkan akibat kegagalan sistem imun, sehingga menyerang bagian dari tubuh sendiri. Gejala pada penderita Arthritis Reumatoid adalah:

1. Rasa nyeri, panas, dan pembengkakan pada sendi,
2. Rasa nyeri memburuk terutama pada pagi hari,
3. Demam, rasa lelah, dan juga terdapat penurunan berat badan.

Pada awal perjalanan penyakit, Arthritis Reumatoid menyerang sendi - sendi kecil. Seiring berjalannya waktu, gejala - gejala tersebut menyebar pada sendi yang lebih besar, seperti pergelangan tangan, lutut, siku, dan juga pinggul. Sebagian besar gejala Arthritis Reumatoid dirasakan pada kedua sisi (bilateral).

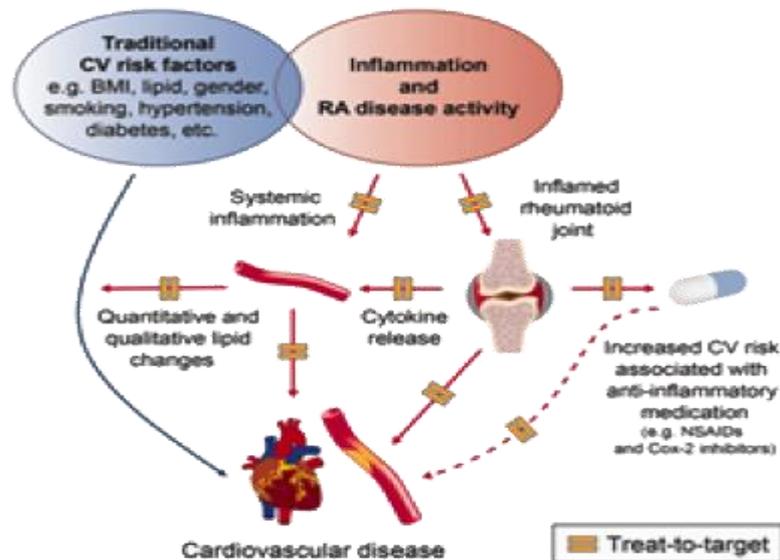
Pada sekitar 40% dari pasien juga merasakan nyeri pada daerah tubuh lainnya. Arthritis Reumatoid juga bisa menyerang beberapa bagian tubuh lainnya, seperti kulit, mata, hati, dan pembuluh darah. Pada pembuluh darah,



inflamasi sistemik pada pasien RA, berkaitan erat dengan percepatan pada perkembangan *atherosclerosis*. Adanya peningkatan sintesis dan pelepasan sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6 pada sirkulasi sistemik, menjadi faktor penting dalam terjadinya disfungsi endotelial. TNF- α akan menginduksi pelepasan sitokin dengan mengaktifasi monosit dan IL-6 akan mengaktifasi sel imun yang terkait dalam pembentukan plak.^[6]

Selain adanya sitokin

proinflamasi, proses terjadinya *atherosclerosis* ditandai oleh beberapa hal lain seperti adanya akumulasi dari partikel lemak, sel imun, autoantibodi, dan juga autoantigen. Semua faktor tersebut akan mengakibatkan terjadinya penebalan pada tunika intima pembuluh darah. Penebalan ini dihubungkan dengan berkurangnya elastisitas, penyempitan lumen, penurunan aliran darah, dan terjadi ruptur pada plak.^[7]



Gambar 1. Hubungan Artritis Reumatoid dan Penyakit Kardiovaskular^[8]

Disfungsi endotelial merupakan tahap pertama dari terjadinya aterosklerosis. Faktor lain yang berhubungan dengan hal ini adalah konsentrasi angiotensin II yang tinggi, hipertrofi otot polos, *peripheral resistance*, dan oksidasi LDL.^[9] Perbedaan bentuk kerusakan juga berkaitan dengan peningkatan adhesi leukosit terhadap endotel dan juga peningkatan permeabilitas endotel dengan ekspresi *multiple Vascular Cell Adhesion Molecules* (VCAM), *Intercellular Adhesion Molecules-1* (ICAM-1), *selectins*, dan *chemokines*.^[10] Makrofag juga dihubungkan dengan upregulasi dari TLR (*Toll Like Receptor*) yang akan meningkatkan deretan aktivasi makrofag dan pelepasan NO, oksigen reaktif, endotelin, dan enzim proteolitik. Hal-hal tersebut akan berakibat pada peningkatan resiko dari terjadinya ruptur.^[11]

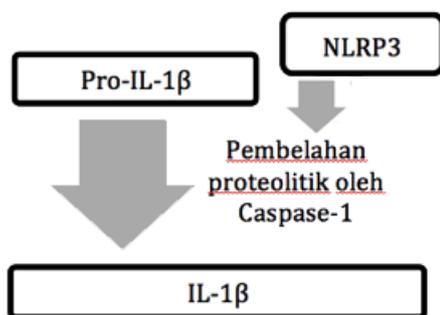
Melihat keadaan di atas, dapat disimpulkan bahwa risiko penyakit jantung meningkat pada pasien dengan RA. Tingginya beban inflamasi pada RA merupakan penyebab pada peningkatan risiko penyakit jantung hingga 2-3 kali lipat. Selain itu, terapi anti-inflamasi pada Artritis Reumatoid seperti OAINS, juga meningkatkan risiko penyakit jantung. Hal ini dikarenakan penggunaan OAINS mengakibatkan apoptosis sel dan juga mempunyai efek kardi toksik oleh karena adanya peningkatan ROS yang menimbulkan stres oksidatif.^[8] Selain itu keberhasilan dalam pengobatan RA pada studi-studi yang dilakukan menemukan bahwa terdapat peningkatan kadar kolesterol.^[12]

2.2. Canakinumab

Canakinumab adalah anti-IL-1 β antibodi monoklonal yang dikembangkan oleh Novartis. Canakinumab bekerja dengan menetralkan sinyal dari IL-1 β

sehingga menekan inflamasi pada pasien dengan penyakit autoimun. Menurut data pada model binatang dan studi *in vitro*, IL-1 β merupakan mediator inflamasi yang lebih poten dibandingkan dengan IL-1 α . IL-1 β adalah sitokin yang mengeluarkan gen pro-inflamasi yang berfungsi dalam respon imun dan inflamasi, akan tetapi IL-1 β juga berperan dalam penyakit – penyakit autoimun, misalnya Arthritis Reumatoid. IL-1 β dapat diproduksi oleh beberapa tipe sel, yaitu makrofag, keratinosit, fibroblast, mikroglia, astrosit, mast, endothelial, neuronal, dan juga sel Schwann. Ketidaknormalan pada produksi IL-1 β merupakan karakteristik dan penyakit autoimun, terutama pada penyakit autoinflamasi.

Canakinumab berikatan terhadap IL-1 β dengan tingkat afinitas yang tinggi untuk mencegah terjadinya ikatan antara IL-1 β dengan reseptor tipe 1 dan tipe 2. Akibat tidak terjadinya ikatan antara IL-1 β dengan reseptor tipe 1 dan tipe 2, maka reaksi inflamasi pada pasien tidak terjadi. Canakinumab juga tidak mengakibatkan reaksi silang dengan IL-1 α sehingga cocok digunakan sebagai terapi.



Gambar 2. Mekanisme Aktivasi IL-1 β ^[13]

Transmisi Canakinumab dapat dilakukan secara intravena maupun subkutan. Pada penelitian yang dilakukan terhadap 24 subyek, ditemukan bahwa Canakinumab mampu mengurangi IL-1 β dalam tubuh sampai lebih dari 90%. Penelitian penggunaan Canakinumab saat ini terus berlanjut terhadap beberapa penyakit yang memiliki prevalensi yang cukup tinggi di kalangan masyarakat.^[5]

2.3. Penggunaan Canakinumab

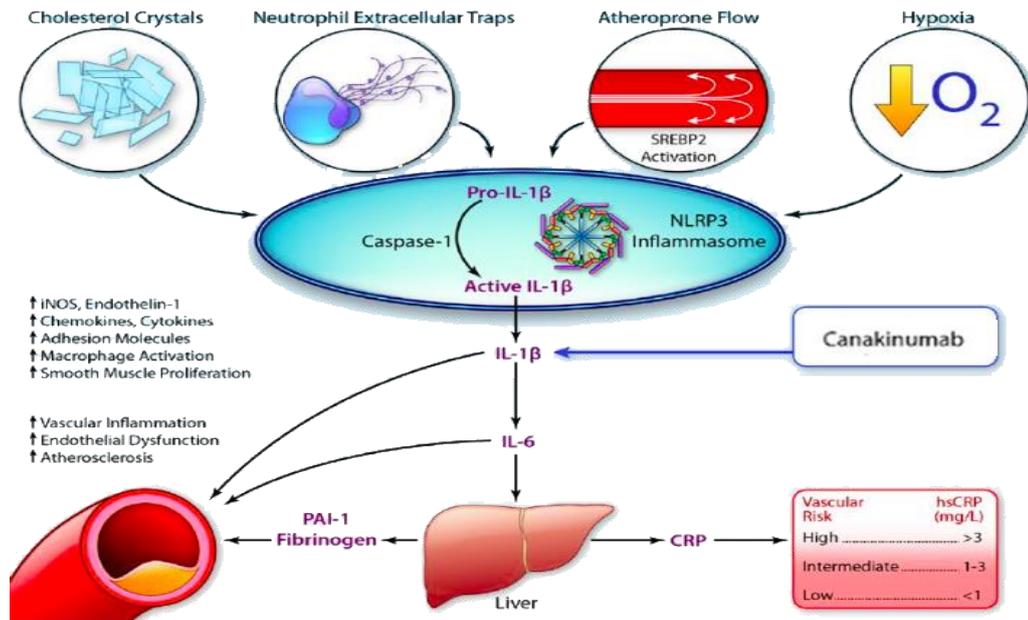
terhadap Arthritis Reumatoid dan Penyakit Kardiovaskular

Sebagai anti-IL-1 β antibodi monoklonal, Canakinumab dapat digunakan sebagai terapi untuk Arthritis Reumatoid. Dalam sebuah penelitian, terapi dengan menggunakan Canakinumab ini dilakukan selama 12 minggu terhadap 274 pasien yang menderita Arthritis Reumatoid. Pemberian Canakinumab diberikan secara acak yang terbagi atas 4 regimen, yaitu :

1. 150 mg Canakinumab secara subkutan per 4 minggu
2. 300 mg Canakinumab secara subkutan (2 injeksi 150 mg Canakinumab per 2 minggu)
3. 600 mg Canakinumab secara intravena untuk dosis awal, lalu diikuti dengan dosis 300 mg per 2 minggu
4. Placebo secara subkutan per 2 minggu

Dari hasil yang didapatkan pada penelitian ini, pemberian Canakinumab 150 mg secara subkutan per 4 minggu menunjukkan hasil terapi yang jauh lebih signifikan dibandingkan dengan pemberian placebo. Respon yang signifikan juga ditemukan pada pemberian Canakinumab 300 mg secara subkutan per 2 minggu, akan tetapi perbedaannya dengan placebo tidak signifikan. Tidak ditemukan juga perbedaan yang signifikan pada pemberian Canakinumab 600 mg secara intravena yang diikuti dengan pemberian 300 mg Canakinumab secara subkutan per 2 minggu bila dibandingkan dengan pemberian placebo.^[14]

Dalam menetralkan IL-1 β pada pasien RA, Canakinumab menunjukkan efek intraseluler, pemberian Canakinumab dapat memberikan umpan balik negatif pada produksi IL-1 β dan normalisasi konsentrasi IL-1 β pada orang yang sehat. Secara farmakologi, Canakinumab mengikat dan menangkap IL-1 β dan dengan demikian menetralkan aktivitasnya, mencegah interaksi dengan reseptornya (IL-1 β R). Injeksi subkutan tunggal 150 mg Canakinumab pada pasien RA menunjukkan bahwa konsentrasi serum puncak terjadi sekitar 7 hari; disposisi obat nampak linier dan stasioner, dengan waktu paruh berkisar antara 22 sampai 33 hari.



Gambar 3. Mekanisme Kerja Canakinumab terhadap Penyakit Kardiovaskular^[15]

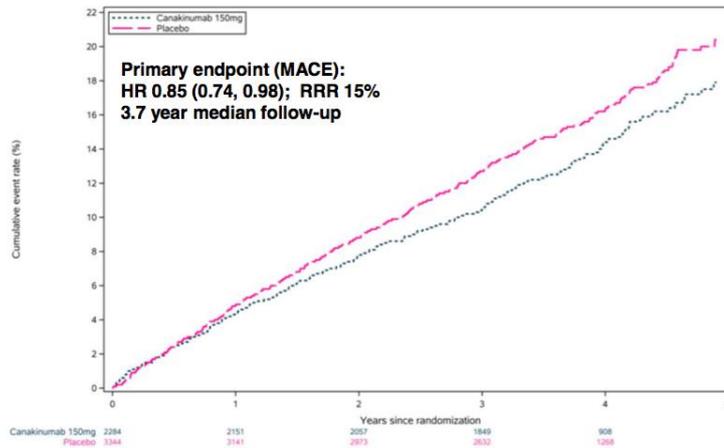
Dalam penelitian penggunaan Canakinumab pada pasien Arthritis Reumatoid, didapatkan hasil yang menunjukkan bahwa pemberian Canakinumab dapat menurunkan aktivitas inflamasi. Berdasarkan penelitian mengenai risiko penyakit jantung pada pasien dengan Arthritis Reumatoid, menunjukkan bahwa semakin tinggi aktivitas inflamasi akan berdampak pada peningkatan risiko terjadinya penyakit jantung. Karena aktivitas inflamasi dapat diturunkan pada pemberian terapi Canakinumab, para peneliti melakukan uji coba terhadap pasien dengan riwayat penyakit jantung dengan aktivitas inflamasi pada tubuhnya.

Uji klinis penggunaan Canakinumab telah dilakukan pada 10.061 orang dengan riwayat penyakit jantung dan kadar *C-reactive protein* sensitivitas tinggi (Hs-CRP) diatas 2mg/L, kadar *C-reactive protein* ini menandakan adanya inflamasi yang bisa menjadi indikasi risiko terkena penyakit jantung. Pasien dengan penyakit RA, mengalami proses inflamasi oleh karena auto-imun sehingga akan terjadi peningkatan dari kadar *C-reactive protein*, dan hal ini berhubungan dengan pengurangan sirkulasi daripada kolesterol dalam tubuh, yang bisa meningkatkan risiko penyakit jantung. Para peneliti

melakukan uji klinis dan membandingkan hasil penggunaan antara dosis 50 mg sejumlah 2.170 pasien, 150 mg sejumlah 2.284 pasien, 300 mg sejumlah 2.263 pasien, dengan penggunaan placebo sejumlah 3.344 pasien. Canakinumab diberikan secara injeksi subkutan setiap 3 bulan dalam kurun waktu selama 4 tahun. Hasil yang di dapat setelah 4 tahun penelitian, menunjukkan tingkat risiko terjadinya penyakit jantung setelah percobaan uji klinis Canakinumab. Berikut adalah hasilnya :

1. Grup placebo menunjukkan hasil rata-rata 4,5 kejadian per tahun per 100 pasien
2. Grup 50 mg menunjukkan hasil rata-rata 4,11 kejadian penyakit jantung per tahun per 100 pasien (tidak signifikan bila dibandingkan dengan placebo)
3. Grup 150 mg menunjukkan hasil rata-rata 3,86 kejadian penyakit jantung per tahun per 100 pasien (15% menurunkan risiko penyakit jantung bila dibandingkan dengan placebo)
4. Grup 300 mg menunjukkan hasil rata-rata 3,9 kejadian penyakit jantung per tahun per 100 pasien (14% menurunkan risiko penyakit jantung bila dibandingkan dengan placebo)

Benefit apparent within first year of treatment and sustained throughout trial duration



6.

7.

