



JIMKI



ISSN 2302-6391

Volume 5 No. 2  
September - Maret 2018

JURNAL  
ILMIAH  
MAHASISWA  
KEDOKTERAN  
INDONESIA

# JIMKI

INDONESIAN MEDICAL STUDENT JOURNAL



# SUSUNAN PENGURUS

## Penanggung Jawab

Zaufy Verlieza Oktaviano S.  
*Universitas Airlangga*

## Pimpinan Umum

Ulfah Hasna Hasibah  
*Universitas Padjadjaran*

## Pimpinan Redaksi

Arlinda Silva Prameswari  
*Universitas Muhammadiyah Malang*

## Sekretaris

Marcella  
*Universitas Pembangunan Nasional "Veteran" Jakarta*

Devi Aulia Cahyani  
*Universitas Islam Malang*

## Bendahara

Ghina Dhiya Indirani  
*Universitas Jendral Achmad Yani*

## Penyunting Ahli

Dr. dr. Fathiya Safitri, M. Kes  
*Universitas Muhammadiyah Malang*

Dr. dr. Eka Noneng, M. Kes  
*Universitas Jendral Achmad Yani*

Dr.rer.nat. dr. Afiat Berbudi,  
M. Kes  
*Universitas Padjadjaran*

dr. Upik Andriani Miskad, Ph.D,  
Sp.PA(K)  
*Universitas Hasanuddin*

dr. Rini Sundari H., Sp.PK, M. Kes  
*Universitas Jendral Achmad Yani*

dr. Fedri Ruluwedrata Rinawan,  
M.ScPH., Ph.D  
*Universitas Padjadjaran*

dr. Annisa Hasanah, M.Kes  
*Universitas Muhammadiyah Malang*

dr. Firdaus Hamid, Ph.D  
*Universitas Hasanuddin*

dr. Sani Rachman Soleman, M.Sc  
*Universitas Islam Indonesia*

dr. Firdaus Kasim, M.Kes  
*Universitas Hasanuddin*

## Penyunting Pelaksana

Ulfah Hasna Hasibah  
*Universitas Padjadjaran*

Ahmad Fachry Toaha  
*Universitas Hasanuddin*

Fachreza Aryo Damara  
*Universitas Padjadjaran*

Feby Widya Pramitha  
*Universitas Jendral Achmad Yani*

Muhammad Lutfi Herliyana  
*Universitas Jendral Achmad Yani*

Prita Saskya Prameswari  
*Universitas Padjadjaran*

Rafik Prabowo  
*Universitas Islam Indonesia*

Randy Dwirizaldi Hidayat  
*Universitas Padjadjaran*



## Humas dan Promosi

Tineke Aliyyah Hoerunnisa

*Universitas Jendral Achmad Yani*

Ferry Fitriya Ayu Andika

*Universitas Jember*

Kemas Mhd Naufal N.

*Universitas Sriwijaya*

Yanasta Yudo Pratama

*Universitas Islam Indonesia*

## Tata Letak

A.A.A. Listya Samanta Dharma

*Universitas Warmadewa*

Defi Ardia Pramesti

*Universitas Padjadjaran*

Fadel Rajab Nugraha

*Universitas Halu Oleo*

Hanna Silmi Zahra

*Universitas Padjadjaran*

Harniza Mauludi

*Universitas Muhammadiyah Jakarta*



Susunan Pengurus.....	i
Daftar Isi.....	iii
Petunjuk Penulisan .....	vi
Sambutan Pimpinan Umum.....	xv

## Case Report

### Diagnosis dan Penatalaksanaan Nefritis Lupus

Ahmad Farishal, Elma Rosa Vidia, Roro Rukmi Windi Perdani

..... 1

## Tinjauan Pustaka

### Potensi Agen Probiotik *Bifidobacterium longum* dan *Lactobacillus Helveticus* sebagai Terapi pada Diabetes Melitus Tipe 2

Aldian Mulyanto Prokaria

..... 10

### Efek Indirek dan Direk Probiotik sebagai Terapi pada Iskemia Miokard

Aldian Mulyanto Prokaria, Irfan Hasbullah Putra, Vannisa Al Khalish, Gestina Aliska

..... 17

### Peran Capsaicin sebagai Kardioterapi dalam Mengurangi Ukuran Infark melalui Terapi Hipotermia

Annisa Widi Rizkia, Fikra Nurul Indra, Irfan Hasbullah Putra, Laila Isona

..... 26

### Apigenin dalam Rumput Grinting (*Cynodon Dactylon*) Tersalut Chitosan sebagai Terapi Mutakhir Infeksi *Dengue Virus* (DENV) melalui Inhibisi Tnf-A, Il-6, Dan Tgf-B1

Dyah Puspa Ardani, Arlinda Silva Prameswari, Farizah Idzni Haibati Suswoyo

..... 34

### Inhibisi Neuron Menggunakan Metode Optogenetik melalui Injeksi AAV-6-hSyn-eNpHR 3.0-EYFP dengan Induksi Cahaya Kuning sebagai Solusi Nyeri Kronis Pasca Operasi

Ivana Beatrice Alberta, Anna Listiana, Frederica Jovianti

..... 40



<b>Potensi <i>Quercetin</i> pada <i>Allium Fistulosum</i> Terenkapsulasi <i>Solid Lipid Nanoparticle</i> (Sln) dengan Modifikasi <i>Polyethylene Glycol</i> (Peg) sebagai Inovasi Terapi Hipertensi</b> William Kamarullah, Frederica Jovianti, Cindy Adityoputri	50
--	----

## Penelitian

<b>Pengaruh Ekstrak Daun Lidah Mertua (<i>Sansevieria Trifasciata Laurentii</i>) terhadap Jumlah Eritrosit Tikus Putih (<i>Rattus Norvegicus Strain Wistar</i>) yang Diinduksi Timbal Per-Oral</b> Adib Danurdipta, Yusri Chizma Najwa, Rif'atul Ifada, Sri Setya Wahyu Ningrum, Riswanda Imawan, Diah Hermayanti	59
--	----

<b>Pengujian Efektivitas Obat Anestesi Lokal Pasca Pemberian Ekstrak <i>Capsicum Frutescens</i> sebagai Capsaicin Ko-Anestesi</b> Aldian Mulyanto Lokaria, Muhammad Ridwan, Fauzan Akbara Yazid, Fadil Oenzil	66
--	----

<b>Karakteristik Pasien Stroke Iskemik Usia &lt; 45 Tahun dan ≥ 45 Tahun di RSAJ 1 Januari 2013 sampai 31 Juli 2016</b> Della Sabrina Marta, Budi Riyanto Wreksoatmodjo, Jimmy Barus	72
---	----

<b>Kemampuan Komponen Fisik Atlet Cabang Olahraga Senam Koni Jawa Barat Tahun 2012 Berdasarkan Standar Koni Pusat</b> Hafsah Nabilah, Ambrosius Purba, Siti Nur Fatimah	82
--	----

<b>Korelasi antara Porsi dan Jumlah Makanan Asin yang Sering Dikonsumsi di Jatinangor dengan Kadar Natrium dalam Urin</b> Harisnan Arbharian, Yulia Sofiatin, Henhen Heryaman, Rully M.A. Roesli	91
---	----

<b>Hubungan Tingkat Kebersihan Diri terhadap Kejadian Kecacangan pada Siswa Sekolah Dasar di Kota Makassar</b> Muthiah Nur Afifah, Multazam, A. Dwiki Cahyadi, Muh. Auliyah Fadly, Itzar Chaidir Islam	99
---	----



**Gambaran Kejadian Infeksi pada Penyandang Talasemia-B Mayor  
Pasca Splenektomi Di RSUP Dr. Hasan Sadikin Periode  
Januari 2012 - Desember 2016**

Nahri Salsabila, Agnes Rengga Indrati, Nur Suryawan

..... 106

**Hubungan Kadar CD4 dengan Kejadian Kandidiasis Oral pada  
Pasien HIV/AIDS di Rumah Sakit Umum Daerah Kota Bandung**

Rahmaniyah Syifaah Hidayani, Agung Dinasti Permana, Kurnia Wahyudi

..... 114

**Thymoquinone sebagai Agen Antikanker Mekanisme Kerja  
dan Perannya dalam Terapi Kombinasi pada Penyakit Kanker**

Syarif Luthfil Fadhli Alkadri, Kevin Chikrista

..... 120

## **Artikel Penyegar**

**Metode *Screening* Ringkas untuk Deteksi Sindrom *Burnout* di  
Kalangan Mahasiswa Kedokteran sebagai Upaya Menjaga  
Kesehatan Mental Selama Pendidikan**

Arliawan Arsadi Ali

..... 132

**Perkembangan Terkini Terkait Penggunaan *Proton Pump  
Inhibitor* terhadap Efek Samping Kardiovaskular**

Tiffany Fransisca

..... 139



# PETUNJUK PENULISAN

## Pedoman Penulisan Artikel Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia (JIMKI) *Indonesia Medical Students Journal*

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
- Background
- Kasus
- Pemeriksaan penunjang
- Differential diagnosis
- Tatalaksana
- Outcome and follow up
- Discussion
- Take home message
- Reference
- 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 antar bab 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 azas 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. Rahmayanti,<sup>1</sup> Desri Astuti,<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Kesehatan Lingkungan, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia, Depok

<sup>2</sup>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 (UPPERCASE, LEFT, 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)**

Penulisan hasil

- 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 :

$$\sqrt{A + B3 + CO2} = \int X2 \quad (1)$$



Tabel dan gambar dapat disisipkan di tengah-tengah artikel seperti contoh ini, atau di bagian akhir artikel.

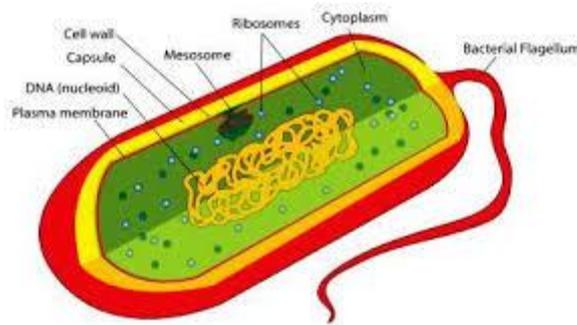
Judul terletak diatas tabel, hanya menggunakan garis horizontal dengan 2 atau 3 garis, tanpa menggunakan garis vertikal. Tulisan Tabel 1 ditebalkan (bold), dengan menggunakan ketentuan penomoran dari angka Arab. 1, 2, 3 dst (angka arab), I, II, III (angka Romawi).

**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.

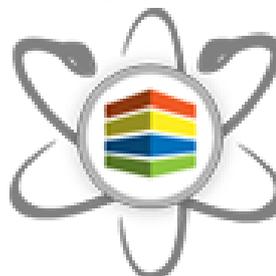
Contoh penulisan tabel yang benar:

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
	<b>Total</b>	<b>46</b>	<b>100</b>

#### 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*.<sup>[1]</sup>

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.<sup>[2]</sup> 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.<sup>[1,2]</sup>

## 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](http://owl.english.purdue.edu/handouts/research/r_mla.html)>.

### Publikasi lembaga

Nama lembaga. Judul artikel (*italic*). Oleh nama pemulis 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>>.



---

## SAMBUTAN PIMPINAN UMUM

---

**S**alam Sejahtera bagi kita semua,

Puji syukur kita panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas terbitnya Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia (JIMKI) Volume 5 Nomor 2. JIMKI merupakan wadah bagi mahasiswa kedokteran Indonesia untuk mengembangkan ide dan gagasannya dalam ranah penelitian dan ilmu pengetahuan. Adanya JIMKI ini terkait dengan kewajiban seorang dokter untuk mengembangkan diri dalam penelitian dan kemajuan ilmu pengetahuan. Selain itu, JIMKI juga diharapkan dapat memperluas wawasan dan pengetahuan terkini mengenai kemajuan di bidang kedokteran.

Penerbitan JIMKI dapat terlaksana atas kerjasama antara JIMKI, mitra bestari (mitbes) dengan Badan Analisis dan Pengembangan Ilmiah Nasional (BAPIN-ISMKI). Penghargaan yang sebesar-besarnya saya sampaikan kepada Pemimpin Redaksi, Penyunting Pelaksana, tim Humas dan Promosi, serta tim Tata Letak yang telah bekerja keras untuk dapat menyelesaikan proses penerbitan jurnal ini. Selain itu, saya mewakili JIMKI ingin mengucapkan terima kasih kepada para *author* yang telah mempercayai JIMKI sebagai media untuk mempublikasikan karya nya.

Kami menyadari masih banyak keterbatasan pada JIMKI edisi kali ini. Oleh karena itu, kami mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari seluruh pihak dalam rangka meningkatkan kualitas JIMKI. Semoga artikel-artikel yang dimuat JIMKI dapat memberikan manfaat bagi dunia kesehatan dan masyarakat. Selain itu, kami juga berharap JIMKI dapat meningkatkan minat masyarakat, khususnya mahasiswa kedokteran dalam melakukan penelitian dan menulis artikel.

Semangat berkarya dan menebar manfaat!

Ulfah Hasna Hasibah

Pimpinan Umum Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia



Ahmad Farishal<sup>1</sup>, Elma Rosa Vidia<sup>1</sup>, Roro Rukmi Windi  
Perdani<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Lampung

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran,  
Universitas Lampung, Lampung

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Lupus eritematosus sistemik (LES) merupakan penyakit inflamasi autoimun kronis menyebabkan penyakit multiorgan tubuh manusia dengan gambaran klinis yang luas serta tampilan perjalanan penyakit yang beragam akibat reaksi antigen-antibodi. Nefritis Lupus merupakan inflamasi pada organ Ginjal dan pada kasus LES dapat mencapai insidensi Lebih dari 70% pasien LES mengalami keterlibatan ginjal sepanjang perjalanan penyakitnya.

**Ilustrasi kasus:** Seorang anak perempuan 14 tahun dengan keluhan utama wajah melepuh dengan keluhan tambahan rambut rontok, bengkak seluruh tubuh, demam, nyeri sendi, dan sariawan.

**Pemeriksaan Fisik:** Bagian muka terdapat *malar rash*, *butterfly rash*, terdapat 2 bula pada daerah dagu berukuran 5x10 mm dan 2x2 mm. Bagian rambut terdapat kebotakan pada beberapa bagian. Di bagian tubuh thorax, abdomen dan ekstremitas terdapat ptekie,

**Pemeriksaan Penunjang:** Pemeriksaan hematologi rutin didapatkan hasil, Hemoglobin: 8,4 gr/dL, Leukosit: 8.000 / $\mu$ L, LED: 86 mm/jam. Pemeriksaan urinalisa didapatkan hasil pH: 6,0, Protein: 100 mg/dL, Darah Samar: 50 Ery/UI. Pemeriksaan Serologi Anti-dsDNA-NcX: 1,992.4 IU/ml (+), ANA Profile: RNP/Sm : +++, Sm: +++, SSA: +, dsDNA (DNA): ++, Nucleosomes (NUC): +, Histones (HI): + Ribosomal-P-protein (RIB): +++, AMA-M2 (M2): - , Control (Co): +

**Penatalaksanaan:** Umum dan khusus dengan obat-obat sistemik injeksi dan oral.

**Diskusi:** Dari 11 kriteria ACR untuk diagnosis LES maka pada pasien didapatkan 6 kriteria sesuai. Berdasarkan pedoman jika lebih dari 4 maka spesifitas dan sensitivitas diagnosis LES mencapai 96% dan untuk Nefritis lupus berdasarkan kriteria WHO menunjukkan adanya didapatkan proteinuria dalam urine sebesar 100 mg/hari, dengan hematuri (30 eritrosit/ LPB), dengan peningkatan kadar ureum sebesar 25% (54mg/dL) serta adanya hipertensi dapat ditegakkan.

**Kata Kunci:** Lupus, Nefritis, Perempuan

### ABSTRACT

**Introduction:** Systemic lupus erythematosus (LES) is a chronic autoimmune inflammatory disease that causes multiorgan disease of the human body with extensive clinical features as well as the diverse travel appearance of the disease due to antigen-antibody reactions. Lupus Nephritis is an inflammation of the kidney organ and in the case of LES may reach an incidence More than 70% of LES patients experience kidney involvement along the course of the disease.

**Illustration case:** A 14-year-old girl with major complaints of blisters face with additional complaints of hair loss, whole body swelling, fever, joint pain, and canker sores.

**Physical Examination:** The face is malar rash, butterfly rash, there are 2 bulls on the chin area measuring 5x10 mm and 2x2 mm. The hair part there is baldness on some parts. In the body of the thorax, the abdomen and extremities are ptekie,

**Laboratium Examination:** Routine haematological examination obtained results, Hemoglobin: 8.4 g / dL, Leukocytes: 8.000 /  $\mu$ L, LED: 86 mm / hr. Examination of urinalysis was obtained pH: 6,0, Protein: 100 mg / dL, Blood Samar: 50 Ery / Ul. Pemeriksaan Serologi Anti-dsDNA-NcX: 1,992.4 IU / ml (+), ANA Profile: RNP / Sm: ++ + +, Nucleosomes (NUC): +, Histones (HI): + Ribosomal-P-protein (RIB): +++, AMA-M2 (RIB) M2): -, Control (Co): +++

**Management:** General and specialized with systemic injection and oral medications.

**Discussion:** Of the 11 ACR criteria for the diagnosis of LES, the patients got 6 criteria accordingly. Based on guidance if more than 4, the specificity and sensitivity of LES diagnosis reached 96% and for lupus Nephritis based on WHO criteria showed that there was found urinary proteinuria of 100 mg / day, with hematuria (30 erythrocytes / LPB), with elevated ureum levels of 25% (54mg / dL) and the presence of hypertension can be established.