Gambar 4. Tingkat Efektivitas Canakinumab Terhadap Plasebo^[15]

Dosis 150 mg merupakan dosis yang terbaik dalam menurunkan risiko terkena penyakit jantung karena dosis ini paling signifikan dalam menurunkan risiko penyakit jantung karena inflamasi dibandingkan dengan dosis lainnya.^[17]

3. SIMPULAN

Tingginya tingkat mortalitas akibat penyakit kardiovaskular menunjukkan bahwa metode yang selama ini digunakan kurang efektif. Arthritis Reumatoid turut menambah tingkat mortalitas dari penyakit kardiovaskular, dimana ditemukan, bahwa 50% dari kematian dini pasien RA adalah akibat dari penyakit kardiovaskular. Hal ini disebabkan oleh karena adanya pengaruh RA pada pembentukan aterosklerosis. Selain itu, pengobatan RA yang selama ini digunakan turut memperbesar resiko terjadinya penyakit kardiovaskular.

Berdasarkan pada penelitian – penelitian yang telah kami kaji, kami menemukan bahwa Canakinumab memiliki kemampuan untuk mengobati penyakit Arthritis Reumatoid dan mampu mencegah terjadinya penyakit kardiovaskular. Oleh karena itu dapat disimpulkan, antibodi monoklonal dapat digunakan sebagai terapi pilihan pada penderita RA untuk mencegah terjadinya penyakit kardiovaskular terkait dengan RA.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. *Cardiovascular diseases (CVDs)* [Internet]. 2017 May 17 [cited 2017 Sep 21]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
2. World Health Organization, others. *Noncommunicable diseases country profiles 2014*. 2014 [cited 2017 Sep 22]; Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/128038/1/9789241507509_eng.pdf
3. The Autoimmune Registry. *Estimates of Prevalence for Autoimmune Disease*. 2012 [cited 2017 Sep 21]. Available from: <http://www.autoimmuneregistry.org/autoimmune-statistics/>
4. Zegkos T, Kitas G, Dimitroulas T. "Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: assessment, management and next steps." *Ther Adv Musculoskelet Dis*. (2016). 22 September 2017. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4872174/>>
5. Dhimolea E. "Canakinumab." *mAbs* (2010). 22 September 2017. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20065636#>>
6. Choy E. "Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis." *Rheumatology* (2012). 22 September



2017. <
https://academic.oup.com/rheumatology/article/51/suppl_5/v3/1787104>
7. Amaya-Amaya J, Montoya-Sánchez L, Rojas-Villarraga A. "Cardiovascular Involvement in Autoimmune Diseases." *BioMed Res Int* (2014). 2017 Sep 21. <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4142566/>>
8. Ghosh R, Alajbegovic A, Gomes AV. "NSAIDs and Cardiovascular Diseases: Role of Reactive Oxygen Species." *Oxid Med Cell Longev* (2015). 2017 Sep 21. <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4592725/>>
9. Martínez-Berriotxo A, Ruiz-Irastorza G, Egurbide M-V, Rueda M, Aguirre C. "Homocysteine, Antiphospholipid Antibodies And Risk Of Thrombosis In Patients With Systemic Lupus Erythematosus." *Lupus* (2004). 2017 Sep 21. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15645748>>
10. López-Mejías R, Genre F, González-Juanatey C, González-Gay MA. "Autoantibodies And Biomarkers Of Endothelial Cell Activation In Atherosclerosis." *VASA* (2014). 2017 Sep 21. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24627313>>
11. López-Pedraza C, Pérez-Sánchez C, Ramos-Casals M, Santos-Gonzalez M, Rodriguez-Ariza A, Cuadrado MJ. "Cardiovascular Risk In Systemic Autoimmune Diseases: Epigenetic Mechanisms Of Immune Regulatory Functions." *Clin Dev Immunol* (2012). 2017 Sep 21. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21941583>>
12. Kraakman MJ, Dragoljevic D, Kammoun HL, Murphy AJ. "Is The Risk Of Cardiovascular Disease Altered With Anti-Inflammatory Therapies? Insights From Rheumatoid Arthritis." *Clin Transl Immunol* (2016). 2017 Sep 21. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4910124/>>
13. Ridker PM. "Closing the Loop on Inflammation and Atherothrombosis: Why Perform the Cirt and Cantos Trials?" *Trans Am Clin Climatol Assoc* (2013). 2017 Sep 21. <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23874021>>
14. Ait-Oudhia S, Lowe PJ, Mager DE. "Bridging Clinical Outcomes of Canakinumab Treatment in Patients With Rheumatoid Arthritis With a Population Model of IL-1 β Kinetics." *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol* (2012). 2017 Sep 21. <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23835885>>
15. "Novartis Phase III Study Shows ACZ885 (Canakinumab) Reduces Cardiovascular Risk In People Who Survived A Heart Attack" . Novartis. 2017. 2017 Sep 22. Available from: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-phase-iii-study-shows-acz885-Canakinumab-reduces-cardiovascular-risk>
16. American College of Cardiology. *Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcome Study*. By Paul M. Ridker dan Anthony A. Bavry. 2017. 2017 Sep 21. Available from: <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2017/08/26/08/35/cantos>
17. NHS. *Anti-inflammatory drug may help prevent heart attacks*. By Bazian. 2017. 2017 Sep 21. Available from: <https://www.nhs.uk/news/heart-and-lungs/anti-inflammatory-drug-may-help-prevent-heart-attacks/>



ABSTRAK

Anemia Fanconi adalah kelainan autosom resesif dapat disebabkan karena kelainan bawaan atau faktor genetik, yang nantinya cenderung mengarah keganasan. Gen yang bermutasi pada penyakit ini di kenal sebagai FANC (Fanconi Anemia Complementation). Gambaran klinis muncul secara progresif akibat kegagalan sumsum tulang, mengakibatkan kelainan fisik yang paling sering berupa perawakan pendek, hiperpigmentasi kulit, abnormal pada kepala seperti mikrosefali ataupun hidrocefali. Temuan yang lain sangat mendasari ialah kelainan hematologi dimana jumlah eritrosit mengalami penurunan.

Kata Kunci : anemia fanconi, gambaran klinis, genetik

ABSTRACT

Fanconi anemia is an autosomal recessive disorder caused by congenital abnormalities or genetic factors, which later tend to lead to malignancy. The mutated gene in this disease is known as FANC (Fanconi Anemia Complementation). Clinical features appear progressively due to bone marrow failure, resulting in physical abnormalities that are most often in the form of short stature, skin hyperpigmentation, abnormal in the head such as microcephaly or hydrocephaly. Another very underlying finding is a hematological disorder in which the number of erythrocytes decreases.

Keywords: clinical features, fanconi anemia, genetic

1. PENDAHULUAN

Anemia Fanconi (FA) pertama kali dijelaskan oleh Dokter Anak yaitu Guido Fanconi di negara Swiss pada tahun 1927, dokter tersebut menemukan 3 bersaudara yang memiliki kombinasi spesifik dari kegagalan sumsum tulang progresif, kelainan fisik, perawakan pendek, dan mengalami hipogonadisme serta hiperpigmentasi kulit.^[1] Anemia Fanconi adalah kelainan autosom resesif yang disebabkan karena kelainan bawaan atau faktor genetik yang nantinya akan cenderung mengarah keganasan dimana tipe keganasan yang sering muncul adalah *acute myeloid leukemia*. Anemia Fanconi diklasifikasikan ke dalam ketidakstabilan kromosom *Ataxia telangiectasia*, *Bloom syndrome* dan *Warner syndrome*. Sindrom ketidakstabilan kromosom merupakan kelompok gangguan karena kecacatan dalam perbaikan DNA,

peningkatan resiko kanker dan perubahan fenotip lainnya.^[1,2] Penelitian tentang frekuensi Anemia Fanconi di dunia sangat langka. Pada penelitian tahun 2000 tingkat kejadian Anemia Fanconi adalah 1 banding 350.000 kelahiran, paling banyak terdapat di daerah Afrika Selatan. Penelitian baru-baru ini telah menunjukkan rata-rata frekuensi 1:181 orang dengan Anemia Fanconi berada di Amerika Serikat. Estimasi pada tahun 2010 adalah 550 hingga 975 individu akan menderita Anemia Fanconi dan hal tersebut terbukti dimana 31 anak per tahun dilahirkan dengan Anemia Fanconi di Amerika Serikat.^[3] Indonesia belum pernah tercatat melakukan penelitian tentang Anemia Fanconi ini karena pada negara ini belum ada kasus yang cukup untuk membuktikan pasien benar-benar terkena penyakit anemia tersebut. Gambaran klinis pada Anemia Fanconi sangat bervariasi, beberapa pasien

sering datang dengan keluhan yang paling ringan seperti tubuh menjadi pendek tidak sesuai dengan usia sekarang, strabismus, dan kelainan warna kulit. Gejala yang berat biasanya sudah mengarah kekeganasan.^[3,4] Pasien Anemia Fanconi memiliki usia harapan hidup yang lebih rendah dari manusia pada umumnya, usia rata-rata kematian pada pasien tersebut yaitu usia 30 tahun.^[4]

2. PEMBAHASAN

Anemia adalah suatu keadaan tubuh dengan jumlah eritrosit atau jumlah hemoglobin dalam sel darah merah atau eritrosit lebih rendah dari jumlah normal sehingga tidak dapat memenuhi fungsinya untuk menyediakan suplai oksigen bagi seluruh tubuh. Salah satu jenis anemia adalah Anemia Fanconi.^[3,4]

Anemia Fanconi merupakan penyakit genetik gangguan autosom resesif yang ditandai dengan gangguan malformasi, gangguan hematologi, dan kecenderungan mengalami keganasan. Gen yang bermutasi pada penyakit ini disebut sebagai FANC (*Fanconi Anemia Complementation*) ... yang termasuk dalam gen ini adalah FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1 (BRCA2), FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCI (BRIP1), FANCL, FANCM (PALB2). Mutasi gen FANCA adalah yang paling sering bermutasi sekitar 60-65% pada pasien, FANCA juga telah dianggap sebagai gen yang dapat berubah-ubah.^[4]

Penyebab pada penyakit ini masih idiopatik tapi erat kaitannya dengan kegagalan sumsum tulang memproduksi sel darah yang tidak adekuat. Anemia Fanconi memiliki gambaran klinis yaitu pada pemeriksaan fisik berupa abnormal pada ibu jari dan beberapa pasien ditemukan tidak memiliki jari, perawakan pendek, hiperpigmentasi kulit, abnormalitas bentuk kepala (mikrosefali, hidrocefali), wajah yang abnormal (berbentuk segitiga), pada tulang belakang ditemukan spina bifida dan skoliosis, ... pada mata ditemukan strabismus, katarak dan ptosis. Kelainan ginjal dan jantung juga ditemukan pada penyakit ini. Kelainan hematologis adalah gejala paling serius pada Anemia Fanconi. Pada usia 40 tahun, 98% pasien dengan Anemia Fanconi akan

mengalami beberapa jenis kelainan hematologis. Gejala muncul secara progresif, sehingga mendeteksinya sering salah karena dikaitkan dengan suatu keganasan seperti gejala *acute myeloid leukemia* (AML). Saat lahir, pemeriksaan hematologi darah lengkap biasanya normal, dimana terjadi makrositosis atau anemia megaloblastik, didefinisikan sebagai sel darah merah besar yang tidak biasanya merupakan kelainan pertama yang terdeteksi, sering dalam dekade pertama kehidupan (usia ± 7 tahun). Dalam kurun waktu 10 tahun ke depan, lebih dari 50% pasien dengan kelainan hematologi akan mengalami pansitopenia, yang dapat didefinisikan sebagai kelainan pada dua atau lebih garis keturunan sel darah.^[4,5]

3. KESIMPULAN

Anemia Fanconi sangat jarang ditemukan di Indonesia dikarenakan pasien yang ditemukan sangat sedikit atau sama sekali belum adanya kasus yang tercatat. Anemia Fanconi adalah penyakit yang belum diketahui dengan pasti penyebabnya akan tetapi dari berbagai sumber hal ini dikarenakan kegagalan sumsum tulang akibat gangguan autosom yang resesif. Selain melihat dari hasil gambaran klinis, dapat dipertimbangan untuk melakukan pemeriksaan penunjang yang memadai sehingga diagnosis penyakit ini dapat ditegakkan.

4. SARAN

Mengingat bahwa gambaran klinis pada penyakit ini hanya dilakukan melalui tinjauan pustaka, maka sebaiknya perlu dilakukan kembali penelitian lebih lanjut dengan menggunakan penelitian analitik (*cross sectional, case control, studi kohort*).

DAFTAR PUSTAKA

1. Ahammad, F. *Fanconi Anemia*. Case Report. Khulna Medical Collage & Hospital. 2017.
2. Duszczak, A. *Fanconi Anemia: Main Oral Manifestations*. Articiel Review. Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Federal Do Paraná. 2014.
3. Tamary, H. *The Molecular Biology of Fanconi Anemia*. Articiel Review. Sadar Faculty of Medicine Tel Aviv University Israel. 2014.



4. Hays, L. *Fanconi Anemia: Guidelines for Diagnosis and Management*. Editor. Dave Frohmayer. Edisi 4. City of Eugene: Willamette street. 2014.
5. Latour, R. *Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Fanconi Anemia: the EBMT Experience*. 2013;122 (26): 4279-4286.



PELAJARI HIV, HENTIKAN STIGMA DAN DISKRIMINASI ORANG DENGAN HIV/AIDS (ODHA)

Ridwan Balatif¹

¹Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran
Universitas Sumatra Utara

PENDAHULUAN

Stigma adalah ciri negatif yang menempel pada pribadi seseorang karena pengaruh lingkungannya. Stigma bermula dari pikiran seseorang atau masyarakat yang percaya bahwa HIV/AIDS berasal dari perilaku menyimpang yang tidak dapat diterima di masyarakat. Stigma kepada Orang Dengan HIV/AIDS (ODHA) tergambar dalam sikap sinis, perasaan akan ketakutan yang berlebihan serta pengalaman negatif terhadap ODHA.¹ Diskriminasi adalah perbedaan perlakuan terhadap seseorang (berdasarkan warna kulit, agama, suku, dan sebagainya). Isolasi sosial, penyebaran status HIV dan penolakan di berbagai bidang kegiatan masyarakat seperti dunia pendidikan, kerja, dan layanan kesehatan merupakan bentuk diskriminasi yang sering terjadi pada ODHA.

ODHA (Orang Dengan HIV/AIDS) seringkali dijadikan sebagai sasaran diskriminasi di masyarakat. Bahkan tidak jarang mereka mengalami pengucilan oleh masyarakat sekitar. Baru-baru ini 14 murid SD yang mengidap HIV di Solo dikecam oleh orangtua siswa lainnya agar dikeluarkan dari sekolah mereka dikarenakan orangtua siswa lainnya takut anak-anak mereka tertular HIV.² Hal yang serupa terjadi pada 3 anak pengidap HIV di Samosir, mereka terancam diusir dari sekolah bahkan masyarakat mengultimaturnya agar ketiganya diusir dari Kabupaten Samosir. Alasan yang sama dilontarkan oleh masyarakat setempat yang takut bila anak-anak mereka tertular HIV dari ketiga anak tersebut.³

Tidak hanya didalam negeri, berbagai diskriminasi juga diterima oleh

penderita di luar negeri. "*Putriku menolak pergi ke rumah sakit untuk mendapatkan pengobatan. Putriku meninggal karena takut akan stigma dan diskriminasi yang dicap oleh masyarakat*". Kalimat tersebut diucapkan oleh seorang nenek dari Ghana yang kehilangan putrinya yang juga merupakan ODHA.⁴

Penelitian Maharani (2014) yang bertujuan untuk mengetahui informasi tentang stigma dan diskriminasi terhadap ODHA pada pelayanan kesehatan di Kota Pekanbaru bahwa diskriminasi dalam bentuk dilecehkan secara lisan dengan mengatakan penyakit HIV dengan nada lantang, pemberian makan dibawah pintu, seprai tidak diganti-ganti, dan sebagainya. Meskipun telah mendapat pelatihan, masih ada petugas kesehatan yang merasa cemas ketika berhadapan pasien ODHA terutama di ruang rawat inap. Berikut penuturannya: "*Yaaa pada saat menangani pasien HIV/AIDS perasaan cemas pasti adalah,, karena kita tidak tahu pori-pori tangan kita terluk, tubuh kita terluka, sandal kita, mungkin pada saat operasi kejatuhan cairan darah, ketuban pada saat section itu biasanya muncrat.. tetap kita ada cemas dalam menanganinya*"

Penuturan lainnya diungkapkan oleh ODHA yang berkunjung ke dokter gigi. Berikut penuturannya: "*Waktu saya pergi ke dokter gigi, jadi pas saya duduk di kursi pelayanannya,, ibuk itu kan pegang status RM saya,, tanpa sengaja dia liat kode nomornya saya,, langsung berubah ekspresinya terkejut melihat kode itu, (saya liat sendiri ekspresinya berubah), dokter itu tiba-tiba menoleh ke kamar belakang bilang ke perawatnya, "heeehh kok nggak bilang itu pasien HIV (dengan suara agak berisik), kemudian dokter itu balik lagi ,, dia pake sarung tangan , masker,*



kacamata, disuruhnya saya membuka mulut.. kemudian dilihatnya.., Oh ini nggak pa pa.. (padahal waktu itu gigi saya berlubang,, jadi niat mau dicabut biar ga sakit lagi),, tapi nadanya ketus seperti mau marah-marah,, padahal awalnya ramah aja, bilang gini "lihat giginya,, hmmm nggak pa pa ini,, Tapi kan buk saya dirujuk tadi disini suruh cabut buk,"siapa bilang,"Nggak pa pa kok", Kan saya yang dokter gigi, bukan mereka... yaa sudah sana keluar"⁵.