**Keywords:** Lupus, Nephritis, Women

## 1. PENDAHULUAN

Lupus eritematosus sistemik (LES) merupakan penyakit inflamasi autoimun kronis menyebabkan penyakit multiorgan tubuh manusia dengan gambaran klinis yang luas serta tampilan perjalanan penyakit yang beragam akibat reaksi antigen-antibodi. Manifestasi fisik terlihat dapat teridentifikasi di kulit. Lesi dasar pada organ tersebut karena pembentukan dan pengendapan kompleks antigen-antibodi sehingga vaskular mengalami vaskulitis yang berefek terhadap kegagalan sistemik tubuh. Lebih mudah menyerang wanita pada usia produktif.<sup>[1,2]</sup>

Data epidemiologi penderita LES di Amerika serikat sebesar 5,1 per 100.000 penduduk, sementara prevalensi LES di Amerika dilaporkan 52 kasus per 100.000 penduduk, dengan rasio *gender* wanita dan laki-laki antara 9-14:1. Belum terdapat data epidemiologi LES yang mencakup semua wilayah Indonesia. Data tahun 2002 di RSUP Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta, didapatkan 1.4% kasus LES dari total kunjungan pasien di poliklinik Reumatologi Penyakit Dalam, sementara di RS Hasan Sadikin Bandung terdapat 291 Pasien LES atau 10.5% dari total pasien yang berobat ke poliklinik reumatologi selama tahun 2010. Bertambahnya usia produktif seseorang maka akan meningkat juga risiko mortalitas dan morbiditas LES dimana angka mortalitas pasien LES 5 kali lebih cepat pada populasi umum.<sup>[1,6,17,18]</sup>

Manifestasi klinis LES sangat luas, meliputi keterlibatan kulit dan mukosa, sendi, darah, jantung, paru, ginjal, susunan saraf pusat (SSP) dan sistem imun. Dilaporkan bahwa pada 1000 pasien SLE di Eropa yang diikuti selama 10 tahun, manifestasi klinis terbanyak berturut-turut adalah artritis sebesar 48,1%, ruam malar 31,1%, nefropati 27,9%, fotosensitivitas 22,9%, keterlibatan neurologik 19,4% dan demam 16,6% sedangkan manifestasi klinis yang jarang dijumpai adalah miositis 4,3%, ruam discoid 7,8 %, anemia hemolitik 4,8%, dan lesi subkutaneus akut 6,7%.<sup>[12,13]</sup>

Nefritis Lupus merupakan inflamasi pada organ ginjal dan pada kasus LES dapat mencapai insidensi lebih dari 70% pasien LES mengalami keterlibatan ginjal sepanjang perjalanan penyakitnya. Nefritis lupus memerlukan perhatian khusus agar tidak terjadi perburukan dari fungsi ginjal yang akan berakhir dengan transplantasi atau cuci darah. Menegakkan diagnosis nefritis lupus dengan *gold standard biopsy* ginjal, akan tetapi keterbatasan setiap instansi rumah sakit sehingga WHO mengeluarkan alternatif dengan urinalisa untuk melihat kadar proteinuria, tekanan darah, antibodi dsDNA dan Protein komplemen C3.<sup>[8,4,15]</sup>

## 2. METODE

### 2.1 Identitas Pasien

Nama : An. PA  
Usia : 14 tahun



Jenis Kelamin : Perempuan  
Status : Single  
Agama : Islam  
Bangsa : Indonesia  
Alamat : Mesuji,  
Lampung  
Sistem Pembayaran : BPJS  
Kunjungan pertama ke Poli Anak RS  
Abdoel Moelok (RSAM) Provinsi  
Lampung tanggal 16 Mei 2017.

## 2.2 Anamnesis (Alloanamnesis dengan Kakek Pasien, Tanggal 16 Mei 2017, pukul 10.30 WIB)

### 2.2.1 Keluhan Utama:

Wajah melepuh

### 2.2.2 Keluhan Tambahan:

Rambut rontok, bengkak seluruh tubuh, demam, nyeri sendi, sariawan dan menstruasi tidak teratur.

### 2.2.3 Riwayat Perjalanan Penyakit :

5 bulan SMRS pasien mengeluhkan kulit wajah melepuh, gatal dan panas setelah menggunakan bedak racikan kecantikan yang diberikan oleh tetangganya. Kulit wajah menjadi kemerahan diikuti dengan munculnya vesikel dan bula terutama di bagian pipi dan leher. Pasien juga mengeluhkan rambut rontok diikuti dengan bengkak seluruh bagian tubuh. Bengkak hilang timbul dan berpindah-pindah dari satu bagian tubuh ke bagian tubuh lain, dimulai dari kaki kanan. Pasien juga mengeluhkan demam naik turun bersamaan dengan kulit wajah yang melepuh. 4 bulan SMRS pasien mengalami sariawan selama 2 bulan dan juga flu. Pasien dibawa ke puskesmas dan dirawat selama 1 bulan kemudian dirujuk ke RSUD tipe C dan dirawat selama 1 minggu, kemudian pasien dirujuk kembali ke RSUD tipe C tetapi beda kabupaten dan dirawat selama 1 minggu. Kemudian pasien dirujuk ke RSUP tipe B dan dirawat selama 1 bulan. 4 bulan SMRS setelah pertama dirawat, pasien tidak pernah datang bulan. Pasien pertama kali datang bulan pada usia 13 tahun dan selalu datang teratur setiap bulannya.

### 2.2.4 Riwayat Penyakit Dahulu

Tidak terdapat riwayat penyakit dahulu. Tidak ada riwayat alergi pada pasien.

### 2.2.5 Riwayat Penyakit Dalam Keluarga

Terdapat riwayat hipertensi, TBC, jantung pada nenek pasien.

## 2.2.6 Riwayat Sosial Ekonomi

Pasien berasal dari golongan sosial ekonomi rendah. Pasien tinggal bersama kakek dan neneknya di desa. Ayah Pasien sudah meninggal dunia. Pendidikan ibu tamat SMA. Ibu pasien hanya sebagai ibu rumah tangga. Kakek pasien tidak bekerja.

## 3. HASIL PENELITIAN

### 3.1 Status Generalikus

Keadaan umum : baik, tampak sakit ringan

Nadi : 96x/menit, isi dan tekanan cukup

Nafas : 25 x/menit

Suhu : 36,20 °C

BB Awal : 41 kg

BB Sekarang : 32 kg

Tinggi Badan : 142 cm

Lingkar Lengan : 16 cm

Lingkar Dada : 70 cm

Tekanan Darah 4 Ektremitas:

Tangan Kiri : 130/100

Tangan Kanan : 120/100

Kaki kiri : 160/100

Kaki Kanan : 160/130

### 3.2 Status Gizi

BB/U: tepat di persentil 10 dengan persentase 82%, kesan BB normal.

TB/U: di bawah persentil 5 dengan persentase 84%, kesan perawakan pendek.

IMT/U: diatas persentil 50, kesan normal.

### 3.3 Keadaan Spesifik

Muka : simetris, malar rash (+), butterfly rash (+), terdapat 2 bula pada daerah dagu berukuran 5x10 mm dan 2x2 mm

Rambut: hitam tipis, tidak mudah dicabut, terdapat kebotakan pada beberapa bagian

Mata : konjungtiva ananemis, sklera anikterik, palpebra edema (-/-), sekret (-/-), kornea jernih, pupil isokor, refleks cahaya (+/+)

Telinga : ptekie (+/+), serumen (-)

Hidung : Tidak ada kelainan

Mulut : Tidak ada kelainan

Leher : Tidak ada kelainan

Thoraks

Inspeksi : normothoraks, simetris, retraksi otot-otot pernafasan (-), ptekie (+)



Warna kulit : sawo matang  
 Jantung : bunyi jantung I-II reguler, murmur (-), gallop (-)  
 Paru-paru : Vesikuler, Simetris, Retraksi (-), Normal  
 Abdomen : Datar, lemas, simetris, ptekie (+), bising usus (+) 5x / menit.  
 Ekstremitas superior :akral hangat, sianosis (-/-), edema (-/-), CRT < 2 detik, ptekie (+/+).  
 Ekstremitas inferior :akral dingin, sianosis (-/-), edema (-/-), CRT > 2 detik, ptekie (+/+), Lecet pada paha medial sinistra (+).

#### 4. PEMERIKSAAN PENUNJANG

Pemeriksaan hematologi rutin didapatkan hasil, Hemoglobin: 8,4 gr/dL, Leukosit: 8.000 / $\mu$ L, Eritrosit : 3,1 juta/ $\mu$ L, Hematokrit: 25%, Trombosit: 166.000 / $\mu$ L, Neutrofil Segmen: 78 %, Limfosit: 15 %, LED: 86 mm/jam. Pemeriksaan Urinalisa didapatkan hasil, Warna: Kuning, Kejernihan: Agak Keruh, Berat Jenis: 1,005, pH: 6,0, Protein: 100 mg/dL, Darah Samar: 50 Ery/uL, Sedimen Leukosit: 1-2, Eritrosit : 5-10, Epitel : 3-5. Pemeriksaan Serologi Anti-dsDNA-NcX: 1,992.4 IU/ml (+), ANA Profile: RNP/Sm : +++, Sm: +++, SSA: + Ro-52 incombinant: -, SSB: -, Scl-70: -, PM100: -, Jo: -, Centromere B (CB): - PCNA: -, dsDNA (DNA): ++, Nucleosomes (NUC): +, Histones (HI): + Ribosomal-P-protein (RIB): +++, AMA-M2 (M2): -, Control (Co): +++.

#### 5. TATALAKSANA

Umum:

Memberikan informasi kepada pasien bahwa penyakitnya merupakan komplikasi dari *autoimmune* yang diderita dan merupakan penyakit perawatan dalam jangka waktu lama.

Memberikan informasi kepada pasien bahwa penyakitnya dapat kambuh kembali dan dalam pengobatan jangka waktu lama sehingga pasien diharapkan kontrol rutin ke dokter spesialis anak.

Memberikan informasi kepada pasien tentang pengobatan yang akan

dilakukan dan berobat secara teratur serta efek obat terhadap keadaan pasien.

Memberikan penjelasan kepada pasien untuk selalu bersabar, terutama menasihati orang tua dan keluarga pasien untuk memberikan motivasi kepada pasien agar tetap semangat dalam masa pengobatan di lain sisi juga diharapkan orang tua pasien lebih peduli terhadap tanda-tanda emergency seperti sesak napas berat dan penurunan kesadaran.

Khusus:

Sistemik Injeksi:

Siklofosamid 70 mg/12 jam Dan Metil Prednisolon 1 mg/kgBB/hari.

Sistemik Oral:

Furosemid 3 x 25 mg, Spironolakton 2 x 25 mg, Amlodipin 1 x 10 mg, Prednison 3 x 10 mg, Captopril 2 x 25 mg.

#### 5.1 Prognosis

Quo ad Vitam : dubia

Quo ad Functionam : dubia

Quo ad Sanationam : dubia ad malam

#### 6. PEMBAHASAN

Lupus Eritematous Sistemik (LES) merupakan kelainan imunologi menyebabkan penyakit multiorgan inti tubuh manusia. Penghancuran akibat reaksi antigen-antibodi akan beredar dalam tubuh dan masuk kedalam organ-organ penting seperti sendi, ginjal, otak, dan hati. Manifestasi fisik terlihat dapat teridentifikasi di kulit. Lesi dasar pada organ tersebut karena pembentukan dan pengendapan kompleks antigen-antibodi. Sehingga vaskular mengalami vaskulitis yang berefek terhadap kegagalan sistemik tubuh.<sup>[1,5,8,9]</sup>

Nefritis lupus (NL) merupakan salah satu manifestasi yang serius dari lupus eritematosus sistemik (LES) yang biasa muncul setelah 5 tahun didiagnosis. Bukti adanya = NL yaitu dengan pemeriksaan histologi ginjal. Gejala dari NL yaitu hipertensi, gagal ginjal, dan proteinuria.<sup>[14]</sup> Evaluasi dari fungsi ginjal diperlukan untuk mendeteksi penyakit secara dini karena dengan diagnosis dini dan terapi yang tepat dapat memberikan hasil yang lebih baik. Pemeriksaan biopsi ginjal dianjurkan



untuk setiap pasien LES terutama yang memperlihatkan gejala nefritis atau pemeriksaan fungsi ginjal yang mengarah ke nefritis.

Mendiagnosis LES di awal tidaklah mudah ditegakkan karena LES perjalanan penyakitnya dinamis dan membutuhkan beberapa kriteria mulai dari kriteria *the American College of Rheumatology* (ACR) revisi tahun 1997 dan kriteria MEX-SLEDAI akan tetapi Perhimpunan reumatologi Indonesia di tahun 2011 lebih mengarah ke ACR 1997 dan tetap mempertimbangkan kriteria MEX-SLEDAI.<sup>[2,4,12]</sup>

**Tabel 1.** Kriteria Diagnosis LES ACR revisi 1997 direkomendasi WHO

Tabel 1. Kriteria Diagnosis Lupus Eritematosus Sistemik <sup>13</sup>	
Kriteria	Botasan
Ruam malar	Eritema yang menetap, rata atau menonjol, pada daerah malar dan cenderung tidak melibatkan lipot nasolabial.
Ruam diskoid	Plak eritema menonjol dengan keratitik dan sumbatan folikular. Pada SLE lanjut dapat ditemukan parut atrofik
Fotosensitifitas	Ruam kulit yang diakibatkan reaksi abnormal terhadap sinar matahari, baik dari anamnesis pasien atau yang dilihat oleh dokter pemeriksa.
Ulkus mulut	Ulkus mulut atau orofaring, umumnya tidak nyeri dan dilihat oleh dokter pemeriksa.
Artritis	Artritis non erosif yang melibatkan dua atau lebih sendi perifer, ditandai oleh nyeri tekan, bengkak atau efusi.
Serositis	
Pleuritis	a. Riwayat nyeri pleuritik atau <i>pleuritic friction rub</i> yang didengar oleh dokter pemeriksa atau terdapat bukti efusi pleura. atau
Perikarditis	b. Terbukti dengan rekaman EKG atau <i>pericardial friction rub</i> atau terdapat bukti efusi perikardium.
Gangguan renal	a. Proteinuria menetap >0.5 gram per hari atau >3+ bila tidak dilakukan pemeriksaan kuantitatif atau b. Silinder seluler : - dapat berupa silinder eritrosit, hemoglobin, granular, tubular atau campuran.
Gangguan neurologi	a. Kejang yang bukan disebabkan oleh obat-obatan atau gangguan metabolik (misalnya uremia, ketoasidosis, atau ketidak-seimbangan elektrolit). atau b. Psikosis yang bukan disebabkan oleh obat-obatan atau gangguan metabolik (misalnya uremia, ketoasidosis, atau ketidak-seimbangan elektrolit).
Gangguan hematologi	a. Anemia hemolitik dengan retikulosi atau b. Lekopenia <4.000/mm <sup>3</sup> pada dua kali pemeriksaan atau lebih atau c. Limfopenia <1.500/mm <sup>3</sup> pada dua kali pemeriksaan atau lebih atau d. Trombositopenia <100.000/mm <sup>3</sup> tanpa disebabkan oleh obat-obatan
Gangguan imunologi <sup>b</sup>	a. Anti-DNA: antibodi terhadap native DNA dengan titer yang abnormal atau b. Anti-Sm: terdapatnya antibodi terhadap antigen nuklear Sm atau c. Temuan positif terhadap antibodi antifosfolipid yang didasarkan atas: 1) kadar serum antibodi antikardiolipin abnormal baik IgG atau IgM, 2) Tes lupus antikoagulan positif menggunakan metoda standard, atau 3) hasil tes serologi positif palsu terhadap sifilis sekurang-kurangnya
Antibodi antinuklear positif (ANA)	Titer abnormal dari antibodi anti-nuklear berdasarkan pemeriksaan imunofluoresensi atau pemeriksaan setingkat pada setiap kurun waktu perjalanan penyakit tanpa keterlibatan obat yang diketahui berhubungan dengan sindroma lupus yang diinduksi obat.

Keterangan:

- Klasifikasi ini terdiri dari 11 kriteria dimana diagnosis harus memenuhi 4 dari 11 kriteria tersebut yang terjadi secara bersamaan atau dengan tenggang waktu.
- Modifikasi kriteria ini dilakukan pada tahun 1997.

Bila dijumpai 4 atau lebih kriteria di atas, diagnosis LES memiliki sensitivitas 85% dan spesifisitas 95%. Sedangkan bila hanya 3 kriteria dan salah satunya ANA positif, maka sangat mungkin LES dan diagnosis bergantung pada pengamatan klinis. Bila hasil tes ANA negatif, maka kemungkinan bukan LES. Apabila hanya tes ANA positif dan manifestasi klinis lain tidak ada, maka belum tentu LES, dan observasi jangka panjang diperlukan. Sedangkan kriteria LES berdasarkan MEX-SLEDAI sebagai berikut:

**Tabel 2.** Kriteria MEX-SLEDAI

BOBOT	DESKRIPSI	DEFINISI
8	Gangguan neurologis	Psikosa. Gangguan kemampuan melaksanakan aktivitas fungsi normal dikarenakan gangguan persepsi realitas. Termasuk: halusinasi, inkoheren, kehilangan berasosiasi, isi pikiran yang dangkal, berfikir yang tidak logis, bizarre, disorganisasi atau bertingkah laku kotorn. Eksklusi: uremia dan pemakaian obat. CVA (Cerebrovascular accident) : Sindrom baru. Eksklusi arteriosklerosis. Kejang: Onset baru, eksklusi metabolik, infeksi, atau pemakaian obat. Sindrom otak organik : Keadaan berubahnya fungsi mental yang ditandai dengan gangguan orientasi, memori atau fungsi intelektual lainnya dengan onset yang cepat, gambaran klinis yang berfluktuasi. Seperti : a) kesadaran yang berkurang dengan berkurangnya kapasitas untuk memusatkan pikiran dan ketidak mampuan memberikan perhatian terhadap lingkungan, disertai dengan sedikitnya 2 dari b) gangguan persepsi; berbicara melantur; insomnia atau perasaan mengantuk sepanjang hari; meningkat atau menurunnya aktivitas psikomotor. Eksklusi penyebab metabolik, infeksi atau penggunaan obat. Mononeuritis: Defisit sensorik atau motorik yang baru disatu atau lebih saraf kranial atau perifer. Myelitis: Paraplegia dan/atau gangguan mengontrol BAK/BAB dengan onset yang baru. Eksklusi penyebab lainnya
6	Gangguan ginjal	Cost, Heme granular atau sel darah merah. Haematuria. >5 /pb. Eksklusi penyebab lainnya (batu/infeksi) Proteinuria. Onset baru, >0.5g/l pada random spesimen. Peningkatan kreatinin (> 5 mg/dl)
4	Vaskulitis	Ulerasi, gangren, nodul pada jari yang lunak, infark perifer, splinter haemorrhages. Data biopsi atau angiogram dari vaskulitis.
3	Hemolisis	Hb<12.0 g/dl dan koreksi retikulosi > 3%.
	Trombositopeni	Trombositopeni : < 100.000. Bukan disebabkan oleh obat
3	Miositis	Nyeri dan lemahnya otot-otot proksimal, yang dihubungkan dengan peningkatan CPK
2	Artritis	Pembengkakan atau efusi lebih dari 2 sendi.
2	Gangguan Mukokutaneus	Ruam malar. Onset baru atau malar erithema yang menonjol. Mucous ulcers. Oral atau nasopharyngeal ulserasi dengan onset baru atau berulang. Abnormal Alopecia. Kehilangan sebagian atau seluruh rambut atau mudahnya rambut rontok.
2	Serositis	Pleuritis. Terdapatnya nyeri pleura atau <i>pleural rub</i> atau efusi pleura pada pemeriksaan fisik. Perikarditis. Terdapatnya nyeri pericardial atau terdengarnya rub. Peritonitis. Terdapatnya nyeri abdominal difus dengan rebound tenderness (Eksklusi penyakit intra-abdominal).
1	Demam	Demam > 38° C sesudah eksklusi infeksi.
	Fatigue	Fatigue yang tidak dapat dijelaskan
1	Lekopenia	Sel darah putih < 4000/mm <sup>3</sup> , bukan akibat obat
	Limfopeni	Limfosit < 1200/mm <sup>3</sup> , bukan akibat obat.
TOTAL SKOR MEX-SLEDAI		

Selain manifestasi klinis dibutuhkan dalam menegakkan diagnosis adalah tes serologi Diagnosis LES didasarkan pada gejala klinis yang mendukung, dipastikan dengan adanya



autoantibodi yang ada dalam sirkulasi. Banyak sekali autoantibodi yang telah dikenal dan berhubungan dengan LES. Autoantibodi yang baik dalam mendiagnosis LES adalah yang berhubungan langsung terhadap *nuclear* antigen yaitu *antinuclear* antibodi (ANA). Fenomena sel LE tidak lagi penting dalam diagnosis LES, telah digantikan dengan *immunofluorescent assay for ANA*. Nilai ANA yang positif dapat diinterpretasikan pada berbagai tingkatan tergantung pola ikatannya. Empat pola dasar ikatan tersebut adalah homogenous, peripheral, speckled dan nucleolar. Ikatan homogenous ditemukan pada 65% penderita LES, sedangkan ikatan perifer adalah ikatan yang paling spesifik untuk LES walaupun tidak terlalu sensitif. Pola ikatan speckled dan nucleolar lebih spesifik terhadap penyakit autoimun yang lain. Tes imunologik awal yang diperlukan untuk menegakkan diagnosis LES adalah tes ANA (ANA IF dengan Hep 2 Cell). Tes ANA dikerjakan/diperiksa hanya pada pasien dengan tanda dan gejala mengarah pada LES. Pada penderita LES ditemukan tes ANA yang positif sebesar 95-100%. Dilanjutkan setelah tes ANA positif adalah tes antibodi terhadap antigen nuklear spesifik, termasuk anti-dsDNA, Sm, nRNP, Ro(SSA), La(SSB), Scl-70 dan anti-Jo. Antibodi terhadap double stranded (native) DNA (dsDNA) adalah yang paling spesifik terhadap LES dan ditemukan pada 80-90% penderita yang tidak diobati. Kehadiran titer anti-dsDNA dikaitkan dengan aktifitas LES.<sup>[8,9,12]</sup>

Pemeriksaan penunjang sebagai mendukung LES kearah nefritis lupus adalah biopsi ginjal sedangkan monitoring nefritis lupus dilakukan pemeriksaan urin analisis, proteinuria, serum kreatinin, serologi anti dsDNA dan C3. Pemeriksaan tergantung keadaan tempat rumah sakit terkait dan jika tidak memakai biopsi ginjal maka klasifikasi nefritis lupus dapat dianjurkan untuk merujuk pada kriteria WHO sebagai berikut:<sup>[12-14]</sup>

Pada pasien sesuai dengan hasil anamnesis didapatkan kulit wajah melepuh rambut rontok merupakan manifestasi mukokutaneus dari LES.

**Tabel 3.** Kriteria Nefritis Lupus WHO

Kelas	Pola	Tempat deposit kompleks imun	Gambaran klinis					
			Sedimen	Proteinuria (24 jam)	Kreatinin serum	Tekanan Darah	Anti-dsDNA	C3/C4
I	Normal	Tidak ada	Tidak ada	<200 mg	Normal	Normal	Negatif	Normal
II	Mesangial	Mesangial saja	Eritrosit / tidak ada	200-500 mg	Normal	Normal	Negatif	Normal
III	Fokal dan Segmental proliferatif	Mesangial, subendotelial, ± subepitallial	Eritrosit, leukosit	500-3500 mg	Normal sampai meningkat ringan	Normal sampai meningkat sedikit	Positif	Menurun
IV	Difus proliferatif	Mesangial, subendotelial, ± subepitallial	eritrosit, leukosit, silinder eritrosit	1000-3500 mg	Normal sampai tergantung saat dialisis	Tinggi	Positif sampai titer tinggi	Menurun
V	Membranous	Mesangial, subepitallial	Tidak ada	>3000 mg	Normal sampai meningkat sedikit	Normal	Negatif sampai titer sedang	Normal

Demam salah satu manifestasi sistemik dari LES dan sariawan 2 bulantidak sembuh-sembuh walaupun sudah dalam pengobatan dan flu sering hingga 2 minggu salah satu manifestasi hematologik berkaitan dengan leukopenia sebagai tanda imunitas menurun pada LES. Pasien tidak pernah datang bulan padahal sudah masuk usia pubertas dan berat badan susah naik. Salah satu manifestasi LES secara sistemik yaitu berat badan mendekati kriteria gizi kurang dan nafsu makan berkurang. Pada pemeriksaan status generalis tidak didapatkan kelainan yang berarti kecuali pada muka terdapat malar rash (+), butterfly rash (+), terdapat 2 bula pada daerah dagu berukuran 5x10 mm dan 2x2 mm, terdapat kebotakan pada beberapa bagian rambut, pada mata terdapat konjungtiva ananemis(+/+) merupakan gejala klinis khas pada pasien LES. Ditambah pemeriksaan serologi didapatkan hasil Antibodi terhadap dsDNA dan antinuklear antibodi (ANA) positif beserta profil dari ANA menunjang titer meningkat.

Jika didapatkan 4 dari 11 kriteria diatas kapanpun dalam masa observasi penyakit, diagnosis LES dapat dibuat dengan sensitivitas 96% dan spesifisitas 96%.

Diagnosis LES dilakukan berdasarkan kriteria ACR yang telah direvisi pada tahun 1997 seperti yang telah disampaikan diatas. Pada kasus didapatkan 6 kriteria sehingga dapat ditegakkan diagnosis LES.

Sedangkan untuk nefritis lupus dapat ditegakkan Diagnosis bila

ditemukan kelainan ginjal seperti proteinuria lebih besar atau sama dengan 1 gram/24 jam dengan atau tanpa hematuria (>8 eritrosit/LPB), dengan atau tanpa penurunan fungsi ginjal sampai 30% dan dengan atau tanpa hipertensi. Diagnosis pastinya ditegakkan dengan biopsi ginjal dan berdasarkan klasifikasi *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society* 2003 akan tetapi keterbatasan dan kontraindikasi dilakukan biopsi ginjal sehingga penegakkan diagnosis memakai kriteria WHO. Pada kasus didapatkan hasil lab yaitu didapatkan protein 100 mg/hari, dengan hematuri (30 eritrosit/ LPB), dengan peningkatan kadar ureum sebesar 25% (54mg/dL) serta disertai hipertensi dapat ditegakkan.

Terapi pasien sudah tepat berdasarkan panduan pada nefritis lupus yang menjadi konsentrasi pada tatalaksana. Tindakan yang diberikan adalah Siklofosfamid 70 mg/12 jam, Metil Prednisolon 1 mg/kgBB/hari, Furosemid 3 x 25 mg, Spironolakton 2 x 25 mg, Amlodipin 1 x 10 mgPO, Prednison 3 x 10 mg, Captopril 2 x 25 mg.

Pengobatan hipertensi seagresif mungkin. Target tekanan darah pada pasien dengan riwayat glomerulonefritis adalah <120/80 mmHg. Beberapa obat antihipertensi banyak digunakan untuk pasien lupus, tetapi pemilihan angiotensin-converting enzim (ACE) inhibitor lebih diutamakan terutama untuk pasien dengan proteinuria menetap. Pemberian ACE inhibitor saja atau dengan kombinasi. Diet rendah garam direkomendasikan pada seluruh pasien hipertensi dengan lupus nefritis aktif. Bila diperlukan, *loop* diuretik dipakai untuk mengurangi edema dan mengontrol hipertensi dengan monitor elektrolit yang baik. Pasien dianjurkan untuk menghindari obat antiinflamasi non steroid, karena dapat mengganggu fungsi ginjal, mencetuskan edema dan hipertensi serta meningkatkan risiko toksisitas gastrointestinal, apalagi bila dikombinasi dengan kortikosteroid dan obat immunosupresan lainnya. Bila sangat diperlukan, maka diberikan dengan dosis rendah dan dalam waktu singkat, dengan pemantauan yang ketat.

Pasien lupus yang mendapat kortikosteroid, diperlukan penilaian risiko

osteoporosis. Pemberian kalsium bila memakai kortikosteroid dalam dosis lebih dari 7,5 mg/hari dan diberikan dalam jangka panjang (lebih dari 3 bulan). Suplemen vitamin D, latihan pembebanan yang ditoleransi, obat-obatan seperti calcitonin bila terdapat gangguan ginjal, bisfosfonat (kecuali terdapat kontraindikasi) atau rekombinan PTH perlu diberikan. [1,6,7,11]

Diagnosis banding dari nefritis lupus dan SLE adalah: Sindrom Johnson Steven (SJS) dimana kelainan genetik disebabkan autoimmune yang berespon terhadap obat dan penyakit infeksi. Ciri khas pada kasus SJS adalah terkena mukosa, hingga mata dan genitalia serta dapat mengancam nyawa akibat erupsi secara sistemik. Ancaman nyawa dapat terjadi dikarenakan pasien jalan napas tertutup akibat defek edema mukosa. Penatalaksanaan SJS dapat dilakukan rehidrasi segera dan pemberian kortikosteroid. Diagnosis kedua dari Nefritis Lupus adalah Fixed Drug Eruption (FDE). FDE merupakan kondisi dimana reaksi tipe II alergi (sitotoksik) terhadap senyawa obat yang digunakan pada pasien. Kondisi ini akan didapatkan jika ada riwayat minum obat. Adapun obat yang paling sering dari golongan Sulfonamid, Barbiturat, Trimetoprim, dan analgetik. Penatalaksanaan dengan pemberian kortikosteroid dan erupsi pada kulit akan hilang dihari ketiga dan obat harus segera dihentikan. [19,20]

Pengobatan yang diberikan masuk sudah didalam pilar pengobatan yang telah dibuat. Baik untuk LES ringan, sedang atau berat, diperlukan gabungan strategi pengobatan atau disebut pilar pengobatan. Pilar pengobatan LES ini seyogianya dilakukan secara bersamaan dan berkesinambungan agar tujuan pengobatan tercapai. Follow up dilakukan setiap 2 minggu sekali dengan dokter spesialis anak. Orang tua pasien diharapkan proaktif dengan bertanya ke dokter umum tentang tatalaksana non-farmakologi. Follow up akan melihat hasil terapi farmakologi, kondisi pasien, komplikasi dan prognosis kedepan, terkadang juga diberikan motivasi dan nasehat membangun.

## 7. SIMPULAN

Lupus eritamatous sistemik tetap menjadi masalah kesehatan terutama



dalam cabang imunologi karena LES sulit di eradikasi dan membutuhkan pengobatan lama serta rentan terkena komplikasi ke organ-organ penting tubuh akibat reaksi antigen-antibodi.

Menegakkan diagnosis LES dianggap sulit dikarenakan perjalanan penyakit yang dinamis dan selalu berubah-ubah sesuai kondisi pasien sehingga diperlukan pemeriksaan penunjang sebagai *gold standard* diagnosis yaitu berupa serologi profil ANA dan dsDNA.

LES berdasarkan penelitian 70% menyerang organ ginjal dan menyebabkan nefritis lupus yang jika saja telat maka pasien akan mengalami gagal ginjal. Pengobatan multifarmasi dibutuhkan untuk mengeliminasi reaksi antigen-antibodi dan menghilangkan gejala simptomatis serta harus dilakukan pengawasan dengan seksama terutama efek samping obat dan perjalanan dinamis LES.

Kesabaran dan kesungguhan menjadi dasar utama dalam pengobatan LES dikarenakan pengobatan jangka panjang dan efek samping obat yang menimbulkan manifestasi lain.

Edukasi dan motivasi menjadi modal utama untuk pasien dan orang tua agar selalu berada dalam follow up sehingga hasil dapat terarahkan dengan baik.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Perhimpunan Reumatologi Indonesia.
2. 2011. Diagnosis dan Pengelolaan Lupus Erythematosus Sistemik.
3. Tutuncu ZN, Kalunian KC. The Definition and classification of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. Duboi's lupus erythematosus. 7th ed. Philadelphia. Lippincott William & Wilkins; 2007:16-19 2006.
4. Mc. Gween. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011. 40:1725
5. WHO. Principles and Methods for Assessing Autoimmunity Associated With Exposure to Chemicals: Environmental Health Criteria 236.
6. Kusuma AANJ. 2007. Lupus Erythematosus Sistemik pada Kehamilan. *Jurnal Penyakit Dalam*. 8(2): 170-5.
7. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gill A, Lavilla P, et al. 2012. Morbidity and Mortality in Systemic Lupus Erythematosus during 10years period, A Comparison of Early and Late Manifestation in Cohort of 1000 patient. *Medicine*. 82: 299-308
8. Almaollim H. Systemic Lupus Erythematosus. Pregnancy and SLE 2012; p455-83.
9. Bertias G, Cervera R, Boumpas DT. 2012. Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and Clinical Features. *EULAR Textbook on Rheumatic Disease*. p476-505.
10. Purota RG. 2011. Clinical presentation of systemic lupus erythematosus. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge LB. *Textbook of Rheumatology*; 5th Ed. Philadelphia. p1029-39.
11. Smyth A, Oliveira GHM, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, and Garovic VD. 2010. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *ClinJ.Am.Soc.Nephrol*. p2060-8.
12. Surita FGC, Parpinelli MA, Yonehara E, Krupa F, Cecatti JG. 2007. Systemic Lupus Erythematosus and pregnancy; clinical evaluation, maternal and perinatal outcomes and placental findings. *Sao Paulo Med J*. 125(2): 91-5.
13. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. 2013. *Harrison's Principle of Internal Medicine*. 18th Ed; Chapter 319.
14. Buyon JP. 2008. Systemic lupus erythematosus, a clinical and laboratory features. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH, Editors. *Primer on rheumatic disease*. 13th Ed. p303-7.
15. Dooley M A. Clinical and laboratory features of lupus nephritis. Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Duboi's lupus erythematosus*. 7th ed. Lippincott William & Wilkins. 2007; 1112-30.
16. Gabor G. Illei, James E. Balow. Kidney involvement in systemic Lupus Erythematosus. *Systemic*



Lupus Erythematosus. A companion to Rheumatology. First Ed. 2007; 336-350

17. Jacobsen S, Petersen J, Ullman S, Junker P, Voss A, Rasmussen JM, et al. Mortality and causes of death of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol.* 2012;28(2):75-80.
18. Paton NI, Cheong I, Kong NC, Segasothy M. Mortality in Malaysians with systemic lupus erythematosus. *Med J Malaysia.* 2009;51(4):437-441.
19. Mok CC, Lee KW, Ho CT, Lau CS, Wong RW. A prospective study of survival and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in a southern Chinese population. *Rheumatology(Oxford).* 2008;39(4):399-406.
20. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(2):e171–e113.
21. Gerull R, Nelle M, Schaible T. Toxic epidermal necrolysis and Although it was impossible to perform a retrospective reclassification, in our study we have minimized this misclassification bias by including only the drug-induced SJS in the study. Conclusion Stevens-Johnson syndrome: a review. *Crit Care Med.* 2011;39(6): 1521–1532



## POTENSI AGEN PROBIOTIK *BIFIDOBACTERIUM LONGUM* DAN *LACTOBACILLUS HELVETICUS* SEBAGAI TERAPI PADA DIABETES MELITUS TIPE 2

Aldian Mulyanto Lokaria<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran,  
Universitas Andalas, Padang

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Diabetes Melitus (DM) tipe 2 telah menjadi masalah kesehatan global. Probiotik sebagai mikroorganisme di saluran pencernaan memiliki efek potensial untuk mencegah berkembangnya resistensi insulin dan kontrol glikemik pada pasien DM tipe 2. Tinjauan pustaka ini membahas efek, mekanisme dan aplikasi *Bifidobacterium longum* dan *Lactobacillus helveticus* sebagai probiotik yang potensial pada DM tipe 2.

**Hasil:** Sebagai terapi pada diabetes tipe 2, agen probiotik *B. longum* dan *L. helveticus* mampu menurunkan nilai glukosa darah puasa (GDP), HbA1C dan HOMA-IR, serta meningkatkan kadar insulin.

**Diskusi:** Pengaruh agen probiotik yang diperoleh pada DM tipe 2 melalui pengurangan lipopolisakarida (LPS), peningkatan *short chain fatty acids* (SCFA), penekanan respon imun dan stres oksidatif, peningkatan *glucagon like peptide-1* (GLP-1), sekresi polipeptida insulinotropik, atau peningkatan aktivitas *glucose transporter-4* (GLUT 4).

**Simpulan:** Agen probiotik (*B. longum* dan *L. helveticus*) dapat menjadi alternatif untuk mempertahankan sensitivitas insulin dan mencegah timbulnya hiperglikemia pada DM tipe 2.

**Kata kunci:** Diabetes, Resistensi Insulin, Probiotik, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus helveticus*

### ABSTRACT

**Background:** Type 2 diabetes has become a global health problem. Probiotics as the microorganisms in the intestinal tract has the potential effect to prevent the development of insulin resistance and glycemic control in patients with type 2 diabetes. This literature review examines the effects, mechanism and potential application of *Bifidobacterium longum* and *Lactobacillus helveticus* as probiotics in type 2 diabetes.

**Results:** As therapy in type 2 diabetes, probiotic agent (*Bifidobacterium longum* and *Lactobacillus helveticus*) able to lower fasting glucose, HbA1C and HOMA-IR value or increase insulin levels.

**Dicussion:** The effect of the probiotic agent obtained on type 2 diabetes through the reduction of LPS, increased SCFA, suppression of immune response and oxidative stress, increased GLP-1, secretion of insulinotropic polypeptides, or increased activity of GLUT 4.

**Conclusion:** Probiotic agent (*B. longum* and *L. helveticus*) can be an alternative to maintain insulin sensitivity and prevent the onset of hyperglycemia in type 2 diabetes.