Berbagai stigma dan diskriminasi yang telah dipaparkan sebelumnya, penulis menuangkan berbagai informasi mengenai penyakit HIV serta cara penularannya yang didapat dari berbagai artikel. Penulis berharap akan membuka wawasan terutama kepada masyarakat agar dapat merasakan penderitaan para ODHA sehingga bisa meningkatkan rasa empati terhadap ODHA, dengan harapan stigma dan diskriminasi terhadap ODHA bisa dihentikan.

ISI

1. Seputar HIV/AIDS

HIV atau *Human Immunodeficiency Virus* adalah virus RNA yang memiliki selubung yang menyerang sel imun terutama sel T CD4.⁶ Seorang penderita HIV dikatakan mengalami kondisi AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*) jika kadar CD4 didalam darah < 200 sel/mm³. Bila tidak segera diobati, ODHA akan lebih mudah terinfeksi penyakit lain hingga terkena kanker akibat melemahnya sel imun.⁷ Data dari WHO 2018, di seluruh dunia pada akhir 2017 sekitar 36,9 juta orang hidup dengan HIV dengan 1,8 juta orang mendapat kasus baru HIV.⁸

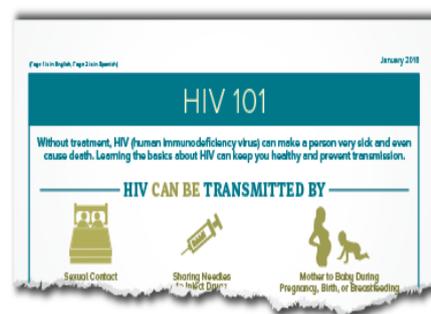
Berdasarkan data dari Kementerian Kesehatan, jumlah kumulatif infeksi HIV yang dilaporkan sampai dengan Juni 2018 sebesar 301.959 jiwa (47% dari estimasi ODHA pada tahun 2018 sebesar 640.443 jiwa).

Jumlah kasus HIV yang dilaporkan setiap tahunnya mengalami peningkatan. Kementerian Kesehatan terus berupaya agar mencegah terjadinya kenaikan kasus baru HIV. Hal ini sesuai dengan upaya pencegahan dan pengendalian HIV/AIDS untuk mewujudkan target *three zero* pada tahun 2030, yaitu:

- 1) *Zero new HIV infection* (Tidak ada lagi penularan infeksi baru HIV)
- 2) *Zero discrimination* (Tidak ada lagi stigma dan diskriminasi pada penderita HIV)
- 3) *Zero AIDS-related deaths* (Tidak ada lagi kematian akibat AIDS).⁹

2. Cara Penularan

Kadar HIV tinggi pada dua cairan tubuh yaitu darah dan semen.¹⁰ Penularan HIV melalui kontak seksual, memakai jarum bekas ODHA, transfusi darah dari ODHA (sangat jarang terjadi), dan dari ibu ke anak. Kegiatan seperti berenang bersama ODHA, berciuman, berjabat tangan, makan bersama, dan berbagi peralatan kamar mandi (seperti tisu, toilet) tidak menularkan HIV.¹¹



Gambar 1. Cara-cara penularan HIV¹².



Gambar 2. Beberapa hal yang tidak menularkan HIV¹¹

3. Tahapan Infeksi HIV

Ketika HIV masuk kedalam tubuh seseorang, terdapat 3 tahap perkembangan infeksi HIV:

16. Infeksi akut HIV

Merupakan tahap awal infeksi HIV dan terjadi dalam 2-4 minggu pasca infeksi HIV. Gejala yang mungkin timbul berupa gejala seperti flu misalnya demam, sakit kepala, dan ruam. Pada tahap ini HIV bereplikasi dan menyebar di dalam tubuh penderita dengan cepat.

17. Infeksi kronik HIV

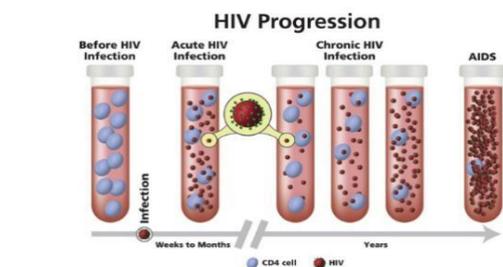
Disebut juga tahap asimtomatik (tidak menimbulkan gejala). HIV tetap bermultiplikasi tetapi dalam keadaan lambat. Meskipun begitu penderita tetap bisa menularkan infeksi kepada orang lain. Bila penderita tidak diobati dalam waktu diatas 5 tahun, maka infeksi HIV akan berkembang menjadi AIDS

18. AIDS

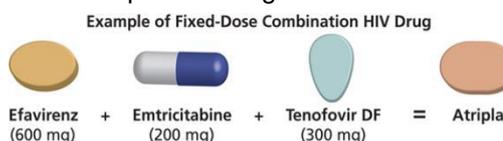
Merupakan tahap akhir infeksi HIV. Pada tahap ini sudah menjadi tahap yang sangat menyiksa para ODHA. Kondisi AIDS menyebabkan sistem imun penderita sangat lemah sehingga berbagai penyakit infeksi ataupun kanker dapat dengan mudah menyerang penderita. Pada tahap ini biasanya ODHA hanya bisa bertahan selama 3 tahun jika tidak diobati.⁷

Saat ini HIV bukanlah vonis mati seperti di masa lalu. Terapi dengan obat *highly active antiretroviral therapy* (HAART, penggunaan tiga jenis obat anti-HIV yang berbeda) dapat meningkatkan harapan hidup penderita hingga 55 tahun dibandingkan dengan

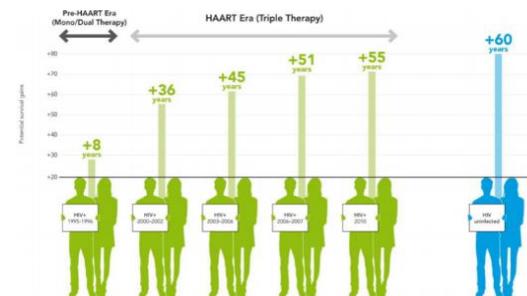
penggunaan obat monoterapi yang meningkatkan harapan hidup hingga 8 tahun (gambar 5).¹³ Obat anti-HIV yang digunakan akan menurunkan perbanyak jumlah HIV di dalam tubuh dan akan meningkatkan sistem daya tahan tubuh. Obat anti-HIV juga dimodifikasi sedemikian rupa (*fixed dose combination*, dalam 1 obat terdapat 3 jenis obat berbeda). Dengan modifikasi ini akan meningkatkan kepatuhan ODHA dalam konsumsi obat anti-HIV.¹⁴



Gambar 3. Tahapan perkembangan infeksi HIV⁷



Gambar 4. Contoh obat HIV saat ini (*fixed dose combination*)¹⁴



Expected impact of HIV treatment in survival of a 20 years old person living with HIV in a high income setting (different periods)

Gambar 5. Harapan hidup pasien HIV dengan usia 20 tahun¹³

4. Fakta Mengejutkan Penularan HIV

Stigma dan diskriminasi yang ditujukan pada ODHA dengan



mengatakan HIV sangat mudah menular tidaklah benar. Kecelakaan akibat tusukkan jarum diperkirakan risiko untuk terjadinya penularan HIV sekitar 3 dari 1000 kecelakaan (0,3%).^{10,15} Sebuah artikel metaanalisis yang membahas mengenai risiko penularan HIV menunjukkan bahwa risiko penularan HIV melalui hubungan seksual vagina memiliki persentase penularan sebesar 0,08% (ekuivalen 1 penularan dari 1250 hubungan kontak seksual).¹⁶

Dari data-data penelitian yang telah disebutkan bahwa penularan HIV tidaklah semudah yang dipikirkan oleh masyarakat. Meskipun begitu bukan berarti dikarenakan risiko penularannya rendah maka setiap kali melakukan tindakan yang memiliki risiko penularan dapat dianggap enteng. Selalu lakukan tindakan pencegahan seperti menggunakan pengaman sebelum berhubungan, setia pada pasangannya, menggunakan alat pelindung diri, dan alat steril setiap tindakan yang melibatkan kontak darah dengan tujuan untuk lebih menurunkan risiko penularan HIV.

5. Efek Sebelum dan Sesudah Stigma dan Diskriminasi Dihapus

Ketika stigma dan diskriminasi terjadi pada ODHA, maka penderitaan ODHA akan semakin besar. Bahkan, dalam suatu penelitian yang melibatkan data dari 19 negara terungkap bahwa 1 dari 5 (20%) ODHA takut datang ke klinik karena stigma dan diskriminasi yang mereka terima di dalam masyarakat. Ketika ODHA menunggu sampai mereka jatuh ke dalam kondisi AIDS, maka pengobatan yang mereka cari sering kali tidak membuahkan hasil yang memuaskan.¹⁷

Bila stigma dan diskriminasi ini dibiarkan terjadi, maka akan berakibat tertundanya pengobatan kepada ODHA. Selain menghadapi ganasnya HIV, mereka harus menghadapi berbagai penyakit ganas lainnya seperti tuberkulosis, kanker, dan masih banyak lagi. Pada akhirnya, stigma dan diskriminasi akan membunuh mereka secara perlahan.

Ketika stigma dan diskriminasi berhasil dihilangkan pada suatu klinik di Namibia, terjadi penurunan angka kematian penderita HIV sebesar 20%. Penurunan ini disebabkan timbulnya kesadaran dan adanya dukungan dari masyarakat akan pentingnya pengobatan bagi para ODHA.¹⁷

SIMPULAN

Dari yang telah dijelaskan, ternyata penularan HIV tidak semudah apa yang dibayangkan. Penggunaan obat HIV akan mempengaruhi kehidupan para ODHA. Semakin cepat pengobatan yang dilakukan, maka akan membantu meringankan beban hidup para ODHA. Selain dari pengobatan, pemberian semangat (*support*) adalah hal yang sangat utama. Pemberian semangat akan membuat ODHA terus melanjutkan pengobatan dan bisa hidup layak serta memperbaiki kondisi psikologis penderita. Menghentikan stigma terhadap para ODHA merupakan tugas bersama untuk seluruh elemen masyarakat termasuk juga tenaga medis, dengan menghentikan stigma akan membantu para ODHA agar pengobatannya tidak terlambat.

Daftar Pustaka

1. Shaluhiah Z, Musthofa SB, Widjanarko B. Stigma Masyarakat terhadap Orang dengan HIV/AIDS. Kesmas: Jurnal Kesehatan Masyarakat Nasional. 2015; 9(4): 333-339
2. BBC News Indonesia. 'Karena mengidap HIV/AIDS', 14 murid SD di Solo ditolak orang tua siswa. 2019 Feb. Available from:



- <https://www.bbc.com/indonesia/indonesia-47209632>
3. CNN Indonesia. Tiga Anak Pengidap HIV Terancam Diusir dari Samosir. 2018 Oct. Available from: <https://m.cnnindonesia.com/nasional/20181022072221-20-340275/tiga-anak-pengidap-hiv-terancam-diusir-dari-samosir>
 4. UNAIDS. Feature story: Ghana-addressing the barrier of stigma and discrimination for women. 2017 Mar. Available from: www.unaids.org/en/resources/presscentre/featurestories/2017/march/20170327_ghana
 5. Maharani R. Stigma dan Diskriminasi Orang Dengan HIV/AIDS (ODHA) pada Pelayanan Kesehatan di Kota Pekanbaru Tahun 2014. Jurnal Kesehatan Komunitas. 2014; 2(5): 225-232
 6. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical Microbiology. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. pp. 535-540
 7. U.S. Department of Health and Human Services. The Stages of HIV Infection. 2018 July. Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/19/46/the-stages-of-hiv-infection>
 8. WHO. HIV/AIDS. 2018 July. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
 9. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Hari AIDS Sedunia, Momen Stop Penularan HIV: Saya Berani, Saya Sehat. 2018 Des. Available from: www.depkes.go.id/article/view/18120300001/hari-aids-sedunia-momen-stop-penularan-hiv-saya-berani-saya-sehat-.html
 10. Carroll KC, Morse SA, Mietzner T, Miller S, Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology. 27th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016. pp. 650-651
 11. Centers for Disease Control and Prevention. HIV Transmission | HIV Basics. 2018 Oct. Available from: <https://www.cdc.gov/hiv/basics/transmission.html>
 12. Centers for Disease Control and Prevention. About HIV/AIDS | HIV Basics. 2019 Apr. Available from: <https://www.cdc.gov/hiv/basics/whatisshiv.html>
 13. UNAIDS. Diagnostics Access Initiative to Achieve Final HIV Treatment Targets. 2015 April
 14. U.S. Department of Health and Human Services. Fixed-Dose Combination (FDC). 2018. Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/glossary/770/fixed-dose-combination>
 15. Department of Health HIV post-exposure prophylaxis: Guidance from the UK Chief Medical Officers' Expert Advisory Group on AIDS. London, 2008
 16. Boily M-C, Baggaley RF, Wang L, Masse B, White RG, Hayes R, and Alary M. Heterosexual risk of HIV-1 Infection per sexual act: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Lancet Infect Dis. 2009 Feb; 9(2): 118-129
 17. UNAIDS. Press-Release UNAIDS warns that HIV-related stigma and discrimination is preventing people from accessing HIV services. 2017 Oct. Available from: www.unaids.org/en/resources/presscentre/pressreleaseandstatementarchive/2017/october/20171002_confronting-discrimination



KERACUNAN PESTISIDA KRONIK PADA PETANI

Vonisya Mutia,¹Rasmi Zakiah Oktarlina,²

¹Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran,
Universitas Lampung, Bandar Lampung, Indonesia

²Departemen Ilmu Farmasi Kedokteran, Fakultas
Kedokteran, Universitas Lampung, Bandar Lampung,
Indonesia

Abstrak

Penggunaan pestisida dalam pertanian, rumah tangga, dan pekerjaan yang ekstensif dan tidak bijaksana telah meningkatkan risiko pajanan manusia terhadap pestisida dan dampak kesehatan yang terkait. Pestisida adalah bahan yang sering digunakan di seluruh dunia, bahkan ketika penggunaan yang sering dilarang karena memiliki efek buruk yang diketahui memiliki risiko terhadap kesehatan tidak hanya orang-orang yang menggunakan pestisida, tetapi juga mereka yang mengkonsumsi produk yang terkontaminasi. Keracunan pestisida telah menjadi masalah kesehatan masyarakat utama di beberapa negara berkembang, terutama karena konsumsi yang disengaja atau tidak disengaja dan penggunaan produk pestisida yang tidak aman selama kegiatan pekerjaan. Tujuan dari tulisan ini adalah untuk mengetahui masalah kesehatan pekerja pertanian yang secara kronis terpapar pestisida, untuk mengevaluasi kemungkinan kerusakan pada tingkat genetik, serta untuk mengeksplorasi beberapa perubahan hati, ginjal, dan hematologi.