**Keywords:** Diabetes, Insulin resistance, Probiotic, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus helveticus*

## 1. PENDAHULUAN

Transisi epidemiologi dari penyakit menular ke penyakit tidak menular telah menempatkan diabetes sebagai salah satu masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia. Sekitar 439 juta orang diperkirakan akan menderita penyakit diabetes pada tahun 2030.<sup>[1]</sup> Di Indonesia sendiri proporsi diabetes mencapai 6,9%, dengan toleransi glukosa terganggu (TGT) sebesar 29,9% dan gula darah puasa terganggu (DGPT) sebesar 36,6%.<sup>[2]</sup> Jenis diabetes mencakup diabetes melitus karena defisiensi insulin absolut (DM tipe 1), diabetes melitus karena defisiensi insulin relatif atau resistensi insulin (DM tipe 2), diabetes melitus gestasional (DMG) dan diabetes melitus tipe lain.<sup>[3]</sup>

DM tipe 2 merupakan tipe diabetes yang paling sering terjadi di masyarakat.<sup>[3]</sup> Terdapat dua proses patofisiologi primer yang berperan dalam perkembangan DM tipe 2, berkurangnya respon (sensitivitas) jaringan tubuh terhadap insulin serta menurunnya fungsi sel beta pulau langerhans pankreas secara bertahap disebabkan ketidakseimbangan pola sekresi insulin dan glukagon secara kronis. Hal ini menyebabkan efikasi pengobatan DM tipe 2 berkurang sejalan berkembangnya penyakit.<sup>[4]</sup> Padahal pajanan hiperglikemia yang terjadi secara kronis pada DM tipe 2 menyebabkan destruksi dan disfungsi banyak organ seperti pembuluh darah (mikro dan makro vaskular), mata, ginjal, saraf, hingga jantung.<sup>[5]</sup>

Selain masalah pada terapi (kuratif) yang diberikan, DM tipe 2 adalah salah satu penyakit yang sering *underdiagnosed*. Sekitar 30% penderita DM tipe 2 tidak menyadari penyakitnya sehingga saat diagnosis ditegakkan, sekitar 25% penderita DM tipe 2 sudah menderita komplikasi mikro vaskular.<sup>[6]</sup> Rata-rata keterlambatan sejak onset hingga diagnosis ditegakkan sekitar 7 tahun.<sup>[7,8]</sup> Oleh karena itu intervensi pencegahan (preventif) harus sudah diberikan untuk menjaga kadar glukosa darah dalam ambang normal, yaitu sebelum onset DM tipe 2 timbul.

Tatalaksana alternatif berupa pencegahan dapat timbulnya penurunan sensitivitas insulin dan kontrol glikemik tanpa menyabakan penurunan efikasi pada penggunaan jangka panjang

menjadi kelebihan yang ditawarkan probiotik sebagai terapi pada DM tipe 2.<sup>[5]</sup> Probiotik sendiri merupakan mikro-organisme normal di saluran cerna yang apabila diberikan dalam jumlah adekuat akan memberikan kesehatan bagi tubuh *host*-nya.<sup>[9]</sup> Bakteri dari genus *Bifidobacterium* dan *Lactobacillus* adalah bakteri yang paling sering digunakan sebagai probiotik.<sup>[10]</sup>

Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan konsumsi probiotik secara berkala mampu menurunkan kadar glukosa darah dan toleransi glukosa pada penderita DM tipe 2.<sup>[5,11,12]</sup> Probiotik juga mampu mencegah timbulnya resistensi insulin sehingga menunda timbulnya onset diabetes dengan menurunkan stres oksidatif, respon inflamasi dan meningkatkan ambilan glukosa di perifer.<sup>[5,10]</sup>

Meskipun bukti sebelumnya menunjukkan adanya kemungkinan pengaruh probiotik pada kadar glukosa darah dan mencegah DM tipe 2, tetapi penelitian-penelitian terakhir memiliki keterbatasan. Selain efikasi probiotik pada penderita DM tipe 2 belum banyak diteliti, efek yang sebenarnya terjadi pada tubuh belum bisa teruraikan secara jelas.<sup>[13]</sup> Tinjauan pustaka ini mencoba lebih mendalami efek dari probiotik dan mekanisme probiotik yang berpotensi menjaga kadar glukosa darah sekaligus mencegah timbulnya DM tipe 2 pada orang berisiko, serta potensi penerapan probiotik pada DM tipe 2 di masa mendatang.

## 2. PEMBAHASAN

### 2.1 Resistensi Insulin dan Disfungsi Sel Beta pada DM Tipe 2

DM tipe 2 adalah gangguan metabolisme yang ditandai dengan kondisi berupa hiperglikemia kronik akibat defek dari kerja dan sekresi insulin. Pada DM tipe 2, kenaikan kadar glukosa diawali oleh terjadinya gangguan kerja (resistensi) dari insulin.<sup>[14]</sup> Berkurangnya efek kerja dari insulin di jaringan tubuh dapat memicu penurunan respon terhadap kadar glukosa. Hal ini diawali kenaikan kadar glukosa setelah makan (*post prandial*) yang tetap tinggi pasca sekresi insulin fase 1 atau *acute insulin secretion response* (AIR). Sekresi fase 1 adalah sekresi insulin yang terjadi segera setelah ada rangsangan terhadap sel

beta, ditandai insulin yang muncul dengan cepat dan berakhir dengan cepat.<sup>[15]</sup>

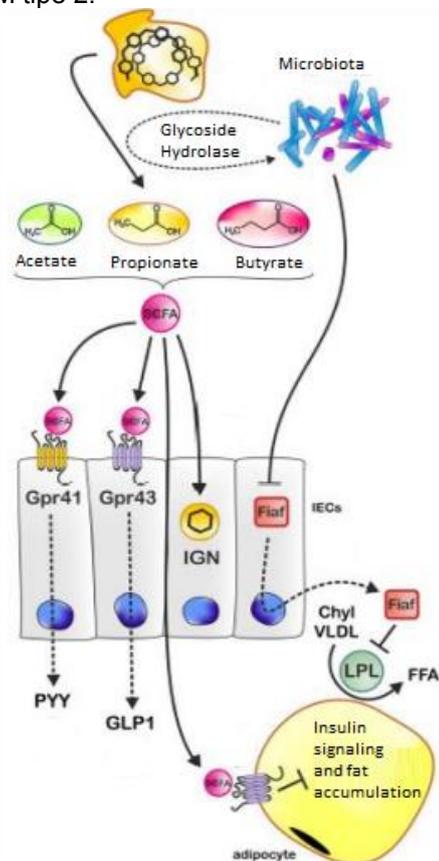
Peningkatan kadar glukosa tidak hanya memicu kompensasi berupa peningkatan sekresi fase 1 di atas normal. Masih dibutuhkan tambahan (ekstra) sintesis maupun sekresi insulin pada fase 2 (*sustained phase, latent phase*) diatas normal. Pada sekresi fase 2, insulin kembali meningkat secara perlahan dan bertahan dalam waktu relatif lebih lama. Oleh karena itu pada tahap awal DM tipe 2 dapat ditemukan hiperinsulinemia selama terjadi kompensasi oleh sel beta. Sedangkan secara klinis, baru pada tahap dekomensasi, dapat terdeteksi TGT dan GDPT atau yang disebut sebagai *prediabetic state*.<sup>[15]</sup>

Resistensi pada insulin dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti tingginya konsumsi kalori, kurangnya aktivitas fisik, akibat proses penuaan, obesitas, atau kebiasaan konsumsi alkohol.<sup>[16]</sup> Peran genetik juga dapat mempengaruhi resiko mengalami resistensi insulin, terutama pada individu yang terdapat riwayat keluarga dengan DM tipe 2. Berdasarkan riwayat keluarga, telah teridentifikasi adanya mutasi pada gen *KCNQ1* yang berperan dalam sekresi insulin yang abnormal pada penderita DM tipe 2, terutama di wilayah Asia.<sup>[17]</sup>

Resistensi insulin tidak hanya terjadi akibat kurangnya reseptor insulin secara kualitas atau kuantitas pada membran sel, namun dapat juga disebabkan oleh gangguan pada pasca reseptornya.<sup>[18]</sup> Gangguan bisa terdapat pada *insulin receptor substrate* (IRS) seperti IRS-1 sebagai efektor bagi reseptor insulin dan beragam proses fosforilasi reseptor intraseluler.<sup>[19]</sup> Gangguan juga bisa terdapat pada sintesis dan translokasi dari *glucose transporter* (GLUT) yang berperan dalam pemindahan glukosa dari darah ke dalam sel yang selanjutnya untuk dimetabolisme.<sup>[18]</sup> GLUT terbagi atas 5 sub tipe menurut spesifisitas terhadap substrat, profil kinetik dan distribusi pada jaringan tubuh. Adanya defisiensi dari GLUT 4 yang berfungsi memfasilitasi masuknya glukosa ke sel otot dan adiposa menjadi gangguan yang sering ditemukan pada DM tipe 2.<sup>[20]</sup>

Resistensi insulin baru mulai terlihat perannya sejak konversi dari TGT menjadi DM tipe 2 atau ketika sudah

terjadi dekomensasi. Terdapat beberapa mekanisme yang mendasari progresivitas disfungsi sel beta yang menyebabkan perubahan dinamika sekresi insulin selama terjadi DM tipe 2.<sup>[15]</sup> Contohnya respon inflamasi sistemik dan stres oksidatif akibat lipopolisakarida (LPS) yang tidak hanya berperan pada penurunan sensitivitas insulin, melainkan juga destruksi sel beta pankreas yang menyebabkan kondisi hipoinsulinemia pada DM tipe 2.<sup>[21,22]</sup> Lebih jauh, respon inflamasi dan stres oksidatif ikut berperan dalam glukotoksisitas dan lipotoksisitas yang mendasari komplikasi kronik pada DM tipe 2.



**Gambar 1.** Mekanisme Modulasi oleh SCFA pada Adiposa.<sup>[21]</sup>

## 2.2 Mekanisme Kerja Agen Probiotik pada DM Tipe 2

Terdapat lebih dari 100 triliyun mikroorganisme, termasuk bakteri, ragi dan parasit pada saluran intestinal manusia. Populasi tersebut akan diperbaharui dengan sendirinya setiap tiga hari dan secara aktif menghasilkan zat metabolit untuk kebutuhan *host*-nya. Adanya ketidakseimbangan pada komposisi mikroorganisme di saluran

intestinal akan mendasari patogenesis beragam penyakit. Oleh karena itu sangat penting untuk menjaga komposisi mikroorganisme yang berguna bagi kesehatan tubuh.<sup>[23]</sup>

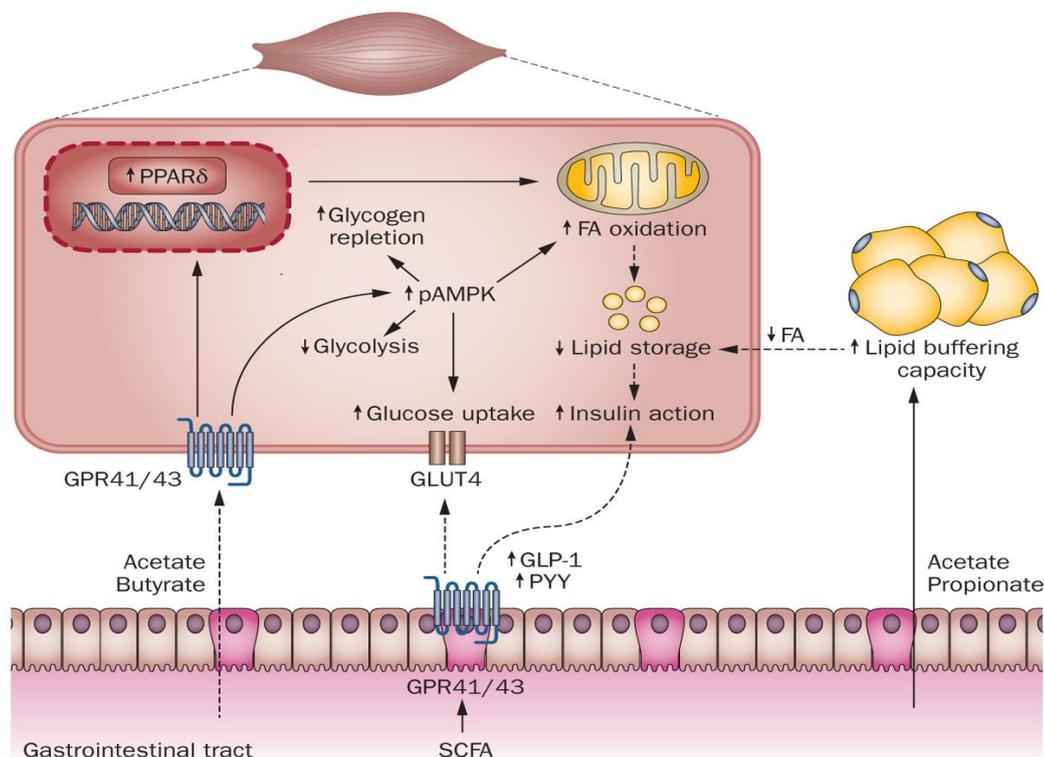
Probiotik memfermentasikan LPS dan oligosakarida menjadi *short chain fatty acids* (SCFA) seperti asetat dan laktat yang dikonversi ulang sebagai butirrat untuk sumber energi mukosa usus. Selain itu, probiotik juga dapat menurunkan permeabilitas dari mukosa usus terhadap LPS secara langsung. Penurunan LPS di dalam tubuh dapat menurunkan respon inflamasi sistemik dan stres oksidatif yang berhubungan dengan resistensi insulin pada patogenesis DM tipe 2.<sup>[22]</sup>

Pengaruh LPS pada resistensi insulin dimulai dari respon inflamasi oleh *Toll like receptor - 4* (TLR-4). TLR-4 merupakan kelompok glikoprotein yang berfungsi sebagai reseptor trans-membran di usus dan terlibat dalam respons imun *innate* terhadap patogen eksogen (LPS) maupun endogen (*free fatty acid*).<sup>[24,25]</sup> Penurunan LPS yang terjadi akibat fermentasi probiotik akan menurunkan sinyal untuk mengaktifkan sitokin, kemokin dan beragam mediator pro-inflamasi yang

dapat mengganggu proses fosforilasi IRS-1 untuk pemasukan glukosa ke sel.<sup>[26]</sup> Dengan demikian penurunan LPS, sinyal TLR-4 dan respon inflamasi pada konsumsi probiotik dapat mencegah terjadinya resistensi insulin.<sup>[13]</sup>

Produk SCFA (butirat, propionat dan asetat) yang dibentuk oleh probiotik di usus halus dan kolon tidak hanya berperan sebagai sumber energi, tetapi juga modulasi sinyal ke beragam sistem tubuh.<sup>23</sup>

SCFA yang diabsorpsi dapat memodulasi kadar beberapa hormon usus yang terlibat dalam homeostasis glukosa dan energi. Salah satunya adalah *glucagon like peptide - 1* (GLP-1) yang dihasilkan *L-cells* di ileum dan kolon untuk menurunkan kadar glukosa darah selama kondisi hiperglikemia dengan merangsang sekresi insulin dan mengurangi ketergantungan glukosa.<sup>[23,27]</sup> GLP-1 juga merangsang rasa kenyang dan menunda pengosongan di lambung melalui mekanisme di sistem saraf pusat sehingga mengurangi kadar glukosa *post prandia*.<sup>[28]</sup> Sementara aktivasi *G-protein coupled receptor* (Gpr43) akibat SCFA di adiposa juga dapat meningkatkan sensitivitas insulin



**Gambar 2.** Mekanisme Modulasi oleh SCFA pada Jaringan Otot.<sup>[30]</sup>

dengan meningkatkan sekresi GLP-1 di usus.<sup>[21]</sup>

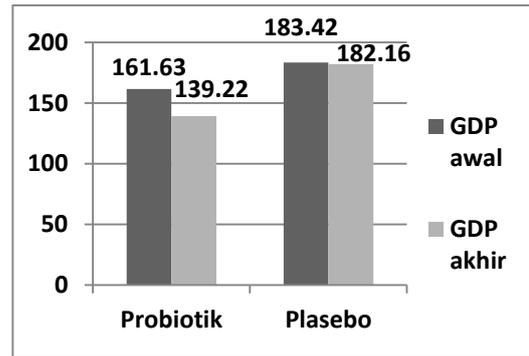
Selain mencegah stres oksidatif yang dapat menyebabkan destruksi sel beta pankreas dan resistensi insulin melalui penurunan kadar LPS, probiotik juga mampu mempengaruhi kadar dan kerja enzim antioksidan melalui proses *crosskingdom cell to cell signaling*.<sup>[29]</sup> Probiotik bekerja menghambat peroksidasi lipid dan meningkatkan antioksidan endogen seperti *catalase*, *glutathione peroxidase*, *glutathione*, dan *superoxide dismutase* (SOD) yang mencegah timbulnya DM tipe 2.<sup>[12]</sup> Secara langsung probiotik juga mampu mensekresikan zat metabolit yang bersifat *insulinotropic polypeptides* pada *host*-nya yang menginduksi peningkatan *uptake* glukosa di jaringan serta penimbunan di hepar dalam bentuk glikogen.<sup>[5]</sup>

Konsumsi probiotik seperti *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* juga meningkatkan ekspresi mRNA GLUT 4 sebagai *glucose transporter molecule*.<sup>[23]</sup> Melalui aktivasi Grp41 dan Grp43, peningkatan GLUT 4 akan diikuti peningkatan ambilan glukosa di jaringan sehingga dapat mencegah kondisi hiperglikemia dan terjadinya resistensi insulin.<sup>[30]</sup>

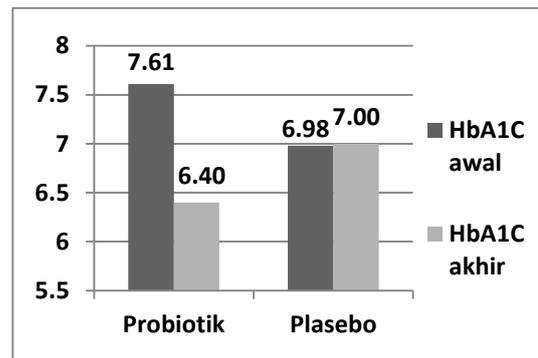
### 2.3 Potensi Agen Probiotik *Bifidobacterium longum* dan *Lactobacillus helveticus* pada DM Tipe 2

*B. longum* dan *L. helveticus* adalah jenis probiotik yang banyak dikonsumsi di masyarakat. Selain itu keduanya adalah bakteri komersial yang secara normal telah ada di saluran intestinal manusia pada jumlah yang terbatas.<sup>[5,10]</sup>

Gambar 3 dan 4 menunjukkan hasil uji klinis dengan metode *randomized double blind placebo controlled trial* selama 8 minggu pada penderita DM tipe 2. Probiotik yang digunakan adalah *B. longum* + *L. helveticus*, parameter yang diukur adalah GDP: gula darah puasa (mg/dL) dan Probiotik dan HbA1C (%).<sup>[10]</sup>



Gambar 3. GDP Sebelum dan Setelah Pemberian Probiotik.<sup>[10]</sup>



Gambar 4. HbA1C Sebelum dan Setelah Pemberian Probiotik.<sup>[10]</sup>

Pemberian *B. longum* dan *L. helveticus* pada penderita DM tipe 2 mampu memberikan hasil penurunan GDP dan HbA1C secara signifikan.<sup>[10]</sup> Penurunan tersebut sangat berarti dalam mencegah terjadinya kondisi hiperglikemia dan komplikasi yang bisa ditimbulkan. Penurunan HbA1C sebesar 1% saja berasosiasi dengan penurunan resiko timbulnya DM tipe 2 hingga 21% dan timbulnya komplikasi mikrovaskular hingga 37%.<sup>[22]</sup>