Abstract

The extensive and imprudent use of pesticides in agriculture, household, veterinary practices, and occupational settings have increased the risk of human exposure and associated health effects. Pesticides are frequently used materials worldwide, even when the use of some of them is prohibited due to the recognized adverse effect they have on the health of not only the people who apply the pesticides, but also of those that consume the contaminated products. Pesticide poisoning has become a main public health problem in some developing countries, mainly due to the accidental or intentional ingestion and the unsafe use of pesticide products during occupational activities. The objectives of this study were to know the health issues of farm workers chronically exposed to pesticides, to evaluate possible damage at genetic level, as well as to explore some hepatic, renal, and hematological alterations.

1. PENDAHULUAN

Indonesia merupakan negara agraris artinya sektor pertanian memegang peran penting dalam perekonomian di Indonesia, menyebabkan penduduk Indonesia mayoritas pekerjaannya adalah petani. Pestisida didefinisikan sebagai zat atau bahan kimia yang digunakan terutama di bidang pertanian, kehutanan, hortikultura dan di lahan publik untuk meningkatkan hasil panen, sehingga penggunaan pestisida hampir selalu digunakan pada setiap petani.^[1]

Selama 10 tahun terakhir terjadi peningkatan penggunaan pestisida untuk

sektor pertanian di seluruh dunia.^[2,3] Penggunaan pestisida di Afrika hanya mencapai 4% dari pasar pestisida global, dengan perkiraan kasar 75.000 hingga 100.000 ton bahan aktif pestisida yang digunakan dibandingkan dengan sekitar 350.000 ton di Eropa.^[4] Namun, peningkatan morbiditas dan mortalitas akibat keracunan pestisida merupakan masalah besar terutama dengan pendataan yang tidak baik dari otoritas kesehatan.^[5]

Petani harus memahami bahaya dan risiko terkait penggunaan pestisida. Bahaya dan risiko bervariasi tergantung toksisitas pestisida. Toksisitas pestisida didefinisikan sebagai kualitas racun atau

berbahaya bagi hewan maupun tumbuhan yang dipengaruhi oleh sifat kimia dan fisik suatu zat. Pestisida memiliki mekanisme kerja yang berbeda, tetapi secara umum menyebabkan perubahan biokimia yang mengganggu fungsi sel normal.^[6]

Toksisitas suatu senyawa dipengaruhi oleh dosis dan frekuensi paparan. Zat yang sangat beracun menyebabkan gejala keracunan yang parah dengan dosis kecil.^[7] Sedangkan suatu zat dengan toksisitas rendah umumnya membutuhkan dosis besar untuk menghasilkan gejala ringan. Bahkan zat-zat umum seperti kopi atau garam menjadi racun jika dikonsumsi dalam jumlah besar.^[8] Toksisitas pestisida dapat terjadi secara akut atau kronis. Toksisitas akut adalah kemampuan suatu zat untuk menimbulkan efek berbahaya yang berkembang dengan cepat setelah terpapar, yaitu beberapa jam atau sehari sedangkan toksisitas kronis adalah kemampuan suatu zat untuk menyebabkan efek kesehatan yang merugikan yang dihasilkan dari paparan jangka panjang.^[9]

Menurut Sánchez-Santed tahun 2016 menunjukkan bahwa paparan pestisida sering menginduksi toksisitas neurologis akut dan kronis,^[9-12] disfungsi metabolisme lipid, protein dan karbohidrat.^[13] Namun, sebagian besar survei menggunakan pengukuran subjektif atau kualitatif, seperti gejala, skala psikologis, atau tanda-tanda klinis, untuk mengevaluasi efek kesehatan dari penggunaan pestisida.^[14] Sebagai contoh, satu studi menemukan bahwa petani yang menggunakan pestisida dalam jumlah besar lebih mungkin menderita sakit kepala, mual, dan masalah kulit.^[12]

Pestisida merupakan kelompok zat kimia yang sangat heterogen yang dirancang untuk menghancurkan tanaman yang tidak diinginkan, serangga, dan hewan pengerat, termasuk pembunuh gulma, fungisida, insektisida, acaricides, nematocides, dan rodentisida. Produk *phytosanitary* semua memiliki tingkat toksisitas tertentu untuk manusia, dengan intensitas variabel.^[15]

Keracunan pestisida merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang banyak terjadi di

negara berkembang. Diperkirakan oleh *World Health Organization* (WHO) bahwa sekitar 18,2 per 100.000 pekerja pertanian mengalami keracunan pestisida terkait pekerjaan di seluruh dunia.^[16] Selain itu, lebih dari 168.000 orang meninggal akibat keracunan pestisida setiap tahun, dengan sebagian besar berasal dari negara berkembang.^[4]

Keracunan kronis mengacu pada efek jangka panjang atau paparan yang lebih rendah terhadap zat beracun, seperti ketika aplikator pestisida sering dibasahi dengan semprotan selama praktik penyemprotan yang tidak aman.^[17] Efek dari paparan kronis tidak segera muncul setelah paparan pertama namun membutuhkan waktu bertahun-tahun untuk menghasilkan gejala. Pestisida akan terus terakumulasi dalam tubuh, dan perlahan merusak jaringan tubuh.^[18] Seseorang yang sering terpapar dengan dosis rendah pestisida semacam itu dapat mengalami gejala keracunan lama setelah paparan pertama. Paparan kronis termasuk keracunan inhalasi oral kronis dan kontak kulit kronis.^[19] Berdasarkan latar belakang diatas, tujuan dari jurnal ini yaitu melihat gambaran keracunan pestisida yang terjadi secara kronis pada petani.

2. PEMBAHASAN

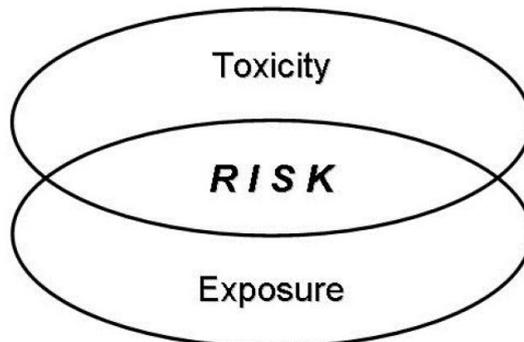
Pestisida adalah zat yang digunakan untuk membunuh atau mengendalikan hama. Beberapa jenis hama yang paling sering ditemukan adalah serangga dan beberapa di antaranya merupakan vektor penyakit.^[20] Penyakit-penyakit yang penularannya melalui vektor antara lain malaria, onkosersiasis, filariasis, demam kuning, riketsia, meningitis, tifus dan pes. Insektisida membantu mengendalikan penularan penyakit-penyakit ini.^[21]

Dalam hal keamanan penggunaan pestisida, terdapat perbedaan makna antara toksisitas dan risiko. Toksisitas mengacu pada kemampuan racun yang melekat pada suatu material.^[22,23] Toksisitas bahan dievaluasi di laboratorium toksikologi dan dinyatakan dalam istilah kuantitatif, seperti LD50 atau LC50.^[24] Risiko (atau bahaya) tidak hanya bergantung pada toksisitas suatu material, tetapi juga pada kemungkinan terpapar saat penggunaan. Dalam istilah



sederhana, toksisitas adalah kapasitas zat untuk menghasilkan penyakit atau bahkan kematian, sedangkan risiko adalah kombinasi toksisitas dan paparan (Gambar 1). Oleh karena itu, risiko dari

pestisida tertentu tergantung pada toksisitas produk yang digunakan, dan jumlah dan bentuk paparan yang didapatkan.^[25]



Gambar 1. Risiko adalah kombinasi toksisitas dan paparan^[25]

Informasi tentang toksisitas dan paparan diperlukan untuk menentukan risiko. Biasanya, potensi efek samping pada manusia dari pestisida yang sangat beracun lebih besar daripada pestisida yang kurang beracun.^[23] Namun, faktor lain, seperti konsentrasi pestisida, lama paparan pestisida, dan rute masuk ke tubuh manusia, sangat penting dalam menentukan potensi keracunan.^[26] Terbukti, aplikator pestisida dapat memiliki kontrol terbatas terhadap toksisitas pestisida, tetapi kontrol signifikan atas risiko yang terkait dengan penggunaan pestisida ini dapat diharapkan. Misalnya, sebuah wadah pestisida yang sangat beracun yang disegel hanya memberikan sedikit risiko sebelum segelnya rusak. Bahkan dalam kasus ketika wadah dibuka, risikonya tetap kecil, kecuali pengguna akhir tidak mengenakan alat pelindung. Namun, jika wadah itu retak atau bocor, atau jika alat pelindung yang tepat tidak digunakan, risikonya bisa serius.^[2,25]

Pestisida dapat membahayakan manusia melalui keracunan atau kecelakaan. Keracunan disebabkan oleh pestisida yang mempengaruhi organ atau sistem di dalam tubuh, sedangkan cedera biasanya disebabkan oleh pestisida yang merupakan iritasi eksternal. Beberapa pestisida sangat beracun bagi manusia. Efek toksik oleh paparan pestisida dapat berkisar dari gejala ringan, seperti iritasi kulit ringan atau gejala alergi lainnya, hingga gejala yang lebih parah, seperti sakit kepala

yang kuat, pusing, atau mual.^[27,28] Beberapa pestisida, misalnya, organofosfat, dapat menyebabkan gejala berat, seperti kejang, koma, dan bahkan mungkin kematian. Toksisitas pestisida pada manusia dapat dikategorikan berdasarkan sifat paparan, dimana paparan terjadi/ sistem tubuh yang terpengaruh. Beberapa efek beracun oleh pestisida bersifat sementara, mengingat bahwa mereka cepat reversibel sehingga tidak menyebabkan kerusakan parah atau permanen. Pestisida tertentu dapat menyebabkan kerusakan yang dapat kembali, tetapi pemulihan penuh mungkin membutuhkan waktu yang lama.^[25]

Pestisida diklasifikasi berdasarkan jenis, paparan dan rute masuk. Penggolongan Pestisida berdasarkan jenis (1) Insektisida. Pestisida khususnya insektisida merupakan kelompok pestisida yang terbesar dan terdiri atas beberapa sub kelompok kimia yang berbeda, yaitu Organoklorin, Organofosfat, Karbamat, Piretroid.^[29] (2) Herbisida. Ada beberapa jenis herbisida yang toksisitasnya pada hewan belum diketahuidengan pasti. (a) Senyawa klorofenoksi, (b) Herbisida biperidil, (c) Herbisida lainnya seperti dinitro-*o*-kresol(DNOC), amitrol (aminotriazol), karbamatprofam dan kloroprofam dan lain-lain.^[30] (3) Fungisida, seperti senyawa merkuri, senyawa dikarboksimida, derivat ftalimida, senyawa aromatic, fungisida lain adalah senyawa Nheterosiklik tertentu.^[31] (4)

Rodentisida, antara lain Warfarin, Tiourea, Natrium fluoroasetat dan fluoroasetamida, Rodentisida lainnya mencakup produk tumbuhan misalnya alkaloid striknin. perangsang susunan syaraf pusat kuat, squill merah, yang mengandung glikosida skilaren A dan B.^[32] (5) Fumigan. Sesuai namanya, kelompok pestisida ini mencakup beberapa gas, cairan yang mudah menguap dan zat padat yang melepaskan berbagai gas lewat reaksi kimia. Dalam bentuk gas, zat-zat ini dapat menembus tanah untuk mengendalikan serangga-serangga,

hewan pengerat dan nematoda tanah. Banyak fumigant misalnya akrilomtril, kloropikrm dan etilen bromida adalah zat kimia reaktif dan dipergunakan secara luas dalam industri kimia. Beberapa fumigan bersifat karsinogenik seperti etilen bromida, 1,3-dikloropropen.^[33]

Penggolongan pestisida berdasarkan paparannya, yaitu akut, sub-kronis, dan kronis (tabel 1). Toksisitas oleh pestisida dapat dibagi menjadi tiga jenis utama, berdasarkan waktu paparan pestisida dan seberapa cepat gejala toksik berkembang.^[34]

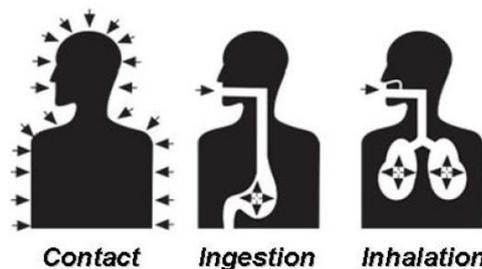
Tabel 1. Jenis toksisitas berdasarkan sejauh mana paparan pestisida.^[35]

Tipe	Definisi
Toksisitas Akut	Terjadi dari satu insiden paparan (paparan jangka pendek tunggal).
Toksisitas Subkronis	Terjadi dari insiden berulang paparan selama beberapa minggu atau bulan (paparan antara, biasanya kurang dari masa hidup organisme yang terkena).
Toksisitas Kronis	Terjadi dari insiden paparan berulang selama berbulan-bulan atau bertahun-tahun (paparan jangka panjang berulang, kadang-kadang berlangsung untuk seluruh kehidupan organisme yang terekspos)

Toksisitas kronis adalah kemampuan pestisida untuk menyebabkan efek kesehatan yang merugikan selama periode yang panjang, biasanya setelah paparan berulang atau terus menerus, yang dapat berlangsung untuk kegiatan orang yang terkena. Jenis toksisitas pestisida ini bukan hanya untuk masyarakat luas, tetapi juga bagi mereka yang bekerja langsung dengan pestisida, mengingat potensi paparan pestisida yang ditemukan di komoditas, air, dan udara.

Ini diukur dalam kondisi eksperimental biasanya setelah jangka waktu tiga bulan baik paparan terus menerus atau sesekali.^[8,36]

Bedasarkan rute masuknya pestisida dapat masuk ke tubuh manusia dengan tiga cara umum: melalui kulit (kontak), mulut (menelan), dan paru-paru (inhalasi) (Gambar 2). Keadaan zat kimia, padat, cair, atau gas, mempengaruhi kemungkinan penetrasi pestisida ke dalam tubuh.^[37]



Gambar 2. Rute utama entri pestisida dalam organisme manusia.^[25]

Toksisitas kronis terjadi karena paparan zat toksik dosis rendah dalam

jangka waktu yang lama. Jenis toksisitas ini tidak menyebabkan keracunan dalam

pengertian tradisional. Tiga penyebab utama toksisitas kronis adalah racun mutagenik, racun onkogenik, dan racun teratogenik. Mutagen menyebabkan perubahan pada material genetic DNA. Onkogen menyebabkan pembentukan tumor; karsinogen menyebabkan pembentukan tumor ganas (kanker). Teratogen menyebabkan cacat lahir. Toksisitas kronis juga dapat mempengaruhi sistem reproduksi, sistem saraf, hati, dan ginjal.^[38,39]

Salah satu jenis toksisitas kronis yang paling banyak terjadi adalah penghambatan kolinesterase. Kolinesterase adalah enzim yang diproduksi oleh tubuh yang mengontrol transmisi impuls saraf. Jika kolinesterase tidak ada, impuls dari satu saraf ke saraf berikutnya akan mengalir terus menerus. Banyak pestisida berfungsi melawan, atau menghambat, kolinesterase pada serangga hama. Namun, bahan kimia ini juga bisa beracun, bagi manusia dalam beberapa situasi. Paparan berkepanjangan terhadap bahan kimia penghambat kolinesterase, seperti organofosfat dan karbamat.