*B. longum* dan *L. helveticus* pada DM tipe 2 mampu bekerja dengan meningkatkan kadar insulin maupun efek kerja dari insulin. Hasil metaanalisis tiga studi menunjukkan terjadinya peningkatan konsentrasi insulin puasa (mIU/L) secara signifikan pasca pemberian probiotik selama 6 minggu.<sup>[12]</sup>

Tabel 1. Konsentrasi Insulin Puasa Pasca Pemberian Probiotik.<sup>[12]</sup>

Study	Probiotik	Plasebo
Asemi Z. <i>et al</i> , 2014	8,80±5,51	8,08±4,65
Ejtahed. <i>et al</i> , 2012	7,47±4,89	6,31±3,72
Mazloom Z. <i>et al</i> , 2013	10,14±15,82	6,18±2,10

Pada kerja insulin, probiotik mampu mempengaruhi sensitivitas insulin dengan menurunkan nilai *homeo-stasis model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR). Nilai HOMA-IR didapat dari insulin plasma puasa  $\times$  glukosa plasma puasa / 22,5 yang menunjukkan tingkat resistensi insulin seseorang.<sup>[31]</sup> Hasil pemberian probiotik pada pasien DM tipe 2 selama 6 minggu memberikan hasil penurunan HOMA-IR yang signifikan dibandingkan plasebo.<sup>[32]</sup>

**Tabel 2.** Nilai HOMA-IR Pasca Pemberian Probiotik.<sup>[32]</sup>

Waktu	Probiotik	Plasebo
Sebelum	2,9181 $\pm$ 1,2697	1,7494 $\pm$ 0,3042
Setelah	2,2061 $\pm$ 0,6598	1,8793 $\pm$ 0,3151

#### 2.4 Tantangan Berserta Kesempatan Penerapan Agen Probiotik pada DM Tipe 2 di Masa Mendatang

Penggunaan lebih dari satu *strain* bakteri dalam suatu probiotik menjadi langkah yang menjanjikan dalam mencegah perkembangan DM tipe 2. Hal tersebut akan memberikan efek supraaditif terhadap efektivitas terapi yang diberikan.<sup>[10]</sup> Probiotik tersebut juga bisa dimanfaatkan ke dalam berbagai sediaan yang praktis bahkan menarik. Tidak terbatas dalam sediaan kapsul, bubuk, atau tablet oral, tetapi juga dapat dijadikan makanan olahan.<sup>[29]</sup>

Dibanding obat anti diabetes (OAD) yang sudah ada, probiotik memiliki beberapa kelebihan. Pertama karena proses produksinya yang mudah dibiakkan dan diproduksi tanpa memerlukan teknologi tinggi. Selain itu probiotik merupakan bagian mikroba baik yang normalnya ada di saluran intestinal sehingga tergolong aman untuk dikonsumsi. Probiotik dapat ditoleransi dengan baik oleh tubuh manusia dengan efek samping minimal. Selain itu penerapan probiotik juga tidak melalui prosedur farmakokinetik seperti pada OAD sehingga dapat memberikan efek maksimal sesuai komposisinya di saluran intestinal.<sup>[29]</sup>

Meskipun demikian, terdapat berbagai pertimbangan dan tantangan dalam penerapan agen probiotik. Masih belum adanya dosis terapi yang tepat, menuntut penelitian lebih lanjut terkait dosis. Selain itu perlu diperhatikan

penerapannya pada pasien yang menderita defisiensi sistem imun atau sedang dalam terapi immunosupresi dan perlu dikontraindikasikan bila akan menyebabkan bakteremia pada pemakainya.<sup>[29]</sup>

### 3. SIMPULAN

Agen probiotik seperti *B. longum* dan *L. helveticus* memiliki potensi untuk mencegah terjadinya resistensi insulin dan peningkatan glukosa darah. Efek dari probiotik didapat melalui penurunan LPS, peningkatan SCFA, supresi reaksi imun dan stres oksidatif, peningkatan GLP-1, sekresi *insulinotropic poly-peptides*, hingga peningkatan GLUT 4. Sebagai terapi pada DM tipe 2, probiotik mampu menurunkan GDP, HbA1C, nilai HOMA-IR dan meningkatkan kadar insulin, tetapi perlu diperhatikan dosis pemberian hingga kondisi klinis dari penerimanya.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Chamnan *et al.* Incidence of type 2 diabetes melitus using proposed HbA1c diagnostik criteria in the european prospective investigation of cancer norfolk cohort. *Diabetes Care.* 34 (2011): 950-6.
2. Balitbang Kementrian Kesehatan RI. *Riset kesehatan dasar; RISKESDAS.* Jakarta: Balitbang Kemenkes RI, 2013.
3. American Diabetes Association. Diag-nosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 33:1 (2010): S62-9.
4. Eko V. Terapi diabetes mellitus. *Cermin Dunia Kedokteran.* 38:1 (2011) : 13-20.
5. Ostadrahimi *et al.* Effect of probiotic fermented milk (kefir) on glycemic control and lipid profile in type 2 diabetic patients: a randomized double-blind placebo controlled clinical trial. *Iran J Public Health.* 44:2 (2015): 228-237.
6. Bueli C, D Kermah, M Davidson. Utility of A1c for diabetes screening in the 1999-2004 nhanes population. *Dia-betes Care.* 30 (2007): 2233-5.
7. Saudek *et al.* A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 93 (2008): 2447-53.
8. Paputungan SR, H Sanusi. Peranan pemeriksaan hemoglobin A1c pada



- pengelolaan diabetes melitus. *Cermin Dunia Kedokteran*; 41:9 (2014): 650-655.
9. Pham, M, DA Lemberg, AS Day. Probiotics: sorting the evidence from the myths. *Med J Aust.* 188 (2008): 304-8.
  10. Lye *et al.* The improvement of hypertension by probiotics: effects on cholesterol, diabetes, renin and phyto-estrogens. *Int J Mol Sci.* 10:9 (2009): 3755-75.
  11. Samah *et al.* Probiotics for the management of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and metaanalysis. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 118 (2016): 172-182
  12. Zhang Q, Y Wu, X Fei. Effect of probiotics on glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta analysis of randomized controlled trials. *Medicina.* 52 (2016): 28-34.
  13. Gomes *et al.* Gut microbiota, probiotics and diabetes. *Nutrition Journal.* 13:60 (2014) :1-13.
  14. Merentek, Enrico. Resistensi Insulin Pada Diabetes Melitus Tipe 2. *Cermin Dunia Kedokteran.* 150 (2006): 38-41.
  15. Manaf, A. *Insulin: mekanisme sekresi dan aspek metabolisme.* Dalam: *Buku ajar ilmu penyakit dalam.* Editor: Sudoyo AW, Setiyo-hadi B, Alwi A, Simadibrata K, Setiati S. Jakarta: Penerbitan Dept. Ilmu Penyakit Dalam FKUI, 2014.
  16. Fatimah, Restyana Noor. Diabetes melitus tipe 2. *J MAJORITY.* 4:5 (2015) 93-101.
  17. Hu C, Wang C, Zhang R, Ma X, Wang J, Lu J, *et al.* Variations in KCNQ1 are associated with type 2 diabetes and beta cell function in a Chinese population. *Jia Diabetologia.* 52:7 (2009) 1322: 1325.
  18. Prabawati, RK. Mekanisme seluler dan molekular resistensi insulin. 2012. FK Universitas Brawijaya. <<http://aulanni.lecture.ub.ac.id/files/2012/04/resistensi-insulin-dr-riksma.pdf>>.
  19. Ikawati, Z. Pengantar farmakologi molekuler. Yogyakarta: Gadjah Mada University Pres, 2008.
  20. Boucher J, A Kleinridders, CR Kahn. Insulin receptor signaling in normal and insulin resistant states. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 6:1 (2014): a009191.
  21. Tilg H, AR Moschen. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut.* (2014): 1:1-9.
  22. Samah *et al.* Probiotics for the management of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and metaanalysis. *Diabetes research and clinical practice* 118 (2016): 172-182.
  23. Mazidi *et al.* Gut microbiome and metabolic syndrome. *Clinical Research and Reviews.* 10S (2016): S150-S157.
  24. Kim JJ, DD Sears. TLR4 and insulin resistance. *Gastroenterology Research and Practice.* (2010): 1-11.
  25. Yuanita, Anum Q. Peranan toll like receptor terhadap ineksi bakteri pada kulit. *MDVI.* 39:1 (2012): 42-9.
  26. Gulden *et al.* Toll like receptor 4 deficiency accelerates the development of insulin deficient diabetes in non obese diabetic mice. *PLoS ONE.* 8:9 (2013): e75385.
  27. Cani *et al.* Glucose meta-bolism: focus on gut microbiota, the endocannabinoid system and beyond. *Diabetes and Metabolism.* (2014) 1-12.
  28. Wang *et al.* Multiple factors related to the secretion of glucagon like peptide-1. *Int J Endocrinol.* (2015) 1-11.
  29. Sarayar A, P Reteng, R Kowel. Potensi psikobiotik sebagai terapi alternatif gangguan depresif mayor. *JIMKI.* 2:2 (2014): 49-60.
  30. Canfora EE, JW Jocken, EE Blaak. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol.* 11:10 (2015): 577-91.
  31. Qu *et al.* The definition of insulin resistance using HOMA-IR for americans of mexican descent using machine learning. *PLoS One.* 6:6 (2011): e21041.
  32. Mazloom Z, A Yousefinejad, MH Dabbaghmanesh. Effect of probiotics on lipid profile, glycemic control, insulin action, oxidative stress, and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes: a clinical trial. *Iran J Med.* 38:1 (2013): 38-43.

## EFEK INDIRECT DAN DIREK PROBIOTIK SEBAGAI TERAPI PADA ISKEMIA MIOKARD

Aldian Mulyanto Lokaria<sup>1</sup>, Irfan Hasbullah Putra<sup>1</sup>,  
Vannisa Al Khalish<sup>1</sup>, Gestina Aliska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran,  
Universitas Andalas, Padang

<sup>2</sup>Bagian Farmakologi Dan Terapeutik, Fakultas  
Kedokteran, Universitas Andalas, Padang

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Bukti tentang efek menguntungkan dari penggunaan probiotik pada sistem kardiovaskular terus berkembang, namun mekanisme yang mendasari pengaruh probiotik pada pencegahan dan tatalaksana iskemia miokard belum dapat diuraikan secara keseluruhan. Probiotik juga dapat mengurangi morbiditas dari cedera reperfusi yang terjadi pasca dilakukan revaskularisasi pada iskemia miokard, meskipun mekanisme yang mendasari masih belum jelas.

**Pembahasan:** Berdasarkan studi literatur, pemberian probiotik secara tidak langsung sudah dibuktikan manfaatnya pada manusia, probiotik dapat menurunkan kadar kolesterol serum, stres oksidatif dan disfungsi endotel melalui pengaturan absorpsi dan sekresi berbagai zat di saluran pencernaan untuk mencegah terjadinya oklusi dan obstruksi sebagai dasar patogenesis iskemia miokard. Sedangkan secara langsung, pemberian probiotik sudah dibuktikan manfaatnya pada hewan penelitian karena dapat mengatur aktivitas antioksidan, inflamasi, *tissue protective factor* dan sinyal pro atau anti-apoptotik ketika iskemia atau cedera reperfusi terjadi pada jaringan miokardium, namun masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut mengenai manfaatnya terhadap manusia secara langsung.

**Kesimpulan:** Di masa depan, terdapat peluang besar untuk pemanfaatan probiotik sebagai terapi pada iskemia miokard.

**Kata Kunci:** langsung, tidak langsung, iskemia miokard, probiotik

### ABSTRACT

**Introduction:** The evidence of the advantages of probiotic on cardiovascular system is still keep developing, and about how exactly probiotic could possibly prevent and treat myocardial ischemic is still unexplain aswell. Probiotic could decrease the morbidity of reperfusion injury post revascularization of myocardial ischemic.

**Discussion:** Based on literatural studies, probiotic indirectly gives some advantages on human body and it has been proven, probiotic decreases cholesterol serum, oxidative stress, and endothelial dysfunction by managing the absorbtion and secretion of the substance in digestive system to prevent oclusion and obstruction as the pathogenesis of myocardial ischemic. In the other side, probiotic directly gives some advantages. This has been proven by experimenting animal. It could manage the activity of antioxidant, inflammation, tissue protective factor and pro or anti-apoptopic signal when ischemic or reperfusion injury on myocardial tissue, but further research is still needed.

**Conclusion:** In the future, there will be a big chance for using probiotic as a treatment for myocardial ischemic.

**Keywords:** Directly, Indirectly, Myocardial Ischemic, Probiotic

## 1. PENDAHULUAN

Probiotik telah lama digunakan di masyarakat untuk meningkatkan kesehatan pada sistem pencernaan. Probiotik adalah mikroorganisme hidup yang bila berada pada jumlah yang adekuat pada tubuh akan memberikan dampak kesehatan bagi seseorang.<sup>[1]</sup> Beberapa studi terakhir menunjukkan efek positif pemberian probiotik dalam mencegah atau manajemen terapi beragam penyakit, termasuk diare, *irritable bowel syndrome*, *crohn's disease*, hiperkolesterolemia, disfungsi hepar, kanker kolon, ulkus peptikum, intoleransi laktosa dan malabsorpsi zat atau makanan.<sup>[2]</sup>

Probiotik tidak hanya bekerja secara lokal di saluran pencernaan, namun probiotik dapat bekerja secara sistemik dan memberikan efek positif pada sistem tubuh yang lain. Pada sistem saraf pusat, beberapa probiotik dapat bekerja sebagai psikobiotik. Psikobiotik merupakan mikroorganisme hidup normal yang bila berada di saluran pencernaan dalam jumlah yang adekuat akan memberikan perbaikan pada kondisi kejiwaan seseorang, yaitu dengan memperbaiki kondisi tidak seimbang dari neurotransmitter di sistem saraf pusat.<sup>[3,4]</sup> Pada sistem respirasi, efek pemberian probiotik dapat menurunkan angka serangan asma, yaitu dengan meningkatkan ambang rangsang untuk terjadinya serangan dan sebagai pelega (*reliever*) ketika serangan terjadi.<sup>[5,6]</sup>

Beberapa studi terakhir juga semakin membuktikan adanya peran lain probiotik pada kesehatan sistem kardiovaskular. Probiotik bekerja secara direk mencegah serta memperbaiki kerusakan jaringan yang terjadi pada kelainan sistem kardiovaskular dan secara indirek menurunkan faktor-faktor resiko yang menyebabkan seseorang menderita penyakit kardiovaskular.<sup>[7]</sup>

Kelainan yang ditandai dengan adanya iskemia atau cedera reperfusi seperti infark miokard, stroke dan kelainan vaskular perifer masih menjadi penyakit pada sistem kardiovaskular yang sering terjadi, dimana keadaan hipoksia hingga kematian pada kardiomyosit telah menjadi penyebab kematian tertinggi di dunia hingga saat ini.<sup>[8,9]</sup> Pada iskemia miokard, kerusakan jaringan sangat

ditentukan oleh berat dan lama aliran darah yang terganggu. Patogenesis kerusakan jaringan juga tetap terjadi ketika aliran darah membaik. Faktor-faktor pro-inflamasi, agen oksidatif dan proses penguraian sel yang rusak mendasari terjadinya cedera reperfusi tersebut.<sup>[8,10]</sup>

Komposisi mikroorganisme di saluran pencernaan sudah lama dikenal memiliki peran besar dalam menentukan kejadian dan keparahan infark miokard.<sup>[11]</sup> Probiotik memiliki fungsi menurunkan penyerapan nutrisi tertentu yang berperan pada patogenesis oklusi, obstruksi dan iskemia jaringan miokardium seperti terjadinya proses aterosclerosis pada peningkatan kolesterol dan stres oksidatif.<sup>[7]</sup> Selain itu, probiotik juga memiliki fungsi melindungi jaringan miokardium dari kerusakan dengan meningkatkan aktivitas antioksidan sel, menghambat sintesis beragam sitokin pro-inflamasi, menginduksi terbentuknya sitokin anti-inflamasi dan meningkatkan protein pelindung jaringan seperti *Heat Shock Protein* (HSP).<sup>[12,13,14]</sup>

Bukti sebelumnya menunjukkan adanya kemungkinan manfaat probiotik pada iskemia dan cedera reperfusi jaringan miokard, tetapi penelitian tersebut masih memiliki keterbatasan. Efikasi probiotik pada iskemia miokard belum banyak diteliti dan efek yang terjadi pada manusia belum bisa diterangkan secara pasti.<sup>[2]</sup> Tinjauan kepustakaan ini mencoba lebih mendalami efek dari probiotik dan mekanisme kerja probiotik yang berpotensi mencegah atau menurunkan kerusakan jaringan pada iskemia miokard baik secara direk maupun indirek.

## 2. PEMBAHASAN

### 2.1 Oklusi dan Obstruksi

Iskemia miokard merupakan hasil dari proses patogenesis yang panjang, dimana kondisi hipoksia pada jaringan miokardium diawali dari proses oklusi hingga obstruksi pembuluh darah yang memperdarahi jantung, terutama arteri koronaria. Timbulnya kerusakan pada endotel, tingginya konsentrasi kolesterol *Low Density Lipoprotein* (LDL) dan radikal bebas *Reactive Oxygen Species* (ROS) merupakan permulaan yang memfasilitasi proses panjang tersebut.<sup>[15]</sup>



Sel endotel yang rusak akan teraktivasi dan menarik leukosit (terutama monosit) untuk berikatan. Sel ini akan semakin menembus subendotel untuk berubah menjadi makrofag. Tingginya konsentrasi kolesterol LDL akan dioksidasi oleh ROS dan memicu proses fagositosis oleh makrofag membentuk sel busa (*foam cell*) di subendotel sebagai penyebab aterosklerosis.<sup>[16,17]</sup>

Akumulasi lemak subendotel (*fatty streak*) juga akan membentuk beragam kemokin yang menarik sel dan sitokin pro-inflamasi, proses remodeling endotel, hingga fibrosis yang menyebabkan kaskade oklusi pada lumen pembuluh darah. Progresi plak ateroma yang terbentuk selama proses aterosklerosis dapat lepas dan menuju ke pembuluh dengan lumen yang lebih sempit, termasuk arteri koronaria dan menimbulkan obstruksi. Obstruksi baik parsial maupun total pada arteri koronaria dapat menyebabkan iskemia pada jaringan miokardium dan bila tidak ditangani secara tepat dapat terjadi infark miokard.<sup>[18]</sup>

## 2.2 Peran Indirek Probiotik

Peran indirek probiotik pada iskemia miokard adalah sebagai profilaksis dalam mencegah terjadinya beragam keadaan atau proses yang menyebabkan timbulnya iskemia miokard. Dimana tingginya kadar kolesterol seperti LDL sebagai faktor kunci yang dapat memicu terjadinya proses oklusi dan obstruksi.