Hal ini dapat terjadi akibat terhirup, tertelan atau kontak dengan kulit selama

pembuatan, pencampuran, atau mengaplikasikan pestisida ini. Impuls-impuls saraf (atau elektrik) yang tidak terkendali, menyebabkan sentakan yang tidak terkendali, cepat dari beberapa otot, pernafasan yang melumpuhkan, kejang-kejang, dan, dalam kasus-kasus ekstrim, kematian.^[40,41]

Diagnosis keracunan pestisida didasarkan pada riwayat paparan, tanda dan gejala paparan (gambar 3) dan pengukuran laboratorium. Diagnosis juga membutuhkan indeks kecurigaan yang tinggi. Bahkan setelah paparan akut, keracunan pestisida dapat salah didiagnosis sebagai penyakit virus (misalnya diare infeksius daripada keracunan organofosfat) yang mengakibatkan pengobatan yang tidak memadai dan berpotensi menyebabkan kekambuhan pada anak-anak. Pestisida atau metabolitnya dapat diukur dengan sampel darah, urin, air susu ibu, cairan ketuban atau mekonium. Ini dapat mengkonfirmasi diagnosis. Uji laboratorium tersedia untuk menilai paparan organofosfat, organoklorin, fungisida dikarboksida, karbamat, herbisida dipyridyl (misalnya paraquat) dan piretroid.^[42]

Tabel 2. Gambaran gejala yang disebabkan dari pestisida tertentu^[43]

Pestisida	Gejala Akut	Diagnosis	Tatalaksana
Organophosphat	Inhibisi kolinesterase "irreversible" Krisis Kolinergik: -Mual, muntah -Hipersekresi -Miosis -Fascikulasi -Koma	Tingkat kolinesterase rendah dalam sel darah merah	-Perawatan intensif -Atropin IV -Oximes -Dekontaminasi
Karbamat	Inhibisi kolinesterase "reversible"	Tingkat kolinesterase rendah dalam sel darah merah	-Perawatan Intensif -Atropin IV -Dekontaminasi

Menurut beberapa penelitian, kegiatan pencegahan dapat diintervensi sebelum, selama, atau setelah peristiwa "keracunan". Kegiatan pencegahan keracunan primer diintervensi sebelum terjadinya keracunan, yang bertujuan untuk mencegahnya terjadi, baik dengan cara mengendalikan jalur dan racun pestisida terhadap petani, mengendalikan racun pestisida

terhadap petani, dan dengan mengendalikan atau mengubah faktor lingkungan yang tidak mendukung. Strategi pencegahan primer dapat dilakukan secara aktif atau pasif.^[44]

- Strategi aktif berusaha mengubah sikap, gaya hidup dan perilaku individu dan kelompok, misalnya, dengan mengedukasi masyarakat dan individu tentang



kesadaran dan praktik keamanan racun, atau sosialisasi tentang inisiatif seperti pengemasan, pelabelan, dan penyimpanan produk kimia (pestisida) yang lebih aman.^[45,46]

- Strategi pasif yaitu melindungi orang, dengan meningkatkan keamanan produk dan lingkungan di mana mereka menggunakan pestisida. Contoh terbaik diberikan oleh kemasan farmasi yang aman terhadap anak, yang telah mengurangi keracunan pada anak-anak.^[47] Penambahan agen penetral ke pestisida, seperti etilena glikol, adalah strategi pasif lain untuk mencegah keracunan.^[48,49]

Pencegahan keracunan sekunder adalah tindakan yang diambil setelah paparan telah terjadi, untuk mencegah komplikasi keracunan, *irreversibel* atau kronis dan mengembalikan korban ke kondisi kesehatan sebelumnya. Ini termasuk langkah-langkah awal untuk meminimalkan efek dari agen beracun, diagnosis, dekontaminasi dan perawatan pertolongan pertama.^[50] Hal ini dapat termasuk mengedukasi masyarakat dan profesional tentang bagaimana mengenali dan mengelola keracunan. Tindakan yang dilakukan setelah paparan pestisida misalnya, mencuci kulit dan mata segera setelah kontaminasi oleh pestisida.^[44,51]

Pencegahan keracunan tersier berhubungan dengan diagnosis dan pengobatan korban keracunan yang tidak dapat ditangani sampai pemulihan penuh, untuk mencegah kematian atau cacat permanen. Hal ini juga berkaitan dengan korban dan keluarga tentang bagaimana memanfaatkan potensi yang tersisa untuk hidup sehat, termasuk menghindari kesulitan yang tidak perlu, pembatasan dan komplikasi, yaitu, rehabilitasi dan fisioterapi dalam kasus polineuropati akibat beracun.^[44,46,52]

Langkah pencegahan lain agar terhindar keracunan kronis akibat pestisida yaitu pertama mengaplikasikan sistem tanam alternatif yang kurang bergantung pada pestisida, untuk mencapai tujuan yang diinginkan dari paparan minimum terhadap pestisida, penting untuk beralih ke sistem tanam alternatif yang kurang

bergantung pada pestisida. Ini dapat diwujudkan dengan lebih memfokuskan pada pendekatan ekologi perlindungan tanaman berdasarkan pengetahuan ekologi yang tersedia. Penggunaan pengetahuan ekologi canggih oleh para ahli agronomi cukup baru. Tujuan dari pendekatan ini adalah meningkatkan kemampuan sistem pertanian untuk menginduksi proses alami dari regulasi hama dan untuk berkontribusi pada peningkatan produksi pertanian. Sistem pengendalian hama, penyakit, dan gulma yang berkelanjutan harus mencakup tiga elemen dasar: pencegahan, pengambilan keputusan, dan kontrol.^[25] Pencegahan dapat dioptimalkan dengan memaksimalkan penggunaan proses alami dalam sistem tanam, menekan organisme berbahaya dengan pengembangan antagonis hama, mengoptimalkan keragaman sistem, dan menstimulasi daur ulang sumber daya internal.^[53] Instrumen untuk mencapai yang mungkin termasuk: (i) kebersihan pertanian dengan elemen penting dari penggunaan benih bersih atau bahan tanam dan mempertahankan pemisahan temporal dan spasial antara tanaman dari spesies yang sama (mis., Pengendalian sukarelawan), (ii) sinergis dan efek antagonis yang terjadi dalam sistem tanam, misalnya, penindasan penyakit dan hama oleh sistem yang dirancang dari metode pencegahan non-kimia, termasuk budidaya tanaman menangkap dan penggunaan amandemen tanah untuk meningkatkan populasi antagonis, (iii) praktik budaya yang mendukung proses ekologi, seperti penanaman tertunda untuk mengurangi pertumbuhan gulma atau bahkan mencegah set benih, menghilangkan residu tanaman atau sisa tanaman, pengelolaan bahan organik tanah, dan strategi persiapan lahan, (iv) optimalisasi input lain seperti tanaman yang dapat tumbuh dalam kondisi sehat yang akan membantu dalam menahan serangan patogen atau yang akan meningkatkan ambang kerusakan, (v) pemuliaan untuk toleransi, misalnya, dengan memilih untuk jenis tanaman tertentu yang lebih kompetitif terhadap gulma atau tahan terhadap penyakit, misalnya, terhadap *blight*.

Langkah pencegahan kedua,



penggunaan Alat Pelindung Diri (APD). Berbagai jenis APD dapat digunakan dalam penanganan pestisida untuk membatasi paparan kulit.^[54] Sarung tangan, sepatu bot, topi, kaos lengan panjang, dan baju tahan kimia adalah salah satu jenis APD yang paling umum. Toksisitas pestisida yang digunakan, keadaan keterpaparan, dan preferensi pribadi pekerja pada akhirnya mempengaruhi jenis APD yang digunakan di kalangan petani. Penggunaan sarung tangan dan sepatu bot adalah APD minimum untuk sebagian besar produk pestisida. Sebagai aturan umum, pestisida yang sangat beracun membutuhkan penggunaan berbagai jenis APD untuk mengurangi paparan.^[55] Berbagai jenis APD memberikan tingkat pelengkap perlindungan pribadi terhadap paparan kulit. Mengenakan sarung tangan merupakan metode perlindungan yang paling efektif terhadap paparan pestisida yang terjadi.^[25]

Alat pelindung diri memberikan perlindungan yang dapat bervariasi sesuai dengan fitur pelindung dari masing-masing jenis APD itu sendiri, cara penggunaan pestisida, dan tingkat pemasangan dan pemeliharaan yang benar oleh para petani. Pakaian pelindung umum memberikan perlindungan terhadap paparan menurut jenis kain, termasuk ketebalan dan berat. Namun, perlindungan yang lebih besar ditemukan oleh kain *polypropylene* lebih tahan air dibandingkan dengan pakaian katun.^[25] Penetrasi melalui pakaian katun berkisar antara 11,2% hingga 26,8%, sedangkan untuk bahan sintetis, kurang dari 2,4%.^[56] Namun, sedikit perbedaan ditemukan antara kain sintetis dan tenunan dalam studi petani jeruk AS. Efektivitas APD dalam hal penetrasi pestisida melalui pakaian telah dilaporkan memiliki pengaruh positif.^[25] Namun, hasil terkait masalah ini tidak konsisten. Misalnya, penyemprotan dengan ransel tekanan rendah dikaitkan dengan penetrasi pestisida yang lebih besar melalui pakaian daripada penyemprotan tekanan tinggi.^[57] Menurut penelitian lain, aplikasi ransel tekanan rendah menghasilkan penetrasi yang lebih rendah daripada tangan tekanan tinggi.

penyemprotan langsung.^[25]

Mengingat toksisitas dan bahaya pestisida dan efek buruknya pada kesehatan petani, tindakan yang efektif harus diadopsi untuk mengurangi jumlah pestisida yang digunakan. Melakukan program pelatihan-pelatihan yang bersifat mengedukasi terhadap paparan pestisida untuk petani dapat membantu mengurangi risiko paparan pestisida.

3. Kesimpulan

Pestisida adalah zat yang digunakan untuk membunuh atau mengendalikan hama. Dalam hal keamanan penggunaan pestisida, terdapat perbedaan makna antara toksisitas dan risiko. Toksisitas kronis adalah kemampuan pestisida untuk menyebabkan efek kesehatan yang merugikan selama periode yang panjang, biasanya setelah paparan berulang atau terus menerus, yang dapat berlangsung untuk kegiatan orang yang terkena. Diagnosis keracunan pestisida didasarkan pada riwayat paparan, tanda dan gejala paparan dan pengukuran laboratorium. Kegiatan pencegahan keracunan primer diintervensi sebelum terjadinya keracunan, yang bertujuan untuk mencegahnya terjadi, baik dengan cara mengendalikan jalur dan racun pestisida terhadap petani.

Daftar Pustaka

1. Juariyah B dan S. *Indonesia Negara Agraris*. J Ekon Pendidikan, Vol 7 Nomor 1, April 2010. 2010;
2. Damalas CA, Eleftherohorinos IG. *Pesticide exposure, safety issues, and risk assessment indicators*. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2011.
3. PAN Germany. *Pesticide and Health Hazards: Facts and Figures*. Hamburg: PAN Germany—Pestizid Aktions-Netzwerk e.V; 2012. 87 p.
4. Ssemugabo C, Halage AA, Neebye RM, Nabankema V, Kasule MM, Ssekimpi D, et al. *Prevalence, Circumstances, and Management of Acute Pesticide Poisoning in Hospitals in Kampala City, Uganda*. Environ Health Insights. 2017;11:1–8.



5. Balme KH, Roberts JC, Glasstone M, Curling L, Rother HA, London L, et al. *Pesticide poisonings at a tertiary children's hospital in South Africa: An increasing problem*. Clin Toxicol. 2010;5(2):76–8.
6. Moebus S, Bodeker W. *Mortality of intentional and unintentional pesticide poisonings in Germany from 1980 to 2010*. J Public Health Policy. 2015;1(1):23–9.
7. Nowell LH, Norman JE, Moran PW, Martin JD, Stone WW. *Pesticide toxicity index-a tool for assessing potential toxicity of pesticide mixtures to freshwater aquatic organisms*. Sci Total Environ. 2014;3(2):5–9.
8. Jaishankar M, Tseten T, Anbalagan N, Mathew BB, Beeregowda KN. *Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals*. Interdisciplinary Toxicology. 2014.
9. Sánchez-Santed F, Colomina MT, Herrero Hernández E. *Organophosphate pesticide exposure and neurodegeneration*. Cortex. 2016.
10. Steenland K, Dick RB, Howell RJ, Chrislip DW, Hines CJ, Reid TM, et al. *Neurologic function among termiticide applicators exposed to chlorpyrifos*. Environ Health Perspect. 2000;3(1):32–42.
11. Jayasinghe SS, Pathirana KD, Buckley NA. *Effects of Acute Organophosphorus Poisoning on Function of Peripheral Nerves: A Cohort Study*. PLoS One. 2012;2(2):22–33.
12. Qiao F, Huang J, Zhang L, Rozelle S. *Pesticide use and farmers' health in China's rice production*. China Agric Econ Rev. 2012;12(2):43–8.
13. Karami-Mohajeri S, Abdollahi M. *Toxic influence of organophosphate, carbamate, and organochlorine pesticides on cellular metabolism of lipids, proteins, and carbohydrates: A systematic review*. Human and Experimental Toxicology. 2011. p. 36–51.
14. Hu R, Huang X, Huang J, Li Y, Zhang C, Yin Y, et al. *Long- and short-term health effects of pesticide exposure: A cohort study from China*. PLoS One. 2015;10(6):1–13.
15. Nabih Z, Amiar L, Abidli Z, Windy M, Soulaymani A, Mokhtari A, et al. *Epidemiology and risk factors of voluntary poisoning by pesticides in 2008-2014, Morocco*. Epidemiol Health [Internet]. 2017;e2017040.
16. Thundiyil JG, Stober J, Besbelli N, Pronczuk J. *Acute pesticide poisoning: A proposed classification tool*. Bull World Health Organ. 2008;1(2):12–8.
17. Beard JD, Umbach DM, Hoppin JA, Richards M, Alavanja MCR, Blair A, et al. *Pesticide exposure and depression among male private pesticide applicators in the agricultural health study*. Environ Health Perspect. 2014;7(4):66–71.
18. Abou-Donia MB. *Pesticides*. In: Mammalian Toxicology. 2015. p. 32–54.
19. Lukaszewicz-Hussain A. *Role of oxidative stress in organophosphate insecticide toxicity - Short review*. Pestic Biochem Physiol. 2010;22(10):12–8.
20. Corsini E, Sokooti M, Galli CL, Moretto A, Colosio C. *Pesticide induced immunotoxicity in humans: A comprehensive review of the existing evidence*. Toxicology. 2013;14(2):88–94.
21. Rivero A, Vézilier J, Weill M, Read AF, Gandon S. *Insecticide control of vector-borne diseases: When is insecticide resistance a problem?* PLoS Pathog. 2010;21(4):34–41.
22. Carreck NL, Ratnieks FLW. *The dose makes the poison: have "field realistic" rates of exposure of bees to neonicotinoid insecticides been overestimated in laboratory studies?* J Apic Res. 2014;10(5):61–72.
23. Frank P, Ottoboni M. *The Dose Makes the Poison: A Plain-Language Guide to Toxicology*. 3rd ed. Hoboken, USA: John Wiley and Sons Inc; 2011. 284 p.
24. Dawson AH, Eddleston M, Senarathna L, Mohamed F, Gawarammana I, Bowe SJ, et al. *Acute human lethal toxicity of agricultural pesticides: A prospective cohort study*. PLoS Med. 2010;3(2):22–31.
25. Damalas C, Koutroubas S. *Farmers' Exposure to Pesticides: Toxicity Types and Ways of*



- Prevention. Toxics* [Internet]. 2016;4(1):1. Available from: <http://www.mdpi.com/2305-6304/4/1/1>
26. Sarwar M. *The Dangers of Pesticides Associated with Public Health and Preventing of the Risks*. *Int J Bioinforma Biomed Eng*. 2015;1:130–6.
 27. Kasambala Donga T, Eklo OM. *Environmental load of pesticides used in conventional sugarcane production in Malawi*. *Crop Prot*. 2018;1(1):108–11.
 28. Sugeng AJ, Beamer PI, Lutz EA, Rosales CB. *Hazard-ranking of agricultural pesticides for chronic health effects in Yuma County, Arizona*. *Sci Total Environ*. 2013;2(2):73–89.
 29. Stehle S, Schulz R. *Agricultural insecticides threaten surface waters at the global scale*. *Proc Natl Acad Sci*. 2015;2(3):21–9.
 30. Heap I. *Herbicide resistant weeds*. In: *Integrated Pest Management: Pesticide Problems*, Vol3. 2014. p. 39–62.
 31. Lupwayi NZ, Harker KN, Dosdall LM, Turkington TK, Blackshaw RE, O'Donovan JT, et al. *Changes in functional structure of soil bacterial communities due to fungicide and insecticide applications in canola*. *Agric Ecosyst Environ*. 2009;3(1):14–32.
 32. Krishnan P. *Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act, US*. In: *Encyclopedia of Toxicology: Third Edition*. 2014. p. 104–73.
 33. Seo SM, Kim J, Kang J, Koh SH, Ahn YJ, Kang KS, et al. *Fumigant toxicity and acetylcholinesterase inhibitory activity of 4 Asteraceae plant essential oils and their constituents against Japanese termite (*Reticulitermes speratus* Kolbe)*. *Pestic Biochem Physiol*. 2014;4(2):19–21.
 34. Klaassen CD. *The Basic Science of Poisons*. 8th ed. Casarett and Doull's Toxicology. Columbus: McGraw-Hill Education; 2013. 1454 p.
 35. Nesheim O, Fishel F, Mossler M. *Toxicity of Pesticides*. Gainesville, FL, USA: University of Florida (UF), Institute of Food and Agricultural Sciences (IFAS) Extension; 2014. 6 p.
 36. Mostafalou S, Abdollahi M. *Pesticides: an update of human exposure and toxicity*. *Archives of Toxicology*. 2017. p. 132.
 37. Berthet A, Hopf NB, Miles A, Spring P, Charrière N, Garrigou A, et al. *Human skin in vitro permeation of bentazon and isoproturon formulations with or without protective clothing suit*. *Arch Toxicol*. 2014;88:77–88.
 38. Zare S, Behzadi M, Tarzanan M, Mohamadi MB, Omid L, Heydarabadi AB, et al. *The impacts of pesticides on the health of farmers in Fasa, Iran*. *Electron Physician*. 2015;7(4):1168–73.
 39. Smith DW. *Pesticide Toxicity*. *Texas Coop Ext*. 2016;50(2):1–3.
 40. Southam AD, Lange A, Hines A, Hill EM, Katsu Y, Iguchi T, et al. *Metabolomics reveals target and off-target toxicities of a model organophosphate pesticide to roach (*Rutilus rutilus*): Implications for biomonitoring*. *Environ Sci Technol*. 2011;1:24.
 41. Suarez-Lopez JR, Checkoway H, Jacobs DR, Al-Delaimy WK, Gahagan S. *Potential short-term neurobehavioral alterations in children associated with a peak pesticide spray season: The Mother's Day flower harvest in Ecuador*. *Neurotoxicology*. 2017;8(2):23–9.
 42. Vallersnes OM, Jacobsen D, Ekeberg Ø, Brekke M. *Patients presenting with acute poisoning to an outpatient emergency clinic: A one-year observational study in Oslo, Norway*. *BMC Emerg Med*. 2015;4(2):35.
 43. World Health Organization. *Pesticides* [Internet]. Geneva; 2008.
 44. World Health Organization. *International Programme On Chemical Safety: Guidelines on the Prevention of Toxic Exposures*. *Int Program Chem Saf*. 2014;1–116.
 45. Arshad M, Siddiq M, Rashid S, Hashmi I, Awan MA, Ali MA. *Biomonitoring of Toxic Effects of Pesticides in Occupationally Exposed Individuals*. *Saf Health Work*. 2016;7(2):156–60.



46. Oesterlund AH, Thomsen JF, Sekimpi DK, Maziina J, Racheal A, Jørs E. *Pesticide knowledge, practice and attitude and how it affects the health of small-scale farmers in Uganda: A cross-sectional study.* Afr Health Sci. 2014;14(2):420–33.
47. Roberts JR, Karr CJ. *Pesticide Exposure in Children.* Pediatrics. 2012;130(6):1765–88.
48. Eddleston M, Buckley NA, Gunnell D, Dawson AH, Konradsen F. *Identification of strategies to prevent death after pesticide self-poisoning using a Haddon matrix.* Inj Prev. 2006;12(5):333–7.
49. Mohanty MK, Behera BK, Jena SK, Srikanth S, Mogane C, Samal S, et al. *Knowledge attitude and practice of pesticide use among agricultural workers in Puducherry, South India.* J Forensic Leg Med. 2013;20(8):1028–31.
50. Yuantari MG, Van Gestel CA, Van Straalen NM, Widianarko B, Sunoko HR, Shobib MN. *Knowledge, attitude, and practice of Indonesian farmers regarding the use of personal protective equipment against pesticide exposure.* Environ Monit Assess. 2015;187:142.
51. Eddleston M, Dawson A, Buckley N. *Management of acute organophosphorus pesticide poisoning.* Lancet. 2008;371(9612):597–607.
52. Clausen A, Thomsen J, Atuhaire A, Jors E. *Effect of Integrated Pest Management Training on Ugandan Small-Scale Farmers.* Environ Health Insights. 2017;11:129–32.
53. Ratnadass A, Fernandes P, Avelino J, Habib R. *Plant species diversity for sustainable management of crop pests and diseases in agroecosystems: A review.* Agronomy for Sustainable Development. 2012. p. 23.
54. Macfarlane E, Carey R, Keegel T, El-Zaemay S, Fritschi L. *Dermal exposure associated with occupational end use of pesticides and the role of protective measures.* Safety and Health at Work. 2013. p. 74.
55. Okoffo ED, Mensah M, Fosumensah BY. *Pesticides exposure and the use of personal protective equipment by cocoa farmers in Ghana.* Environ Syst Res. 2016;3(5):35.
56. Vitali M, Protano C, Del Monte A, Ensabella F, Guidotti M. *Operative modalities and exposure to pesticides during open field treatments among a group of agricultural subcontractors.* Arch Environ Contam Toxicol. 2009;57:193–202.
57. Ekström G, Ekbohm B. *Pest control in agro-ecosystems: An ecological approach.* CRC Crit Rev Plant Sci. 2011;30:74–94.



KOMPLIKASI PADA JANTUNG DAN ABNORMALITAS EKG PASCA STROKE

Vincha Rahma Luqman,¹ Zam Zanariah,²

¹Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran,
Universitas Lampung, Bandar Lampung, Indonesia

²Departemen Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran,
Universitas Lampung, Bandar Lampung, Indonesia

Terdapat sebuah *overlap* diantara penyakit serebrovaskular dan penyakit kardiovaskular. Penyakit kardiovaskular khususnya pada jantung sering teramat di pasien stroke, dan kelainan jantung juga sering terjadi didapati setelah stroke. Hal yang paling serius diantaranya merupakan infark miokard akut (IMA), gagal jantung, aritmia seperti takikardia ventrikel, fibrilasi ventrikel, atau fibrilasi atrium, hingga henti jantung. Pasien dengan riwayat aterosklerosis serebral sering terdapat penyakit arteri koroner (PAK) atau penyakit pembuluh darah perifer (PAP). Sebaliknya, pasien dengan PAK atau PAP memiliki risiko stroke yang lebih besar.^[1] Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa pasien dengan penyakit serebrovaskular berisiko untuk terjadinya IMA atau kematian pembuluh darah setelah terjadi stroke, dan dengan penyakit jantung sebagai penyebab kematian yang tertinggi pada pasien stroke dari waktu ke waktu.^[2,3]

Pada suatu penelitian lain pada pasien stroke akut dan dirawat inap, terjadi kematian yang disebabkan oleh jantung pada 35/846 pasien (4%) dan dengan kelainan jantung yang serius dalam tiga bulan pertama pasca stroke terjadi pada 161/846 pasien (19%). Faktor-faktor yang meningkatkan risiko terjadi kelainan jantung yang serius adalah stroke dengan prognosis yang buruk, riwayat gagal jantung, dan disfungsi ginjal (kadar kreatinin > 1,3 mg/dl). Temuan EKG terkait dengan peningkatan risiko berikut adalah *extra ventricular beats* dan interval QT yang memanjang.^[4]

Umumnya penyebab stroke yang disebabkan oleh jantung dapat

diidentifikasi jika diawali dengan gangguan serebrovaskular. Dengan demikian, betapa pentingnya bagi seorang klinisi untuk masalah sekunder yang diakibatkan oleh stroke, bersifat kebetulan, atau faktor penyebab langsung stroke.

Iskemia dan Gagal Jantung

Peristiwa stroke yang bersamaan dengan IMA merupakan perkara yang sering dijumpai. Risiko IMA pada pasien stroke diperkirakan 2% dan bersifat kumulatif dari waktu ke waktu. Selain itu, sindrom koroner akut (SKA) termasuk angina, IMA, dan iskemia jantung, dalam waktu 3 bulan pertama terjadi pada sekitar 6% pasien stroke iskemik akut.^[5,6] Stroke yang diikuti dengan diabetes mellitus (DM) dianggap sebagai risiko yang sering menuju ke penyakit jantung koroner (PJK).^[7] Oleh karena itu, pasien dengan stroke yang tidak terdiagnosis PJK atau IMA mungkin memiliki risiko kejadian jantung serupa dengan pasien yang telah teridentifikasi dengan PJK. Pedoman *American Heart Association* (AHA) menyarankan untuk melakukan penilaian risiko jantung pada semua pasien stroke dengan pemeriksaan *stress-test* jantung non-invasif untuk para pasien dengan profil risiko kejadian kardiovaskular yang tinggi, termasuk aterosklerosis arteri servico-serebral. Pedoman AHA menyatakan bahwa "Semua pasien dengan stroke iskemia atau TIA (*Transient Ischemia Attack*) harus dilakukan penilaian kardiovaskular yang komprehensif untuk mengidentifikasi kemungkinan dari penyakit jantung koroner yang belum diketahui".^[8]

Peningkatan troponin pada pasien



stroke biasanya lebih rendah dibandingkan pasien dengan IMA, karena mekanisme peningkatan troponin bukan disebabkan iskemia miokard yang berhubungan dengan CAD melainkan hasil dari *stroke-induced sympathetic stressors* yang disebut "*demand ischemia*". Peningkatan troponin terjadi pada pasien dengan SAH (*subarachnoid hemorrhage*), peningkatan troponin juga terkait dengan risiko kematian dan morbiditas yang lebih tinggi saat keluar dari rumah sakit, namun kejadian ini tidak signifikan pada 3 bulan pasca pemulangan dari rumah sakit.^[9,10]

Guideline Eropa dan Amerika pada tahun 2012 mendefinisikan IMA berdasarkan peningkatan biomarker jantung dan gambaran klinis iskemia. Pedoman ini lebih lanjut menyatakan bahwa IMA paling baik didiagnosis menggunakan troponin sebagai biomarker diikuti dengan kelainan EKG, atau munculnya tanda - tanda iskemia miokard pada ekokardiografi. Hal ini penting dalam penilaian probabilitas pasien mendapati iskemia koroner pasca stroke, karena hasil peningkatan troponin darah tidak selalu mencerminkan SKA. Pelepasan troponin biasanya dianggap terjadinya kerusakan jaringan jantung dikarenakan iskemia jantung yang berkelanjutan. Ada tidaknya SKA, kejadian iskemik atau perdarahan akut, dapat terkait dengan peningkatan troponin, yang reflektif kepada fenomena *cardiac demand ischemia*.^[11] Selain itu, kondisi patologis lainnya yang menyebabkan peningkatan troponin SKA antara lain takiaritmia, bradarritmia, blok jantung, fibrilasi atrium, gagal jantung, tromboemboli vena (TEV), miokarditis, kontusio miokard, diseksi aorta, sepsis, gagal napas, gagal ginjal, kondisi autoimun, inflamasi, toksisitas obat tertentu, serta masalah jantung selain PJK termasuk kardiomiopati hipertrofik dan penyakit jantung katup, yang seringkali terjadi pada pasien stroke. Peningkatan troponin, sebagai penanda SKA, bermanfaat pada pasien dengan probabilitas PJK yang tinggi dan kurang bermanfaat pada pasien stroke yang tidak diketahui terdapat PJK atau tidak. Pada pasien yang tidak diketahui terdapat PJK, peningkatan troponin berpotensi menyebabkan kesalahan diagnosis dari komplikasi stroke lainnya

seperti sepsis atau TEV.^[12]

Terlepas dari etiologi yang mendasari, troponin yang meningkat merupakan biomarker jantung yang signifikan pada pasien stroke karena beberapa penelitian telah menemukan bahwa peningkatan troponin jantung terkait dengan peningkatan risiko kardiovaskular dan semua penyebab kematian terlepas dari adanya PAK intrinsik.^[13]

Dugaan mekanisme dari cedera miokard yang bermanifestasi terhadap peningkatan troponin biasanya dikaitkan dengan iskemia miokard. Troponin jantung dapat dilepaskan ke dalam sirkulasi, tanpa adanya cedera dari miosit namun terjadi peningkatan permeabilitas membran sel otot jantung. Mekanisme *non-ischemic* ini, atau "*neurogenic stress cardiomyopathy*" (NSC), mungkin disebabkan oleh fenomena "*myocardial stunning*," atau "*catecholamine-induced myocardial injury*".^[14] Kardiomiopati takotsubo adalah salah satu bentuk NSC yang lebih sering didapatkan pada pasien subarachnoid tetapi juga dapat terjadi pada pasien dengan stroke iskemik akut.^[15,16]

Pertama kali dipublikasikan di Jepang, kardiomiopati takotsubo adalah sindrom jantung sementara yang melibatkan akinesia apikal ventrikel kiri, termasuk terjadi elevasi segmen ST dan peningkatan kadar troponin yang dapat meniru SKA.^[6] Namun, angiografi koroner pada pasien kardiomiopati takotsubo tidak menunjukkan PAK yang signifikan. Istilah ini berasal dari kesamaan ventrikel kiri akinetik dengan pot pancing gurita Jepang (Takotsubo) (Gambar 1).^[15,17]

Mekanisme kardiomiopati takotsubo tidak jelas tetapi dapat dikatakan terkait dengan kondisi *endogenous catecholamine-induced stunning* miokardium. Diperkirakan bahwa 20 - 30% dari pasien SAH berpotensi memiliki kardiomiopati sekunder, atau kelainan - kelainan gerak dinding ventrikel (*ventricular wall motion abnormalities*). Pasien dengan stroke juga memiliki hipokinesis yang kurang spesifik dari segmen ventrikel bagian basal dan medial kiri, namun peristiwa ini memiliki kejadian yang lebih sering daripada hipokinesis ventrikel apikal atau global pada kardiomiopati takotsubo.^[18]



Prediktor NSC setelah SAH menggambarkan severitas cedera neurologis pasien, peningkatan troponin, serta peningkatan level *brain natriuretic peptide*. Peristiwa peningkatan sering terjadi di populasi wanita. Pemeriksaan peningkatan troponin jantung pada pasien SAH memiliki tingkat sensitivitas 100% dan spesifisitas 91% untuk menggambarkan disfungsi jantung terkait SAH. NSC lebih mungkin terjadi pada pasien SAH di mana kelainan gerakan dinding ventrikel tidak disebabkan oleh PAK dan di mana pelepasan troponin relatif lebih sedikit dibandingkan dengan derajat disfungsi ventrikel kiri. Biomarker *Creatine kinase MB* (CK-MB) dapat meningkat.^[19]

Pasien dengan NSC berpotensi terdapat peningkatan risiko vasospasme serebral dan juga berisiko mendapati aritmia ventrikel terutama pada pasien dengan lesi insular kanan.^[14] Stroke yang meliputi insular korteks juga dapat dikaitkan dengan sejumlah kelainan jantung termasuk kelainan repolarisasi, aritmia, kerusakan jantung neurogenik, gagal jantung, serta kematian mendadak. Mekanisme tersebut terkait kontrol otonom fungsi kardiovaskular yang muncul yang dipusatkan di korteks insular.^[20]

Penatalaksanaan pasien stroke dengan peningkatan kadar troponin memerlukan evaluasi diagnostik yang lengkap dengan pengobatan gejala/gangguan yang mendasarinya.