Penggunaan probiotik pada penderita hiperkolesterol telah terbukti dapat merubah profil lipid seseorang. Konsumsi probiotik dapat menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida dan LDL pada partisipan hiperkolesterol secara konstan, seperti pada tabel 1. Penurunan tersebut diikuti peningkatan kadar kolesterol HDL secara bermakna.<sup>[19]</sup> Meskipun demikian, penurunan LDL dan kolesterol total tidak selalu terjadi secara signifikan pada kondisi kolesterol normal.<sup>[20]</sup>

**Tabel 1.** Hasil pemberian probiotik terhadap kadar kolesterol total, trigliserida, LDL dan HDL serum pada partisipan hiperkolesterolemia.<sup>[19]</sup>

Parameter	Probiotik	Kontrol -
Kolesterol total (mg/dL)		

<i>Baseline</i>	237,2	231,0
<i>Week 6<sup>th</sup></i>	212,7	252,8
Trigliserida (mg/dL)		
<i>Baseline</i>	175,9	151,0
<i>Week 6<sup>th</sup></i>	148,0	145,0
LDL (mg/dL)		
<i>Baseline</i>	158,1	159,4
<i>Week 6<sup>th</sup></i>	153,9	182,1
HDL (mg/dL)		
<i>Baseline</i>	56,5	60,7
<i>Week 6<sup>th</sup></i>	52,0	59,1

Peran probiotik dalam saluran pencernaan adalah mengambil alih kolesterol yang ada di usus dengan cara menempelkan diri ke membran sel usus. Probiotik juga mampu merubah kolesterol menjadi zat *coprostanol* yang kemudian akan diekskresikan melalui feses. Hal ini merupakan mekanisme dasar untuk menurunkan absorpsi kolesterol di saluran pencernaan.<sup>[21]</sup> Sedangkan mekanisme penurunan kolesterol serum oleh probiotik adalah melalui pengolahan asam empedu di usus oleh bakteri gram positif seperti *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*.<sup>[22]</sup>

Kolesterol adalah prekursor dari asam empedu, metabolismenya diatur oleh enzim *Bile Salt Hydrolase* (BSH) yang dihasilkan oleh bakteri di dalam saluran pencernaan. Probiotik dengan aktivitas BSH yang tinggi dapat mempercepat proses dekonjugasi asam empedu menjadi asam amino terkonjugasi. Ketika zat ini diekskresi, kolesterol dipecah untuk menggantikan asam empedu yang telah hilang. Artinya proses ini mempercepat proses katabolisme kolesterol dan menurunkan kadar kolesterol di serum.<sup>[23]</sup>

Tidak hanya pada pengaturan kadar kolesterol serum, probiotik juga dapat mempengaruhi kadar dan aktivitas antioksidan serum melalui peningkatan absorpsi zat-zat yang bersifat antioksidan. Probiotik dapat membantu meningkatkan bioavailabilitas mukosa saluran pencernaan terhadap zat-zat antioksidan hasil pencernaan untuk diabsorpsi.

Pemberian probiotik terbukti dapat menurunkan stres oksidatif dan meningkatkan konsentrasi antioksidan di plasma yang akan menetralkan ROS. Probiotik dapat berperan menginduksi beragam enzim antioksidan endogen seperti *Superoxide Dismutase* (SOD), katalase dan *Glutathione Peroxidase*



(GPx) yang turut berperan mencegah patogenesis aterosklerosis.<sup>[24,25]</sup>

Salah satu faktor lain yang mempengaruhi aterosklerosis adalah adanya disfungsi endotel yang dapat disebabkan oleh peningkatan tekanan darah.<sup>[26]</sup> Probiotik dapat mencegah terjadinya disfungsi endotel dengan cara menjaga tekanan darah dalam ambang normal. Probiotik dosis kecil dapat menurunkan tekanan darah sistolik sebesar 0,66 hingga 6,46 mmHg dan diastolik sebesar 0,93 hingga 2,38 mmHg secara signifikan. Penurunan ini sebanding dengan hasil diet rendah garam <2 g per hari atau manajemen aktivitas fisik pada penderita hipertensi.<sup>[27]</sup>

Meskipun nilai penurunan tekanan darah dengan pemberian probiotik tampak kecil, namun hasil tersebut sudah memiliki pengaruh penting yang menguntungkan bagi kesehatan sistem kardiovaskular. Hasil tersebut berasosiasi dengan penurunan resiko kejadian kematian pada kardiomiosit, infark miokard dan stroke hingga 22%. Hasil penurunan tekanan darah pada pemberian probiotik juga sangat dipengaruhi penggunaan jenis bakteri yang multipel, durasi penggunaan  $\geq 8$  minggu dan dosis konsumsi harian  $\geq 10^{11}$  Colony Forming Units (CFU) yang akan memberikan hasil lebih optimal.<sup>[27]</sup>

**Tabel 2.** Hasil metaanalisis pemberian probiotik terhadap perubahan tekanan darah sistolik (SBP) dan diastolik (DBP) sampel. (Mean $\pm$ SD dalam mmHg).<sup>[27]</sup>

Studi (sampel)	Probiotik		Kontrol-	
	SBP	DBP	SBP	DBP
Agerholm	-8 $\pm$	-4 $\pm$	-2,2 $\pm$	-1,5 $\pm$
Larsen (obese)	2,3	2,4	1,9	1,3
Chang (health)	-	-	0,91	-0,43
	1,07	0,32	$\pm$	$\pm 10,0$
	$\pm$	$\pm$	10,9	
	9,11	8,41		
Hata (hypertensive)	-	-6,6 $\pm$	-4,4 $\pm$	-2,2 $\pm$
	14,1	2,5	3,6	1,9
	$\pm 3,1$			

Sesuai hasil ketiga penelitian pada tabel 2, dibandingkan kelompok kontrol negatif yang tidak diberikan probiotik, pada kelompok probiotik memiliki penurunan tekanan darah (SBP dan DBP) yang lebih besar. Dimana pada penelitian Hata *et al.* yang menggunakan

partisipan dari pasien hipertensi, ditemukan penurunan tekanan darah yang lebih besar dibandingkan penelitian Chang *et al.* yang menggunakan partisipan sehat dan Agerholm Larsen *et al.* yang menggunakan partisipan dari pasien obesitas.<sup>[27]</sup> Oleh karena itu, konsumsi probiotik menyebabkan penurunan tekanan darah yang besarnya sebanding dengan tekanan darah awal.

Adanya peran probiotik pada pengaturan tekanan darah disebabkan karena bakteri dapat mensekresikan produk-produk yang mirip dengan *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors* (ACE-Inhibitor) dan sama-sama bekerja pada sistem renin- angiotensin. Oleh karena sebab itu probiotik akan menghambat produksi dari angiotensin II dan menurunkan tekanan darah.<sup>[27]</sup>

### 2.3 Iskemia dan Cedera Reperfusi

Luasnya disfungsi seluler, atau cedera kardiomiosit pada jaringan miokardium ditentukan baik karena besar maupun lama dari iskemia yang terjadi. Oleh karena itu revaskularisasi beserta penyediaan kembali aliran darah ke jaringan yang hipoksia secepat mungkin menjadi dasar tatalaksana pada iskemia miokard. Meskipun begitu, tidak semua jaringan menunjukkan penerimaan yang sama terhadap terjadinya iskemia, termasuk pada jaringan miokardium.<sup>[8]</sup>

Reperfusi penting dalam mengembalikan pengantaran oksigen dan nutrisi untuk mendukung kembali metabolisme seluler. Reperfusi akan menghilangkan potensi kerusakan akibat sisa produk hasil metabolisme seluler saat hipoksia. Meskipun demikian, proses reperfusi juga dapat memicu mekanisme patogenesis baru yang memperberat infark miokard pasca iskemia atau biasa disebut dengan cedera reperfusi.<sup>[10]</sup>

Selama terjadi iskemia yang berkepanjangan, kadar ATP (*Adenosin Tri Phosphate*) dan pH intraseluler terus menurun akibat adanya metabolisme anaerobik dan penumpukan asam laktat. Hal ini menyebabkan gangguan pompa ion aktif dan permeabilitas membran, dimana konsekuensinya berupa kaskade peningkatan kadar  $Ca^{2+}$  (*calcium overload*) pada intraseluler dan mitokondria, bengkak hingga ruptur sel, dan kematian kardiomiosit melalui proses nekrosis, apoptosis atau autofagi.<sup>[10,28]</sup>



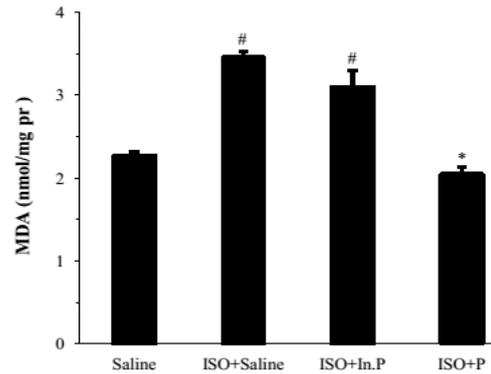
Selain itu, meski kadar oksigen telah kembali normal selama masa reperfusi, pengembalian aliran darah juga membawa kembali ROS, sitokin dan infiltrasi sel pro-inflamasi yang memicu eksaserbasi cedera pasca iskemia pada penderita infark miokard.<sup>[29,30]</sup> Cedera reperfusi yang terjadi menyebabkan penambahan luas daerah jaringan miokardium yang mengalami infark hingga mencapai 50%.<sup>[31]</sup>

#### 2.4 Peran Direk Probiotik

Prinsip revaskularisasi adalah tatalaksana kunci ketika terjadi iskemia jaringan miokardium, yaitu untuk mencegah timbulnya infark miokard. Meskipun demikian revaskularisasi dapat membawa resiko timbulnya cedera reperfusi, oleh karena itu membutuhkan perhatian lebih lanjut. Peran direk probiotik pada iskemia miokard dapat dilihat selama iskemia hingga revaskularisasi dilakukan, termasuk untuk mencegah timbulnya cedera reperfusi. Meskipun demikian efek kardioprotektif dari probiotik telah bekerja jauh sebelum iskemia terjadi.

Pemberian probiotik selain dapat menurunkan kadar peroksidasi lemak, juga dapat meningkatkan kapasitas antioksidan di jaringan miokardium. Peningkatan kapasitas total pertahanan antioksidan seluler terhadap ROS sangat penting dalam mencegah timbulnya cedera selama reperfusi. Hal demikian disebabkan kemampuan probiotik pada saluran pencernaan manusia yang mampu meningkatkan sinyal sekresi atau aktivitas enzim antioksidan di jaringan miokardium jauh sebelum iskemia miokard terjadi.<sup>[32]</sup> Pemberian suplemen *L. acidophilus*, *L. casei* dan *B. lactis* sebagai probiotik telah terbukti dapat meningkatkan ekspresi gen yang menyintesis enzim dengan aktivitas antioksidan.<sup>[33]</sup>

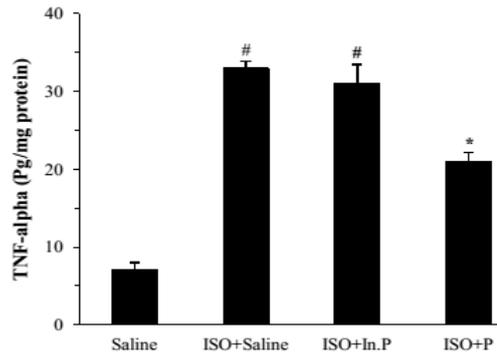
Sesuai hasil pada gambar 1, pemberian probiotik dapat mencegah terjadinya stres oksidatif yang ditandai rendahnya kadar MDA pada kelompok iskemia miokard yang diberikan probiotik, yaitu serendah kelompok kontrol negatif yang tidak diinduksi iskemia miokard (hanya saline).<sup>[2]</sup>



**Gambar 1.** Hasil pemberian probiotik terhadap *malondialdehyde* (MDA) sebagai biomarker stres oksidatif pasca induksi iskemia miokard menggunakan isoproterenol pada sampel tikus. ISO = Isoproterenol; In.P = Probiotik Inaktif; P = Probiotik.<sup>[2]</sup>

Terdapat ratusan jenis bakteri hidup di dalam saluran pencernaan manusia, bakteri tersebut mampu memproduksi ratusan bahan kimia yang esensial bagi tubuh.<sup>[4]</sup> Adanya interaksi yang konstan dan kompleks antara bakteri komensal, sel epitel usus dan sistem imun dapat saling mempengaruhi satu sama lain hingga beragam sistem lain pada tubuh, termasuk sistem kardiovaskular.<sup>[34]</sup> Komunikasi antar bakteri di saluran pencernaan dengan *host* tersebut melalui serangkaian signal hormonal dan neural. Mekanisme ini disebut *cross kingdom cell to cell signaling*, dimana jumlah dan variasi dari bakteri di saluran pencernaan akan dipresentasikan untuk memodulasi sekresi sitokin dan infiltrasi sel pro-inflamasi, serta menginduksi sitokin anti-inflamasi.<sup>[35,36]</sup>

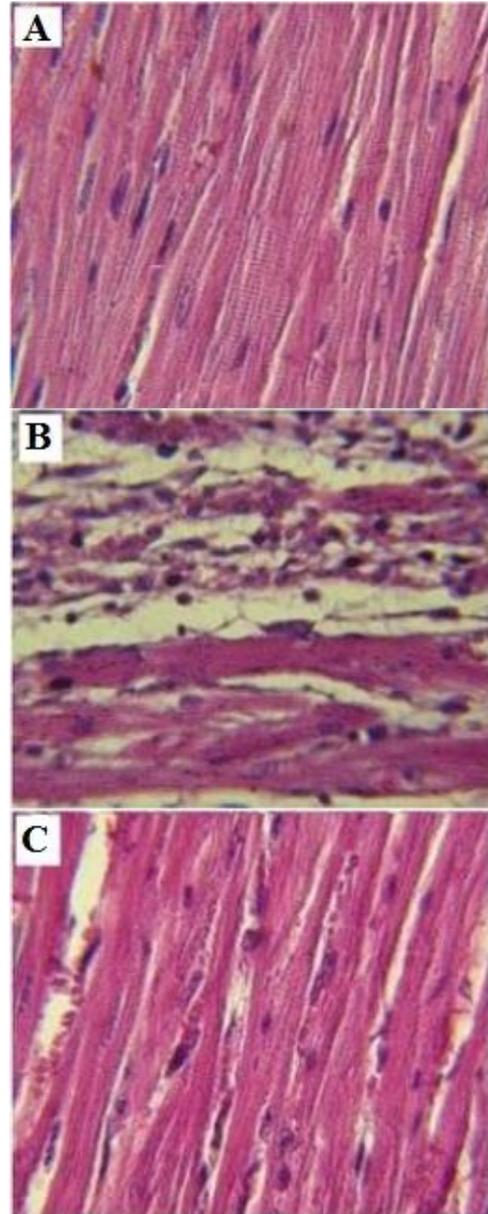
Pemberian probiotik seperti *L. plantarum*, *B. bifidum*, *B. longum*, *L. salivarius* dan *B. catenulatum* tidak hanya dapat menurunkan kadar total kolesterol, LDL, trigliserida dan meningkatkan *High Density Lipoprotein* (LDH) serum. Probiotik tersebut terbukti dapat menurunkan sitokin pro-inflamasi seperti *Tumor Necrosis Factor* (TNF), Interleukin-1 (IL-1), IL-6, meningkatkan sitokin anti-inflamasi seperti IL-10, serta menunjukkan penurunan biomarker inflamasi seperti *high sensitivity C-Reactive Protein* (hs-CRP).<sup>[37,38]</sup> Dimana sitokin tersebut berperan dalam perburukan selama iskemia dan cedera reperfusi.



**Gambar 2.** Hasil pemberian probiotik terhadap TNF- $\alpha$  sebagai biomarker inflamasi pasca induksi iskemia miokard menggunakan isoproterenol pada sampel tikus.<sup>[2]</sup>

Sesuai hasil pada gambar 2, pemberian probiotik dapat mencegah terjadinya proses inflamasi selama iskemia yang ditandai rendahnya kadar sitokin TNF- $\alpha$  pada kelompok iskemia miokard yang diberikan probiotik, yaitu serendah kelompok kontrol negatif yang tidak diinduksi iskemia miokard.<sup>[2]</sup> Dari hasil gambar 1 dan 2 juga didapatkan kesimpulan menarik, yaitu viabilitas bakteri menentukan efektivitas dari probiotik yang digunakan. Dimana probiotik aktif (hidup) dapat memberikan efektivitas probiotik yang lebih baik daripada bakteri inaktif (mati).<sup>[2,39]</sup>

Efek kardioprotektif lain dari probiotik, yaitu melalui peningkatan prostasiklin dan HSP sebagai *tissue protective factor* selama iskemia terjadi. Pada saat kondisi terjadi kerusakan protein atau jaringan, HSP mempunyai peran dalam melindungi jaringan tersebut. Salah satu jenis HSP adalah HSP70 yang ekspresinya dipicu oleh kerusakan miokardium. Meskipun demikian pemberian probiotik tidak secara langsung meningkatkan ekspresi HSP70 pada kondisi normal. Dimana probiotik lebih berperan dalam menurunkan ambang batas ekspresi HSP70, sehingga HSP70 bisa langsung diekspresikan secara cepat dan luas ketika proses iskemia baru saja terjadi.<sup>[7,40]</sup>



**Gambar 3.** Hasil perubahan histopatologis jaringan miokardium pasca induksi: (A) *saline*, (B) *ISO+saline*, (C) *ISO+P* pada sampel tikus. Dengan pewarnaan HE (*Hemato Eosin*) dan pembesaran 400X. <sup>[2]</sup>

Dari gambar 3 dapat dilihat terdapat perbedaan histopatologis jaringan miokardium pasca iskemia miokard pada kelompok dengan dan tanpa pemberian probiotik. Pada kelompok yang tidak diberikan probiotik (B) terdapat mionekrosis, edema dan inflamasi pada hampir seluruh lapangan pandang. Sedangkan pada kelompok yang diberikan probiotik (C) justru

terdapat lebih sedikit mionekrosis, edema dan inflamasi pada lapangan pandang.<sup>[2]</sup>

Melalui sinyal antara bakteri saluran pencernaan dengan *host*-nya, probiotik juga dapat mempengaruhi jalur Akt anti-apoptotik dalam mencegah penghancuran sel ketika iskemia jaringan miokardium terjadi. Probiotik seperti *L.helveticus* dan *B. longum* terbukti dapat menurunkan Bax (pro-apoptotik) per Bcl-2 (anti-apoptotik), caspase-3 (pro-apoptotik) dan menghambat sitokin pro-apoptotik ketika terjadi iskemia miokard.<sup>[41,42]</sup>

### 3. SIMPULAN

Berdasarkan pembahasan di atas, dapat diambil simpulan bahwa adanya peran tidak langsung dari probiotik dalam mencegah terjadinya proses oklusi dan obstruksi, sebagai dasar patogenesis iskemia miokard pada manusia. Sedangkan peran langsung dari probiotik adalah untuk mencegah morbiditas pada saat terjadi iskemia atau cedera reperfusi di jaringan miokardium, meskipun penelitian tersebut masih terbatas pada hewan dan masih diperlukan penelitian lebih lanjut pada manusia.

Probiotik secara tidak langsung dapat menurunkan kadar kolesterol serum, stres oksidatif dan disfungsi endotel melalui pengaturan absorpsi dan sekresi berbagai zat di saluran pencernaan. Sedangkan secara langsung, probiotik dapat mengatur aktivitas antioksidan, inflamasi, *tissue protective factor* dan sinyal pro atau anti-apoptotik. Dengan demikian, probiotik berpotensi untuk dikembangkan sebagai terapi profilaksis pada iskemia miokard di masa depan.

### 4. SARAN

Berdasarkan rumusan masalah, kajian teori, dan pembahasan yang telah dikemukakan di atas, penulis memiliki beberapa saran, yaitu sebagai berikut:

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui peran langsung dari probiotik dalam mencegah morbiditas pada saat terjadi iskemia atau cedera reperfusi di jaringan miokardium yang dicobakan pada manusia.
2. Perlu dilakukan uji klinis melalui penelitian lebih lanjut untuk mengetahui dosis terapi dan bentuk sediaan yang tepat serta efek konsumsi jangka panjang yang dapat

ditimbulkan selama penggunaan probiotik sebagai profilaksis pada iskemia miokard.

3. Diperlukan studi untuk mengetahui spesies probiotik yang memiliki potensi paling besar dari beragam probiotik yang sudah ditemukan.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Pham M, Lemberg DA, Day AS. Probiotics: sorting the evidence from the myths. *Med J Aust* 2008; 188: 304-8.
2. Sadeghzadeh J, Vakili A, Sameni HR, Shadnough M, Bandegi AR, Khorasani MZ. The Effect of Oral Consumption of Probiotics in Prevention of Heart Injury in a Rat Myocardial Infarction Model: a Histopathological, Hemodynamic and Biochemical Evaluation. *Iran Biomed J* 2016. 5 Januari 2017 <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27874107>>.
3. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: A Novel Class of Psychotropic. *Biol Psychiatry* 2013; 74: 720-26.
4. Sarayar A, Reteng P, Kowel R. Potensi Psikobiotik Sebagai Terapi Alternatif Gangguan Depresif Mayor. *JIMKI* 2014; 2 (2): 49-60.
5. Elazab N, Mendy A, Gasana J, Vieira ER, Quizon A, Forno E. Probiotic Administration In Early Life, Atopy, and Asthma: A Meta Analysis of Clinical Trials. *Pediatrics* 2013; 132 (3): 666-676.
6. Nucifera C, Olivianto E, Barlianto W, Chandra K. Jumlah CD4+IL-5, CD8+IL-5, dan Perbaikan Kualitas Hidup Setelah Pemberian Probiotik dan *Nigella sativa* pada Anak Asma dengan Imunoterapi Fase Rumatan. *Sari Pediatri* 2015; 16 (6): 379-384.
7. Watson RR, Preedy VR. *Bioactive Foods in Promoting Health: Probiotics and Prebiotics*. Massachusetts: Academic Press; 2016.
8. Kalogeris T, Baines CP, Maize Krenz, Korthuis RJ. Cell Biology of Ischemia/Reperfusion Injury. *International Review of Cell and Molecular Biology* 2012; 298: 229-317.



9. Eltzschig HK, Collard CD. Vascular Ischaemia and Reperfusion Injury. *Br Med Bull* 2004; 70: 71-86.
10. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 2007; 357: 1121–1135.
11. Lam V, Su J, Koprowski S, Hsu A, Tweddell J, Rafiee P, Gross GJ, Salzman NH, Baker JE. Intestinal Microbiota Determine Severity of Myocardial Infarction In Rats. *FASEB J* 2012; 26 (4): 1727-1735.
12. Oxman T, Shapira M, Klein R, Avazov N, Rabinowitz B. Oral Administration of *Lactobacillus* Induces Cardioprotection. *J Altern Complement Med* 2001; 7 (4): 345-354.
13. Corthesy B, Gaskins HR, Mercenier A. Cross Talk Between Probiotic Bacteria and The Host Immune System. *J Nutr* 2007; 137 (3): 781S-790S.
14. Amaretti A, di Nunzio M, Pompei A, Raimondi S, Rossi M, Bordoni A. Antioxidant Properties of Potentially Probiotic Bacteria: In Vitro and In Vivo Activities. *Appl Microbiol Biotechnol* 2013; 97(2): 809-817.
15. Grossman S, Porth CM. Porth's Pathophysiology: Concepts of Altered Health States 9<sup>th</sup> Edition. Philadelphia, United States: Lippincott Williams and Wilkins; 2009.
16. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology 9<sup>th</sup> Edition. Philadelphia, United States: Elsevier, W.B. Saunders Company; 2012
17. Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine 18<sup>th</sup> Edition. The McGraw-Hill Companies, Inc; 2012.
18. Ramrakha P, Hill J. Oxford Handbook of Cardiology 2<sup>nd</sup> Edition. Oxford Medical Handbooks; 2012.
19. Rerksuppaphol S, Rerksuppaphol L. A Randomized Double blind Controlled Trial of *Lactobacillus acidophilus* Plus *Bifidobacterium bifidum* versus Placebo in Patients with Hypercholesterolemia. *J Clin Diagn Res* 2015; 9 (3): KC01-KC04
20. Shimizu M, Hashiguchi M, Shiga T, Tamura H, Mochizuki M. Meta Analysis: Effects of Probiotic Supplementation on Lipid Profiles in Normal to Mildly Hypercholesterolemic Individuals. *PLoS ONE* 2015; 10 (10): e0139795.
21. Lye HS, Rahmat Ali GR, Liong MT. Mechanisms of Cholesterol Removal by *Lactobacilli* Under Conditions That Mimic The Human Gastrointestinal Tract. *International Dairy Journal* 2010; 20:169-175.
22. Pavlovic N, Stankov K, Mikov M. Probiotics Interactions with Bile Acids and Impact on Cholesterol Metabolism. *Appl Biochem Biotechnol* 2012; 168: 1880-1895.
23. Kumar M, Nagp al R, Kumar R, Hemalatha R, Verma V, Kumar A, Chakra borty C, Singh B, Marotta F, Jain S. Cholesterol Lowering Probiotics as Potential Biotherapeutics for Metabolic Diseases. *Exp Diabetes Res* 2012; 2012: 902917.
24. Martarelli D, Verdenelli MC, Scuri S, Cocchioni M, Silvi S, Cecchini C, Pompei P. Effect of a Probiotic Intake on Oxidant and Antioxidant Parameters in Plasma of Athletes During Intense Exercise Training. *Curr Microbiol* 2011; 62 (6): 1689-1696.
25. Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, Niafar M, Asghari-Jafarabadi M, Mofid V. Probiotic Yogurt Improves Antioxidant Status in Type-2 Diabetic Patients. *Nutrition* 2012; 28 (5): 539-543.
26. Dharmashankarand K, Widlansky ME. Vascular Endothelial Function and Hypertension: Insights and Directions. *Curr Hypertens Rep* 2010; 12 (6): 448-455.
27. Khalesi S, Sun J, Buys N, Jayasinghe N. Effect of Probiotics on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Hypertension* 2014; 64:897-903.
28. Sanada S, Komuro I, Kitakaze M. Pathophysiology of Myocardial Reperfusion Injury: Preconditioning, Postconditioning and translational



- aspects of Protective Measures. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 301: H1723-H1741.
29. Raedschelders K, Ansley DM, Chen DDY. The Cellular and Molecular Origin of Reactive Oxygen Species Generation During Myocardial Ischemia and Reperfusion. *Pharmacol Ther* 2012; 133:230–255.
  30. Kvietys PR, Granger DN. Role of Reactive Oxygen and Nitrogen Species in The Vascular Responses to Inflammation. *Free Radic Biol Med* 2012; 52:556–592.
  31. Simonis G, Strasser RH, Ebner B. Reperfusion Injury in Acute Myocardial Infarction. *Crit Care* 2012; 16 (Suppl 2):
  32. Amaretti A, di Nunzio M, Pompei A, Raimondi S, Rossi M, Bordoni A. Antioxidant Properties of Potentially Probiotic Bacteria: In Vitro and In Vivo Activities. *Appl Microbiol Biotechnol* 2013; 97(2): 809-817.
  33. Peran L, Camuesco D, Comalada M, Bailon E, Henriksson A, Xaus J, Zarzuelo A, Galvez J. A Comparative Study of The Preventative Effects Exerted by Three probiotics, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus acidophilus*, in The TNBS Model of Rat Colitis. *J appl microbiol* 2007; 103 (4): 836-844.
  34. Baigent C, Keech A, Kearney PM. Efficacy and Safety of Cholesterol Lowering Treatment: Prospective Metaanalysis of Data From 90,056 Participants in 14 Randomised Trials of Statins. *Lancet* 2005; 366:1267-1278.
  35. Rapezzi C, Biagini E, Branzi A. Guidelines For The Diagnosis and Treatment of Non ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes: The Task Force for The Diagnosis and Treatment Of Non ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Of The European Society Of Cardiology. *Eur Heart J*; 29:277-278.
  36. Hughes DT, Sperandio V. Inter kingdom Signalling: Communication Between Bacteria and Their Hosts. *Nat Rev Microbiol* 2008; 6: 111-120.
  37. Wang IK, Wu YY, Yang YF, Ting IW, Lin CC, Yen TH, Chen JH, Wang CH, Huang CC, Lin HC. The Effect of Probiotics on Serum Levels of Cytokine and Endotoxin in Peritoneal Dialysis Patients: a Randomised, Double Blind, Placebo Controlled Trial. *Benef Microbes* 2015; 6 (4): 423-30.
  38. Rajkumar H, Kumar M, Das N, Kumar NS, Challa HR, Nagpal R. Effect of Probiotic *Lactobacillus salivarius* UBL S22 and Prebiotic Fructooligosaccharide on Serum Lipids, Inflammatory Markers, Insulin Sensitivity, and Gut Bacteria in Healthy Young Volunteers: A Randomized Controlled Single Blind Pilot Study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2015, 20 (3): 289-298.
  39. Sampo J. Probiotic viability does it matter?. *Microb Ecol Health Dis* 2012; 23: 18567.
  40. Qu B, Jia Y, Liu Y, Wang H, Ren G, Wang H. The Detection and Role of Heat Shock Protein 70 in Various Nondisease Conditions and Disease Conditions: a Literature Review. *Cell Stress Chaperones* 2015; 20: 885-892.
  41. Yan F, Polk DB. Probiotic *Bacterium* Prevents Cytokine induced Apoptosis in Intestinal Epithelial Cells. *J Biol Chem.* 2002; 277 (52): 50959-50965.
  42. Girard SA , Bah TM, Kaloustian S, Lada L, Rondeau I, Tompkins TA, Godbout R, Rousseau G. *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* Taken in Combination Reduce The Apoptosis Propensity in The Limbic System After Myocardial Infarction in a Rat Model. *Br J Nutr* 2009; 102 (10): 1420-5.

# PERAN CAPSAICIN SEBAGAI KARDIOTERAPI DALAM MENGURANGI UKURAN INFARK MELALUI TERAPI HIPOTERMIA

Annisa Widi Rizkia<sup>1</sup>, Fikra Nurul Indra<sup>1</sup>, Irfan  
Hasbullah Putra<sup>1</sup>, Laila Isrona<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang

<sup>2</sup>Departemen Pendidikan Kedokteran, Fakultas  
Kedokteran, Universitas Andalas, Padang

### ABSTRAK

Berdasarkan data WHO diperkirakan satu dari tiga kematian di dunia disebabkan oleh penyakit kardiovaskular dan 80% disebabkan oleh penyakit iskemik jantung. Infark miokard merupakan kelainan kardiovaskuler yang disebabkan oleh disfungsi endotel arteri koronaria yang berujung pada obstruksi arteri tersebut. Sekitar 9-19% pasien dengan infark miokard meninggal 6 bulan pertama setelah didiagnosis. Salah satu terapi infark miokard yang masih diteliti adalah terapi hipotermia yang melibatkan penurunan penggunaan energi, mengurangi asidosis, dan menjaga homeostasis ion selama iskemia dan reperfusi. *Capsaicin* berpotensi dalam menginduksi penurunan suhu tubuh melalui aktivasi TRPV1. Karya tulis ini memiliki tujuan untuk mengetahui potensi *Capsaicin* dalam mengurangi ukuran infark miokard melalui mekanisme hipotermia. Metode yang digunakan dalam karya tulis ini adalah tinjauan pustaka deskriptif dan eksploratif. *Capsaicin* akan mengaktifasi jalur *skin-warming* melalui aktivasi TRPV1 yang berefek pada pemberian informasi palsu bahwa kulit telah terpapar ke suhu tinggi sehingga pusat pengaturan suhu akan memberikan sinyal bagi tubuh untuk memulai mekanisme pendinginan tubuh. Pemberian *capsaicin* untuk menginduksi hipotermia tidak menyebabkan gangguan yang bermakna pada parameter kardiovaskular. Oleh karena itu, *capsaicin* dapat menjadi terapi alternatif yang realistis, inovatif, dan efektif dalam upaya mengurangi ukuran infark.

**Kata Kunci:** capsaicin, infark miokard, TRPV1

### ABSTRACT

*According to WHO, one of three deaths in the world is caused by cardiovascular disease. 80% ischemic disease is followed by myocardial infarction. Approximately 9-19% of patients with myocardial infarction die within the first 6 months after diagnosis. One of the myocardial infarct therapies under investigation is hypothermia therapy that involves decreasing energy usage, reducing acidosis, and maintaining ionic homeostasis during ischemia and reperfusion. Capsaicin has the potential to decrease in body temperature through activation of TRPV1. This literature review aims to expose the potential of capsaicin as a hypothermia therapy agent in the treatment of myocardial infarction. The method is a literature review with descriptive and explorative descriptions. Capsaicin will activate skin-warming pathways through TRPV1 activation that has an effect on providing false information that the skin has been exposed to high temperatures so that the center of temperature setting will signal the body to initiate the body's cooling mechanism. Using of capsaicin to induce hypothermia does not cause significant interference with cardiovascular parameters. Therefore, capsaicin can be an alternative, innovative, and effective therapy in an effort to reduce the size of infarction.*

**Keywords:** capsaicin, miocardial infraction, TRPV1

## 1. PENDAHULUAN

Salah satu zat bioaktif yang banyak diteliti manfaatnya dalam beberapa dekade ini adalah *capsaicin*. *Capsaicin* merupakan senyawa alkaloid yang menyebabkan rasa pedas dan hanya ditemukan pada tanaman dari genus *Capsicum*.<sup>[1]</sup> *Capsaicin* disintesis oleh enzim (PCS) *Putative Capsaicin Synthase* dengan rumus molekul  $C_{18}H_{27}NO_3$ .<sup>[2]</sup> Istilah *capsaicin* ini pertama kali digunakan oleh Chauca, seorang dokter yang ikut dalam pelayaran kedua Columbus ke India Barat tahun 1494.<sup>[3]</sup>

Pada awalnya *capsaicin* digunakan sebagai tonik dan karminatif untuk mengatasi dyspepsia.<sup>[4]</sup> Selain itu *capsaicin* juga digunakan untuk mengatasi lumbago, neuralgia, dan penyakit rematik.<sup>[5]</sup> Dalam beberapa studi terakhir menunjukkan adanya potensi *capsaicin* sebagai analgesik topical.<sup>[6]</sup> Penggunaan *capsaicin* sebagai analgesik diharapkan dapat mengatasi masalah nyeri yang tidak responsif terhadap analgesik klasik seperti opiat, parasetamol, dan obat anti inflamasi non-steroid. *Capsaicin* mampu menurunkan kadar substansi P, dimana substansi P ini terlibat dalam patogenesis berbagai penyakit seperti artritis, asma, psoriasis, serta *inflammatory bowel disease*.<sup>[7-10]</sup>

Dalam beberapa waktu terakhir, telah banyak studi yang membuktikan manfaat *capsaicin* dalam bidang kardiovaskular.<sup>[11]</sup> *Capsaicin* memiliki potensi untuk mengurangi area yang telah mengalami infark di jantung.

Infark miokard, stroke, serta kelainan kardiovaskular lain yang berkaitan dengan iskemia atau cedera reperfusi masih menjadi penyakit kardiovaskular tersering yang dialami manusia. Berdasarkan data dari WHO diperkirakan satu dari tiga kematian di dunia disebabkan oleh penyakit kardiovaskular dan 80% disebabkan oleh penyakit iskemik jantung (infark miokard).<sup>[12]</sup> Sekitar 9-19% pasien dengan infark miokard meninggal 6 bulan pertama setelah didiagnosis.

Kerusakan sel jantung pada infark miokard akan berbanding lurus dengan semakin lama terjadinya iskemia. Iskemia yang lama akan menyebabkan semakin lamanya sel kekurangan oksigen

sehingga semakin banyak sel jantung yang mengalami nekrosis. Dengan melakukan reperfusi tidak serta-merta menghentikan perkembangan penyakit ini, kerusakan dapat bertambah luas akibat *overload* kalsium, serta stres oksidatif yang merupakan penyebab terjadinya cedera reperfusi.<sup>[13,14]</sup>

Salah satu terapi yang sedang diteliti untuk mengatasi masalah infark ini adalah terapi hipotermia. Penelitian yang dilakukan pada hewan coba menunjukkan terapi hipotermia ringan terbukti secara signifikan mengurangi ukuran infark.<sup>[15]</sup> Ada beberapa metode yang digunakan dalam terapi hipotermia ini diantaranya *cold blankets*, *ice baths*, serta pemasangan kateter intravena.<sup>[16]</sup> Kesulitan metode-metode ini terletak pada cara untuk menghambat mekanisme pertahanan tubuh dalam menghadapi situasi hipotermia. Ketika terjadi hipotermia maka tubuh akan merespon dengan meningkatkan termogenesis melalui mekanisme *shivering* dan *non-shivering*.<sup>[17]</sup> Akibatnya kondisi hipotermia tidak akan tercapai. Kesulitan lain dari mekanisme ini adalah dibutuhkan akses melalui sirkulasi pusat, keadaan yang steril, serta orang yang terlatih untuk melakukannya.<sup>[11]</sup> Maka dari itu, diperlukan suatu pendekatan farmakologis yang aman dan sederhana serta mudah digunakan.