Penatalaksanaan pasien dengan *NSC-induced cardiomyopathy* akan ditambah dengan diuretik untuk kasus *volume overload*, ditambah administrasi obat penghambat enzim pengonversi angiotensin (ACE-I) atau penghambat reseptor angiotensinogen (ARB) hingga terdapat perbaikan disfungsi ventrikel kiri. Dalam kasus stroke, identifikasi pasien yang berpotensi PAK atau SKA sebagai penyebab peningkatan troponin membutuhkan pemeriksaan jantung yang menyeluruh.^[21] Jika memungkinkan, beberapa pasien mungkin memerlukan angiografi koroner selain pemeriksaan ekokardiografi (baik menggunakan kateter atau angiografi non-invasif) untuk membedakan antara peningkatan troponin yang terkait dengan NSC dan terkait PAK. Untuk pasien dengan SKA dan stroke iskemik besar atau stroke hemoragik (dikarenakan perdarahan intraserebral (ICH) atau SAH), *stenting* jantung mungkin tidak dapat segera dilakukan, karena risiko perdarahan yang memburuk dengan antikoagulasi atau terapi kombinasi antiplatelet saat prosedur. Dalam hal itu, kontrol faktor risiko agresif dengan *statin* dan *beta-blocker* dapat digunakan. Selain itu, jika terdapat pasien dengan IMA akut dan stroke iskemik akut dikontraindikasikan menggunakan terapi trombolitik, terapi trombolitik intravena dan/atau intra-arterial mungkin menjadi pilihan pada pasien tertentu.^[19]



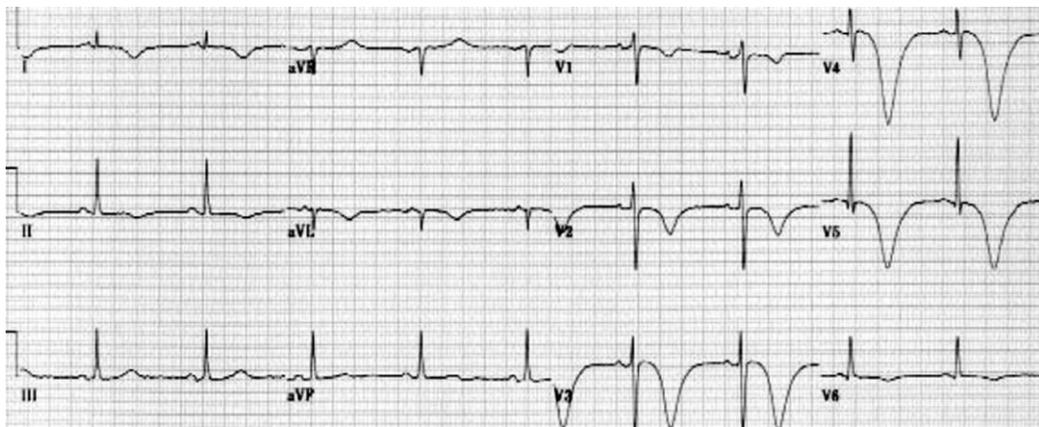
Gambar 1. Gambaran lateral ekokardiografi dengan kontras *Definity* menunjukkan peningkatan volume ventrikel kiri dengan aneurisma apikal dengan aneurisma septal akinesis (yang secara nyata membaik 3-4 hari kemudian), 1 hari setelah perdarahan subaraknoid akut.

Perhatikan penampilan ventrikel kiri yang seperti labu (*gourd-like appearance*).^[21]

ABNORMALITAS EKG DAN ARITMIA

Pasien stroke sering mengalami aritmia jantung dan perubahan repolarisasi sehingga memiliki risiko kematian mendadak yang lebih tinggi, insiden aritmia fatal menyumbang 6% dari kematian pasca stroke. Perubahan EKG dapat dimediasi melalui peningkatan norepinefrin yang abnormal. Diperkirakan bahwa 75-92% pasien dengan stroke iskemik akut mengalami kelainan EKG baru. Aritmia jantung kemudian dapat terjadi di atas 60-70% dari semua pasien stroke. Abnormalitas yang paling sering terjadi yaitu interval QT yang memanjang (45%), depresi

segmen ST (35%), dan gelombang-U (28%). Interval QT memanjang memungkinkan risiko terjadinya *torsade de pointe* pada pasien dan mungkin diperkuat oleh hipokalemia; 50% pasien SAH mungkin memiliki hipokalemia dan interval QT memanjang lebih sering terjadi pada SAH daripada stroke akut lainnya.^[9] Interval QT memanjang, ditemukan pada 71% pasien dengan SAH, 64% pasien dengan perdarahan intraparenkim, dan 38% pasien dengan stroke iskemik, mungkin berhubungan dengan peningkatan tekanan darah sistolik.^[22,23]



Gambar 2. Interval QT yang memanjang dan gelombang T serebral pada EKG anterior ditunjukkan pada pasien dengan perdarahan subaraknoid.^[21]



Gambar 3. Fibrilasi atrium dengan respons ventrikel yang cepat (denyut jantung 115 denyut per menit) gambaran EKG pada pasien dengan stroke iskemik arteri serebri besar tengah bagian kiri.^[21]

Elevasi segmen ST lebih sering terjadi pada pasien stroke dengan kelainan gerakan dinding ventrikel bagian apikal dan medial, dan jika pasien-pasien dengan kemungkinan terdapat PAK yang bersamaan harus menjalani evaluasi diagnostik secara komprehensif. Pasien dengan NSC juga

dapat terjadi inversi gelombang-T yang simetris dan besar yang juga dikenal sebagai gelombang-T cerebral (Gambar 2).^[24,25] Perubahan EKG ini diduga karena lonjakan katekolamin dengan gangguan miosit transeluler yang diinduksi oleh simpatomimetik dan/ atau nekrosis miokard, atau seperti yang

disebutkan sebelumnya, lebih sering terjadi pada stroke insular kanan karena kontrol otonom yang diberikan oleh insula kanan. Insiden aritmia yang serius paling tinggi terekam pada 24 jam pertama masuk rumah sakit. Hanya sekitar 25% dari pasien memiliki gejala klinis yang berkaitan dengan aritmia ini, pemantauan telemetri jantung terus menerus kepada semua pasien stroke saat di rumah sakit juga penting.^[20]

Stroke kardioembolik merupakan 14-30% dari semua stroke iskemik, kejadian atrial fibrilasi dapat mewakili 50% dari stroke kardioembolik ini. Secara umum, stroke kardioembolik memiliki tingkat kematian di rumah sakit yang tinggi.^[26] Namun, aritmia yang serius hanya dapat dideteksi setelah terjadinya stroke dan mungkin berhubungan langsung dengan ukuran atau lokasi stroke. Takaritmia serius akibat fibrilasi atrium sering terjadi pada stroke iskemik akut (Gambar 3). Fibrilasi atrium persisten juga lebih sering terjadi pada stroke iskemik, dibandingkan dengan SAH atau ICH. Secara khusus, kelainan depolarisasi menjadi perhatian khusus karena berhubungan dengan risiko takikardia ventrikel atau fibrilasi ventrikel yang lebih besar.^[21]

Penyebab disritmia jantung kemungkinan karena peningkatan tonus simpatis dan perubahan tekanan darah serta variabilitas detak jantung yang terjadi pasca stroke. Jika terdapat PJK juga dapat menjadi penyebab pasien stroke menjadi aritmia jantung. Banyak pasien stroke yang mengalami aritmia jantung memiliki fungsi jantung normal, namun mekanisme dari sistem saraf pusat menjadi kemungkinan penyebab dalam terjadinya aritmia ini. Insula kanan juga dapat meregulasi fungsi dari nodus sinoatrial sehingga merupakan penyebab peningkatan risiko bradikardia dan hipotensi pada pasien stroke insular kanan. Sebaliknya, takikardia dan hipertensi arteri nampaknya lebih sering pada pasien dengan lesi insular kiri, meskipun aritmia supraventrikular biasanya terjadi lebih sering pada stroke hemisfer kanan mungkin karena hilangnya kontrol parasimpatis dari insula kanan.^[20]

Terlepas dari itu, evaluasi dan manajemen aritmia pasca stroke tergantung pada jenis aritmia dan apakah pasien menunjukkan gejala klinis atau tidak seperti memiliki tanda-tanda

ketidakstabilan hemodinamik. Etiologi neurogenik tereksklusikan dan pencarian etiologi jantung intrinsik yang mendasarinya harus dicari termasuk kelainan jantung struktural. Penyebab aritmogenik lain yang harus dicari termasuk kelainan elektrolit, obat-obatan (terutama obat yang memperpanjang interval QT), dan penyebab aritmia nonkardiak seperti TEV atau sepsis.^[23] Perawatan harus fokus pada pengendalian aritmia, sebagaimana diperlukan, dan mengobati penyebab aritmia yang mendasarinya. Secara khusus, koreksi kelainan elektrolit dengan mempertahankan kadar elektrolit serum normal sangat penting untuk mencegah pasien stroke akut berkembang menjadi aritmia yang berpotensi fatal.^[21]

Kelainan jantung yang sering terjadi pasca stroke mungkin merupakan akibat dari IMA, gagal jantung, dan aritmia ventrikel atau atrium. Kejadian stroke dan kejadian kardiak dapat terjadi secara bersamaan. Peningkatan enzim jantung setelah stroke iskemik akut mungkin bukan indikasi cedera miokard, tetapi SKA harus selalu dipertimbangkan dalam keadaan tersebut, dan NSC merupakan diagnosis eksklusif. Semua pasien stroke juga harus menjalani telemetri jantung selama rawat inap akut karena aritmia jantung sering terjadi, terutama dalam beberapa hari pertama setelah onset gejala stroke.

DAFTAR PUSTAKA

1. Eisen A, Bhatt DL, Steg PG, Eagle KA, Goto S, Guo J, et al. *Angina and Future Cardiovascular Events in Stable Patients Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry*. J Am Heart Assoc. 2016;5(10):1–23.
2. Carlo A Di, Lamassa M, Franceschini M, Bovis F, Cecconi L, Pournajaf S, et al. *Impact of acute-phase complications and interventions on 6-month survival after stroke . A prospective observational study*. PLoS One. 2018;13(3):1–15.
3. Kenmogne-domning GH, Kamtchum-tatuene J, Noumegni SR, Fokoua-dongmo CM, Zafack JG, Noubiap JJ. *Cardiac complications after stroke : protocol for a systematic review and meta-*



- analysis. *BMJ Open*. 2018;8:1–5.
4. Gunnoo T, Hasan N, Khan MS, Slark J, Bentley P, Sharma P. *Quantifying the risk of heart disease following acute ischaemic stroke: a meta-analysis of over 50 000 participants*. *BMJ Open*. 2016;6:1–7.
 5. Larsson SC, Akesson A. *Egg consumption and risk of heart failure, myocardial infarction, and stroke: results from 2 prospective cohorts 1 – 3*. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(5):1007–13.
 6. Chen Z, Venkat P, Seyfried D, Chopp M, Yan T, Chen J, et al. *Brain-heart interaction: cardiac complications after stroke*. *Circ Res*. 2018;121(4):451–68.
 7. Melgaard L, Gorst-rasmussen A, Sogaard P, Hvilsted L, Lip GYH, Larsen TB. *Diabetes mellitus and risk of ischemic stroke in patients with heart failure and no atrial fibrillation*. *Int J Cardiol*. 2016;209:1–6.
 8. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al. *AHA / ASA Guideline 2015 AHA / ASA Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment*. *Stroke*. 2015;1(1):1–47.
 9. Manea M, Comsa M, Minca A, Dragos D, Constantin P. *Brain-heart axis - Review Article*. *J Med Life*. 2015;8(3):266–71.
 10. Barber M, Morton JJ, Macfarlane PW, Barlow N, Roditi G, Stott DJ. *Elevated Troponin Levels Are Associated with Sympathoadrenal Activation in Acute Ischaemic Stroke*. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23:260–6.
 11. Togha M, Sharifpour A, Ashraf H, Moghadam M, Sahraian MA. *Electrocardiographic abnormalities in acute cerebrovascular events in patients with/without cardiovascular disease*. *Ann Indian Acad Neurol*. 2013;16(1):66–71.
 12. Md. Hasan A, Datta P, Saha S, Acharya M, Sarkar N, Ranjan R. *A study on the electrocardiographic findings in acute stroke, a case controlled study in a tertiary hospital in Eastern India*. *Sudan Med Monit*. 2016;11:13–7.
 13. Blanco-grau A, Rubiera M, Penalba A, Garcı T. *Admission troponin-I predicts subsequent cardiac complications and mortality in acute stroke patients*. *Eur Stroke J*. 2016;1(3):205–12.
 14. *Cardiomyopathy S, Boland TA, Lee VH, Bleck TP. Stress-Induced Cardiomyopathy*. *Crit Care Med*. 2015;43(3):686–94.
 15. Changes H, Brain D. *Are Neurogenic Stress Cardiomyopathy and Takotsubo Different Syndromes With Common Pathways?* *JACC Hear Fail*. 2017;5(12):940–2.
 16. Madias JE. *“Neurogenic stress cardiomyopathy in heart donors” is a form of Takotsubo syndrome*. *Int J Cardiol*. 2015;184:612–3.
 17. Kitagawa T, Ishikawa H, Yamamoto J, Ota S. *Takotsubo cardiomyopathy and neurogenic pulmonary edema after carotid endarterectomy*. *World Neurosurg*. 2019;S1878-8750(19):30085–3.
 18. Gopinath R, Ayya SS. *Neurogenic Stress Cardiomyopathy: What Do We Need to Know*. *Ann Card Anaesth*. 2018;21:228–34.
 19. Gopalakrishnan P, Zaidi R, Sardar MR, Gopalakrishnan P, Zaidi R. *Takotsubo cardiomyopathy: Pathophysiology and role of cardiac biomarkers in differential diagnosis*. *World J Cardiol*. 2017;9(9):723–30.
 20. Krause T, Werner K, Fiebach JB, Villringer K, Nolte CH. *Stroke in right dorsal anterior insular cortex is related to myocardial injury*. *Ann Neurol*. 2017;81(4):502–11.
 21. Caplan LR, Biller J, Leary MC, Lo EH, Thomas AJ. *Primer on Cerebrovascular Disease*. United Kingdom: Elsevier; 2017. 749–53 p.
 22. Ruthirago D, Julayanont P, Tantrachoti P, Kim J, Nugent K. *Cardiac Arrhythmias and Abnormal Electrocardiograms After Acute Stroke*. *Am J Med Sci*. 2016;351(1):112–8.
 23. Efird JT, Kamel H, Alonso A, Heckbert SR, Jr L, Soliman EZ. *The Association of the QT Interval with Atrial Fibrillation and Stroke: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*. *Clin Res Cardiol*. 2015;104(9):743–50.
 24. Rajakariar K, Parfrey S, Koshy A, Sajeev J, Roberts L, Lipshutz J. *Concurrent ST Elevation and Acute*



Stroke: A Time-Critical Management Dilemma. Hear Lung Circ. 2018;27(2):S88.

25. Stone J, Mor-avi V, Ardelt A, Lang RM. *Frequency of Inverted Electrocardiographic T Waves (Cerebral T Waves) in Patients With Acute Strokes and Their Relation to Left Ventricular Wall Motion Abnormalities.* Am J Cardiol. 2018;121(1):120–4.
26. Zolotovskaya IA, Davydkin I. *Endothelial dysfunction a significant marker of adverse clinical outcome in patients with atrial fibrillation after cardioembolic stroke.* Ther Arch. 2019;91(1):53–9.



ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITOR SEBAGAI TERAPI PASIEN HIPERTENSI PRIMER DENGAN OBESITAS

Muhamad Jiofansyah¹

¹Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, Bandar
Lampung

ABSTRAK

Hipertensi dan obesitas merupakan penyakit kronis yang saling berkesinambungan. Jembatan penghubung antara hipertensi dan obesitas terdapat dalam *Renin Angiotensin System* (RAS) dengan sistem hormon leptin dan adiponektin. RAS berfungsi untuk mengatur tekanan darah melalui pengendalian osmolaritas darah. Leptin merupakan hormon yang berfungsi dalam menurunkan rasa lapar. Adiponektin disekresikan oleh sel adiposit untuk regulasi glukosa dan oksidasi asam lemak. Pada suatu penelitian, ditemukan bahwa angiotensinogen pada RAS berkesinambungan dengan adiponektin. Sehingga timbul pertanyaan apakah efek intervensi ke RAS akan berefek kepada adiponektin yang merupakan salah satu hormon yang berperan dalam obesitas. Disimpulkan dari penelitian oleh Fontana et.al terdapat efek ACE *Inhibitor* terhadap leptin dan adiponektin. Subjek dengan hipertensi primer dilakukan terapi enalapril (ACE *Inhibitor*) selama 8 minggu menunjukkan peningkatan dalam kadar adiponektin dibanding dengan subjek kontrol. Namun, tidak ada hubungan yang signifikan antara intervensi dengan leptin. Jurnal ini akan menerangkan teori-teori yang mungkin dapat menjelaskan fenomena hubungan hipertensi dan obesitas, serta membuktikan terapi ACE *Inhibitor* sebagai terapi yang cocok untuk pasien hipertensi dengan obesitas.

Kata Kunci : ACE *Inhibitor*, obesitas, hipertensi primer, adiponektin, leptin

ABSTRACT

Hypertension and obesity are the diseases that's correlate to each other. The Bridge that connects between hypertension and obesity lies on Renin Angiotensin System (RAS) and leptin and adiponectin hormone system. RAS function to regulate the osmolarity of the blood circulation to control blood pressure. Leptin is a hormone that inhibit food intake. Adiponectin secreted by adipose cells to regulate blood glucose and performing the oxidation of fatty acid. In recent studies found that there's a correlation between angiotensinogen with adiponectin. Then the question emerge about an intervention on RAS could have an effect on adiponectin, the hormone that's correlate to obesity. A study from Fontana et.al found that there's a correlation on using ACE inhibitor with leptin and adiponectin. Subjects with primary hypertension with 8 weeks enalapril therapy shows an increase in adiponectin level, whilst the control group didnt show any significant change. There isn't any correlation between subject and control on leptin level. This journal may present the theories that may lead to explaining about the correlation between hypertension and obesity, and if ACE Inhibitor is the right therapy for primary hypertension patient with an obesity or not.

Keywords : ACE *Inhibitor*, obesity, essential hypertension, adiponectin, leptin



1. PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan suatu penyakit dimana tekanan sistolik darah seseorang melebihi 130 mmHg dengan diastolik melebihi 80 mmHg.¹ Dikatakan sebagai “primer” dikarenakan etiologi dari hipertensi primer tidak diketahui. Sejumlah 80% - 90% hipertensi tidak diketahui etiologinya (primer), tetapi terdapat faktor yang dapat menimbulkan hipertensi primer, yaitu genetik, gaya hidup, merokok, dan lainnya.² Prevalensi hipertensi pada pasien umur 18 tahun keatas di Indonesia mencapai angka 8,4%.³ Kompensasi dari tingginya tekanan darah adalah membesarnya ventrikel kiri jantung (*Left Ventricle Hypertrophy*). Hal tersebut yang menjadi salah satu akar dari komplikasi hipertensi, yaitu infark miokard. Sistem RAA (*Renin Angiotensin Aldosterone*) juga sangat berperan pada hipertensi. Sistem RAA yang aktif dengan rangsangan simpatis akan membuat retensi natrium yang mengakibatkan volume darah jadi meningkat.² Salah satu terapi farmakologi pada hipertensi adalah mengintervensi sistem RAA dengan ACE *Inhibitor*.⁴

Obesitas merupakan suatu penyakit yang terjadi akibat keadaan multifaktorial yang mengakibatkan kelainan dalam asupan makanan yang masuk, metabolismenya dan kelainan organik lainnya. Secara singkat, obesitas merupakan suatu keadaan dimana jaringan lemak terakumulasi banyak, yang pada akhirnya mengganggu sistem organ yang lain.² Menurut data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, dari tahun 2007 – 2018 terjadi peningkatan yang signifikan terhadap kejadian obesitas. Di mana prevalensi pada tahun 2007 sekitar 13,6 hingga tahun 2018 sekitar 21,8. Hal ini juga terjadi pada nilai prevalensi *overweight*.³ Menurut WHO, obesitas didefinisikan sebagai akumulasi lemak yang abnormal yang bisa mengganggu kesehatan. Setiap umur memiliki IMT sebagai acuan apakah mereka terdiagnosis obesitas. Di tahun 2016 diestimasikan bahwa 13% orang dewasa terdiagnosa obesitas.⁵ Salah satu faktor pemain dalam obesitas ini adalah hormon leptin, adiponektin dan ghrelin.²

Sistem RAA merupakan suatu sistem hormonal yang mengontrol

tekanan darah melalui retensi natrium. Perjalanan dimulai dari hormon renin pada ginjal yang mengubah angiotensinogen dari hepar menjadi angiotensin I. Angiotensin I diubah menjadi angiotensin II oleh enzim ACE yang diproduksi di paru-paru. Angiotensin II inilah yang akan meningkatkan aktifitas simpatis, reabsorpsi natrium dibantu dengan aldosteron yang aktif akibat angiotensin II juga. Angiotensin II juga menyebabkan tersekresinya *Anti Diuretic Hormone* yang akan menambah volume darah. ACE *Inhibitor* bekerja pada sistem RAA di mana ACE inhibitor membuat ACE tidak bisa mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II.² Beberapa penelitian telah menyatakan adanya hubungan antara angiotensinogen dengan leptin, yang merupakan hormon yang penting dalam patofisiologi obesitas. Maka dari itulah dibuatnya jurnal tinjauan pustaka ini untuk mengkolerasikan kedua kejadian yang berbeda. Pasien dewasa yang terdiagnosis hipertensi dan obesitas dengan terapi farmakologi yang mengintervensi ACE, yaitu ACE *Inhibitor*.⁶

2. LANDASAN TEORI

Hipertensi

Hipertensi merupakan salah satu dari sekian banyak penyakit kronis yang memiliki komplikasi yang fatal. Definisi hipertensi sendiri menurut JNC 8 adalah keadaan di mana seseorang mempunyai tekanan darah setiap saat sebesar ≥ 130 mmHg.⁴ Terdapat dua tipe hipertensi, yaitu hipertensi primer (*Essential Hypertension*) dan hipertensi sekunder. Perbedaan antara kedua hal tersebut hanya di patofisiologi terjadinya hipertensi, di mana hipertensi sekunder memiliki sebab yang pasti, sedangkan hipertensi primer bersifat idiopatik.² Namun, ada beberapa faktor resiko yang bisa dikaitkan dengan patofisiologi terjadinya hipertensi primer. Pada suatu penelitian di Kota Padang dengan subjek 92 laki-laki dewasa menunjukkan ada keterkaitan antara merokok dengan kejadian hipertensi primer. Data dianalisis dengan *chi-square* dengan $p < 0,05$. Hasil menunjukkan bahwa adanya hubungan antara kebiasaan



merokok dengan hipertensi ($p=0,003$) yang dipengaruhi dengan lama merokok dan jenis rokok. Pada penelitian tersebut juga menyatakan bahwa tekanan darah naik saat subjek sedang merokok.⁷ Selain merokok, tentu saja masih ada faktor resiko lain seperti genetik dan pola makan.

Obesitas

Salah satu parameter yang kita gunakan untuk mendiagnosa obesitas adalah dengan tabel IMT yang berbeda antar ras dan daerah. Menurut WHO, sebab dari obesitas adalah tidak seimbang antara kalori yang masuk ke dalam tubuh dengan kalor yang dibutuhkan atau yang dikeluarkan oleh tubuh. Dapat disimpulkan ada dua sebab, di mana obesitas terjadi karena asupan kalori berlebih dan aktivitas keseharian kurang untuk membakar kalori yang telah dimakan. Obesitas merupakan faktor resiko terjadinya penyakit kardiovaskular, seperti hipertensi dan infark miokard.⁵ Dalam suatu jurnal menyinggung bahwa patogenesis dari obesitas adalah adanya resistensi leptin.⁸ Terdapat hubungan juga antara obesitas dengan terjadinya hipertensi. Suatu jurnal artikel mengungkapkan data lingkaran perut sebagai penanda obesitas sentral memiliki hubungan dengan hipertensi. Responden berada di Minangkabau, Kota Padang, di mana lingkaran perut responden hipertensi rata-rata $92,57 \pm 9,38$ cm, sedangkan responden tanpa hipertensi rata-rata $87,36 \pm 14,07$ cm.⁹

Leptin, Ghrelin dan Adiponektin

Jika kita berbicara soal berat badan dan asupan makanan, hormon seperti leptin, ghrelin dan adiponektin pasti terlibat di dalam hal tersebut. Leptin dan ghrelin telah diketahui memiliki peran penting pada keseimbangan energi. Leptin merupakan suatu mediator jangka panjang dari regulasi keseimbangan energi. Leptin dapat menekan *food intake*, sehingga sering dikaitkan dengan obesitas. Ghrelin merupakan suatu mediator jangka pendek dari regulasi keseimbangan energi yang berperan untuk menstimulasi seseorang untuk makan. Adiponektin merupakan hormone yang disekresi oleh sel lemak untuk mengatur regulasi gula darah dan oksidasi asam

lemak. Hasil penelitian pada penderita obesitas, terdapat peningkatan pada serum leptin dibandingkan ghrelin. Hal ini dikaitkan dengan kebiasaan pasien obesitas dengan asupan gizi berlebih tanpa dihambat oleh leptin. Kesimpulan yang didapat layaknya diabetes yang terjadi resistensi insulin sehingga terjadi hiperinsulinemia pada pasien obesitas terjadi resistensi leptin, sehingga tingkat leptin meningkat, tetapi kebiasaan asupan gizi berlebih tidak menurun. Sedangkan untuk adiponektin tidak ada perubahan.^{8, 10}

Angiotensinogen

Angiotensinogen merupakan salah satu hormon yang disekresikan oleh hati. Angiotensinogen kemudian diubah menjadi angiotensin I oleh renin yang akan diubah menjadi angiotensin II oleh ACE. Angiotensin II kemudian bereaksi dengan berbagai organ, tetapi sistem RAA ini terfokuskan dalam keseimbangan tekanan darah. Produk-produk dari RAA (angiotensinogen, angiotensin I dan angiotensin II) dibuktikan berhubungan dengan sel lemak. Penelitian tersebut menyatakan bahwa angiotensin II memiliki efek proliferasi pada preadiposit.¹¹ Sudah jelas ada korelasi positif antara meningkatnya sel adiposa dengan tekanan darah, Salah satunya adalah karena angiotensinogen terdapat pula pada sel adiposa. Penelitian ini menunjang hipotesis bahwa jumlah angiotensinogen dan leptin yang bersirkulasi di dalam darah, berkorelasi positif dengan IMT tubuh (Angiotensinogen $r=0,29$, $P<0,01$ Leptin $r=0,40$, $P<0,001$).¹² Hal ini menjembatani obesitas dengan hipertensi. Dari landasan teori tersebut, dapat dipertanyakan bagaimana jika dilakukan intervensi pada sistem RAA sehingga ada perubahan pada hipertensi dan obesitas.

3. PEMBAHASAN

Dari landasan teori, kita dapat melihat beberapa hal. Yang pertama dan tentunya jelas, obesitas merupakan faktor resiko untuk terjadinya hipertensi. Sehingga mungkin terdapat banyak pasien yang memiliki hipertensi dengan obesitas. Namun, yang menjembatani kedua hal tersebut adalah hormon leptin dan adiponektin. Telah dijelaskan di atas,



bahwa IMT berkorelasi positif dengan hormon leptin dan angiotensin. Hal ini menjawab bagaimana obesitas bisa mengakibatkan hipertensi. Kedua penyakit ini memiliki kadar angiotensin dan leptin yang tinggi. Untuk penderita hipertensi dengan obesitas, jika diintervensi dengan ACE *Inhibitor*, pastinya memiliki efek terhadap obesitasnya juga. Dalam suatu penelitian mengenai efek ACE jika diinhibisi (dengan enalapril) terhadap kadar leptin dan adiponektin pada hipertensi primer, menunjukkan bahwa setelah sistem RAA diintervensi dengan ACE *Inhibitor* (enalapril), kadar adiponektin meningkat setelah terapi selama 8 minggu. Namun, kadar leptin tidak memiliki perbedaan dengan grup kontrol.¹³

4. KESIMPULAN

Kesimpulannya, banyak terapi untuk hipertensi primer. Namun, dalam terapi farmakologinya memiliki efek yang berbeda-beda. Sudah didapatkan jembatan penghubung antara hipertensi dengan obesitas. Terutama pada sisi leptin dan adiponektin. Disimpulkan bahwa ACE *Inhibitor* memiliki efek untuk meningkatkan kinerja adiponektin sehingga mungkin terapi ACE *Inhibitor* merupakan terapi yang cocok untuk diberikan terhadap pasien hipertensi dengan obesitas. Namun, belum diketahui apakah pada semua ACE *Inhibitor* efek adiponektin tersebut ada.

5. SARAN

Untuk kelanjutan dari penelitian ini, dapat disarankan apakah ada perbedaan antara satu jenis ACE *Inhibitor* dengan yang lain dengan obesitas. Atau penelitian yang sama dengan ini, tetapi dengan subjek anak maupun orang tua.

DAFTAR PUSTAKA

1. Simple GM. 2017 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults 2017 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. 2017.
2. Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadribarta M, Setiyohadi B, Ari Fahrial Syam. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. 6th ed. Jakarta:

- Interna Publishing; 2014.
3. Kesehatan K. Hasil Utama Riskesdas 2018. 2018.
4. Medications BP, Changes M. JNC 8. 2014.
5. WHO. Obesity and Overweight [Internet]. fact Sheets. 2018. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
6. Pilc K, Suchanek R, Pierzchala K, Namyslowski G, Misiolek M, Sodowski K, et al. Role of leptin, ghrelin, angiotensin ii and orexins in 3t3 L1 preadipocyte cells proliferation and oxidative metabolism. J Physiol Pharmacol. 2007;58(23):53–64.
7. Octavian Y, Setyanda G, Sulastri D, Lestari Y. Artikel Penelitian Hubungan Merokok dengan Kejadian Hipertensi pada Laki- Laki Usia 35-65 Tahun di Kota Padang. 4(2):434–40.
8. Crujeiras AB, Carreira MC, Cobia B, Andrade S, Amil M, Casanueva FF. Leptin resistance in obesity: An epigenetic landscape. Life Sci [Internet]. 2015; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2015.05.003>
9. Sulastri D, Ramadhani R, Gizi B, Kedokteran F, Andalas U. Hubungan obesitas dengan kejadian hipertensi pada masyarakat etnik minangkabau di kota padang. Maj J Andalas. 36(2).
10. Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans : a review. J Compil. 2006;8:21–34.
11. Adamczyk-sowa M, Suchanek-raif R. Role of Leptin, Ghrelin, Angiotensin II and Orexins in 3T3 L1 preadipocyte Cells Proliferation and Oxidative Metabolism. J Physiol Med Univ Silesia. 2007.
12. Ulrike Schorr; Klaus Blaschke; Selma Turan; Armin Distler; Arya. Relationship Between Angiotensinogen, Leptin and Blood Pressure Levels in Young Normotensive Men. J Hypertens. 1998;16(10).
13. Fontana V, Paula A, Faria C De, Oliveira-paula GH, Silva PS, Biagi C, et al. Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition on Leptin and Adiponektin Levels in Essential Hypertension. Basic Clin



Pharmacol Toxicol. 2014;1–4.



Organized by:



Badan Analisis dan
Pengembangan
Ilmiah ISMKI



Ikatan Senat
Mahasiswa Kedokteran
Indonesia

Supported by:



Kementerian Riset
dan Teknologi
DIKTI