*Capsaicin* telah terbukti memiliki potensi dalam menginduksi kondisi hipotermia. Penurunan suhu tubuh yang disebabkan oleh *capsaicin* diperkirakan melalui aktivasi reseptor *Transient Receptor Potential Vanilloid channel 1* (TRPV1) yang berperan dalam menciptakan keadaan hipotermia dalam tubuh.<sup>[18]</sup>

Kendati banyak penelitian yang membuktikan peran *capsaicin* dalam mengurangi ukuran infark melalui terapi hipotermia, namun penelitian tersebut masih dalam tahap eksperimental pada hewan coba. Masih terbatasnya penelitian yang dilakukan dalam tingkat klinis menyebabkan manfaat *capsaicin* dalam mengurangi infark masih belum bisa diterapkan pada manusia. Tinjauan pustaka ini mencoba mendalami efek serta mekanisme dari *capsaicin* dalam

mengurangi ukuran infark melalui terapi hipotermia.

## 2. PEMBAHASAN

### 2.1 Infark Miokard

Infark miokard merupakan kelainan kardiovaskuler yang disebabkan oleh disfungsi endotel baik oleh zat toxin seperti rokok ataupun akibat aterosklerosis.<sup>[19,20]</sup> Sel endotel yang rusak kemudian akan teraktivasi dan akan menarik leukosit (terutama monosit) untuk berikatan. Sel monosit akan bermigrasi hingga ke lapisan subendotel yang kemudian berubah menjadi makrofag. Tingginya konsentrasi kolesterol *Low Density Lipoprotein* (LDL) akan dioksidasi oleh *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan memicu proses fagositosis oleh makrofag membentuk sel busa (*foam cell*), penyebab terjadinya aterosklerosis.<sup>[21,22]</sup>

Aterosklerosis yang berat dapat menutupi  $\geq 75\%$  lumen arteri jantung. Hal ini tidak akan mempengaruhi suplai oksigen otot jantung saat istirahat. Namun, ketika beban kerja tubuh meningkat, terjadi peningkatan kebutuhan oksigen pada otot jantung sehingga aliran darah ke otot jantung meningkat. Peningkatan tekanan dan gaya mekanik akibat aliran darah yang meningkat ini dapat menyebabkan ruptur pada plak. Plak tersebut mengandung zat-zat trombogenik yang memicu adesi dari trombosit secara besar-besaran sehingga terjadi penghambatan total dari arteri koronaria.<sup>[23]</sup>

Obstruksi yang terjadi pada arteri koronaria dapat menyebabkan terjadinya iskemia pada otot jantung. Iskemia menyebabkan penurunan kontraktilitas otot jantung.<sup>[24]</sup> Nekrosis mulai berkembang dari subendotel sekitar 15-20 menit setelah terjadi hambatan total arteri koronaria. Pada awal obstruksi, nekrosis masih dapat pulih seperti semula jika aliran darah pulih kembali. Namun setelah 12 jam mengalami iskemia, kerusakan yang terjadi akan bersifat permanen. Setelah kurang lebih 18 jam, netrofil datang ke daerah infark. Jaringan granulasi muncul di daerah tepi infark setelah 3-4 hari.<sup>[25,26]</sup> Kemudian jaringan infark akan menjadi lunak dan rawan pecah.<sup>[27]</sup> Hal ini merupakan 10% kasus yang menyebabkan kematian akibat infark miokard. Perluasan infark akan meningkatkan resiko berkembangnya

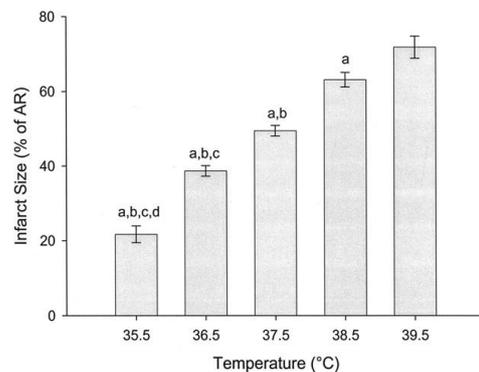
gagal jantung kongestif, aritmia ventrikel, dan bebasnya ruptur dinding jantung.<sup>[28]</sup>

Oleh karena itu perlu segera dilakukan tindakan reperfusi untuk mengembalikan aliran darah menuju otot jantung.

### 2.2 Terapi Hipotermia dalam Tatalaksana Infark

Salah satu metode yang sedang diteliti dalam upaya terapi infark miokard adalah terapi hipotermia. Dari berbagai eksperimen didapatkan hasil bahwa pemberian terapi hipotermia sebelum dilakukan reperfusi menunjukkan pengurangan ukuran infark.<sup>[29-32]</sup> Namun terapi hipotermia yang dilakukan setelah reperfusi tidak menunjukkan pengurangan ukuran infark, efeknya hanya terbatas pada tidak adanya *reflow*.<sup>[33]</sup> Strategi yang cepat dan aman dalam memulai dan mempertahankan terapi hipotermia sebagai kardioterapi penting dalam meningkatkan prognosis infark miokard.<sup>[34]</sup>

Data penelitian menunjukkan korelasi yang kuat antara penurunan suhu inti tubuh dengan ukuran infark dimana setiap penurunan suhu  $1^{\circ}\text{C}$  menyebabkan pengurangan ukuran infark sebesar 10-20% pada babi dan domba.<sup>[29,35]</sup>



Catatan: AR, *area of risk*.

**Gambar 1.** Ukuran infark dalam persentase area yang berisiko (AR) dalam setiap kelompok suhu pada fase akut. Ukuran infark ditentukan oleh perwarnaan Evans *blue* dan planimetri.<sup>[35]</sup>

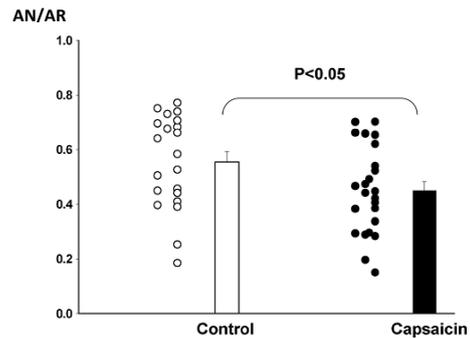
Walaupun dengan menurunkan suhu inti tubuh lebih rendah akan menyebabkan pengurangan ukuran infark yang lebih besar, akan tetapi penurunan suhu di bawah  $30^{\circ}\text{C}$  memicu berbagai masalah seperti fibrilasi atrium dan

fibrilasi ventrikel spontan. Hipotermia ringan (32-34°C) secara umum merupakan target terapi hipotermia yang dapat diterima karena hipotermia ringan, meskipun menyebabkan penurunan denyut jantung namun tidak diikuti dengan deviasi dari *stroke volume* dan *mean artery pressure*, sehingga dapat ditoleransi dengan baik pada hewan coba dan manusia.<sup>[34,36]</sup>

Mekanisme dimana suhu berpengaruh terhadap ukuran infark belum diketahui secara pasti. Namun kemungkinan melibatkan deplesi ATP < 10% kadar normal, atau kerusakan membran mitokondria disertai perubahan homeostasis ion. Umumnya enzim dalam membran sel mamalia bersifat sensitif terhadap suhu, sehingga penurunan sedikit suhu dapat mengganggu kerja enzim yang berdampak terhadap pengurangan ukuran infark melalui penurunan penggunaan energi akibat perlambatan deplesi *Adenosine Triphosphate* (ATP). Dalam berbagai studi eksperimental, dilaporkan penurunan 3°C suhu menyebabkan penurunan kecepatan deplesi ATP dan produksi laktat pada jantung anjing yang diinduksi iskemia. Didapatkan pula bukti bahwa penurunan suhu menyebabkan penurunan fluiditas sehingga terjadinya penurunan permeabilitas membran. Mekanisme ini berperan dalam efek protektif hipotermia terhadap kadar kalsium yang berlebihan dan selama proses reoksigenasi setelah terjadinya hipoksia pada mencit. Oleh karena itu, mekanisme penurunan suhu yang menyebabkan pengurangan ukuran infark ini melibatkan penurunan penggunaan energi, mengurangi asidosis, dan menjaga homeostasis ion selama iskemia dan reperfusi.<sup>[29]</sup>

### 2.3 Peran *Capsaicin* dalam Induksi Hipotermia

Penggunaan *capcaisin* telah terbukti bermanfaat dalam mengurangi ukuran infark miokard. Penggunaan krim *capsaicin* pada kulit dari mencit 15 menit setelah dilakukan induksi iskemia selama 30 menit menghasilkan pengurangan ukuran infark yang signifikan, diukur 2 jam setelah dilakukan reperfusi.<sup>[37]</sup>

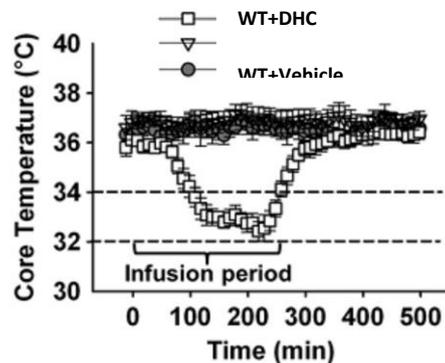


Catatan: AN/AR = Area yang mengalami nekrosis/area yang berisiko.

**Gambar 2.** Hasil pemberian *capsaicin* 0.5ml/100g berat badan secara topikal terhadap ukuran infark.<sup>[11]</sup>

Sesuai hasil pada gambar 2, pemberian *capsaicin* dapat menurunkan ukuran infark hingga 19,6% dibanding dengan grup kontrol.<sup>[11]</sup>

Berbagai penelitian telah dilakukan dalam upaya mengetahui mekanisme *capsaicin* dalam mengurangi ukuran infark, didapatkan hasil bahwa *capsaicin* berperan dalam menginduksi penurunan suhu tubuh melalui aktivasi TRPV1.



Catatan: WT, *Wild-type*; TRPV1 KO = tikus yang tidak memiliki reseptor TRPV1

**Gambar 3.** Hasil pemberian *Dihydrocapsaicin* (DHC) secara intravena terhadap penurunan suhu tubuh pada mencit.<sup>[39]</sup>

Dari gambar 3 terlihat bahwa pemberian *Dihydrocapsaicin* (DHC) dapat menurunkan suhu tubuh pada mencit *wild-type* menjadi 33°C ± 0,2°C. Sementara pada mencit yang tidak memiliki TRPV1 (TRPV1 KO) tidak terjadi penurunan suhu tubuh, meskipun sama-sama diberikan DHC secara intravena dosis yang sama.<sup>[39]</sup>

TRPV1 adalah reseptor panas dan *capsaicin* yang merupakan salah satu anggota keluarga besar TRP (*Transient Receptor Potential*), yang dapat diaktivasi oleh suhu diatas 42°C secara *in vitro*. TRPV1 terutama dihasilkan di saraf sensoris primer serta di beberapa tempat di sistem saraf pusat.<sup>[40-44]</sup>

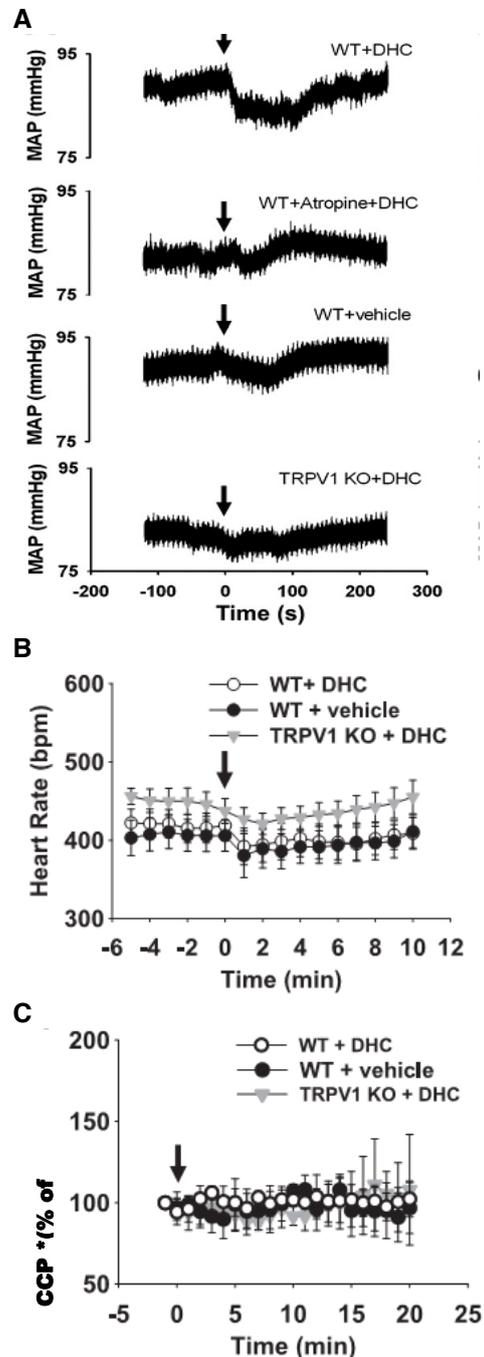
Mekanisme yang pasti dari aktivasi TRPV1 terhadap penurunan suhu masih belum jelas. Salah satu hipotesis yang dapat diterima yaitu aktivasi TRPV1 akan mengaktivasi jalur *skin-warming*. Berdasarkan hipotesis ini terapi yang mengaktivasi TRPV1 seperti *capsaicin* memberikan informasi yang palsu bahwa kulit telah terpapar ke suhu tinggi. Informasi palsu tersebut kemudian akan dihantarkan ke pusat pengaturan suhu di hipotalamus. Hipotalamus akan menganggap bahwa kulit telah terpapar suhu tinggi, walaupun sebenarnya tidak. Akibat dari asumsi panas yang berlebihan tersebut, pusat pengaturan suhu akan memberikan sinyal bagi tubuh untuk menghentikan mekanisme penghasil panas seperti menggigil dan aktifitas lemak coklat serta mengaktifkan mekanisme pelepasan panas seperti vasodilatasi pembuluh darah tepi, nafas terengah-engah dan juga mengeluarkan keringat.<sup>[40,45]</sup> Hal ini dibuktikan oleh Szolcsányi melalui studi eksperimental pada kucing, pemberian 3–10 mg/kg subkutan *capsaicin* menyebabkan penurunan suhu tubuh 1–3°C disertai terengah-engah dan berkeringat pada telapak kaki.<sup>[46]</sup>

Selain itu, aktivasi TRPV1 juga tidak menghasilkan rangsangan terhadap mekanisme kompensasi tubuh untuk menghasilkan panas.<sup>[47]</sup> Sehingga penurunan suhu yang di induksi oleh *capsaicin* melalui TRPV1 bisa lebih maksimal.

*Capsaicin* cukup ideal sebagai agen terapi hipotermia. Hal ini dibuktikan dengan pemberian DHC untuk menginduksi hipotermia pada hewan coba tidak menyebabkan perubahan yang signifikan pada parameter kardiovaskular.<sup>[39]</sup>

Dari gambar 4 dapat diketahui bahwa tekanan darah rata-rata, denyut jantung serta aliran darah ke otak pada kelompok yang dilakukan pemberian *capsaicin* tidak jauh berbeda dengan kelompok kontrol. Artinya pemberian

*capsaicin* untuk menginduksi hipotermia tidak menyebabkan gangguan yang bermakna pada parameter kardiovaskular.



Catatan: CCP, *cerebral cortical perfusion*; MAP, *mean arterial pressure*.

**Gambar 4.** Hasil pemberian *Dihydrocapsaicin* (DHC) secara intravena terhadap parameter kardiovaskular.<sup>[39]</sup>

### 3. SIMPULAN

Berdasarkan pembahasan di atas dapat diambil simpulan adanya peran *capsaicin* sebagai agen terapi hipotermia dalam mengurangi ukuran infark miokard.

*Capsaicin* menginduksi penurunan suhu inti tubuh melalui aktivasi TRPV1. Penurunan suhu inti tubuh ini akan mengurangi ukuran infark melalui berbagai mekanisme seperti penurunan penggunaan energi miosit, mengurangi asidosis, dan menjaga homeostasis ion selama iskemia dan reperfusi. Peran *capsaicin* dalam mengurangi ukuran infark tidak menyebabkan perubahan yang bermakna pada parameter kardiovaskular. Sehingga pemakaian *capsaicin* sebagai agen terapi hipotermia dalam mengurangi ukuran infark dapat dikatakan aman.

Penelitian mengenai terapi hipotermia dengan *capsaicin* untuk mengurangi ukuran infark miokard masih minim dan terbatas pada hewan coba sehingga diperlukan studi eksperimental lebih lanjut untuk pengembangan strategi ideal kardioterapi ini.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Borges RM. Why are chillies pungent? *J Biosci* 2001 Sep; 26(3):289-91.
2. Villupanoor A, Parthasarathy, Bhageerathy Chempakam dan T. John Zachariah, *Chemistry of Spices*, Biddles Ltd, King's Lynn, UK, 2008.
3. Bernstein JE. Capsaicin in the treatment of dermatologic disease. *Cutis*. 1987;39:352-353.
4. Zhang WY, A. Li Wan Po. The effectiveness of topically applied capsaicin: A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 1994;46:517-522.
5. Council of Pharmaceutical Society of Great Britain. *Martindale The Extra Pharmacopoeia* 23 rd edn, vol 1. Pharmaceutical Press, London, 1952; 324.
6. Li Wan Po A. *Non prescription drugs*, 2nd edn. Blackwell, Oxford, 1990.
7. Virus RM, Gebhart GF. Pharmacologic actions of capsaicin: apparent involvement of substance P and serotonin. *Life Sci*. 1979; 25:1273-1284.
8. Vaught JL. Substance P antagonists and analgesia: a review of the hypothesis. *Life Sci*. 1988; 43:141-143.
9. Payan P. Neuropeptides and inflammation. *The role of substance P* *Ann Rev Med*. 1989; 40:341-352.
10. Nicoll RA, Schenker C, Leeman SE. Substance P as a transmitter candidate. *Ann Rev Neurosci*. 1980; 3:227-268.
11. Joan D, Boris ZS, Sharon LH, Gregory K, Robert AK. Capsaicin-Induced Cardio-protection. Is Hypothermia or the Salvage Kinase Pathway Involved? *Cardiovasc Drugs Ther* 10.1007/s10557-014-6527-8
12. WHO. Global Status Report on noncommunicable diseases, 2015. 2015. <http://www.who.int/en/> (last accessed 26 February 2017)
13. Sai C, Shuzhuang L. The Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger in cardiac ischemia/reperfusion injury. *Med Sci Monit*. 2012; 18(11): RA161-RA165.
14. Theodore K, Christopher P, Maik K, Ronald J. *Cell Biology of Ischemia/Reperfusion Injury*. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2012; 298: 229-317.
15. Hale SL, Kloner RA. Mild hypothermia as a cardioprotective approach for acute myocardial infarction: laboratory to clinical approach. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2011;16:131-9.
16. Lyden PD, Allgren RL, Ng K, Akins P, Meyer B, Al-Sanani F, Lutsep H, Dobak J, Matsubara BS, Zivin J. Intravascular cooling in the treatment of stroke (ICTuS): early clinical experience. *J Stroke. Cerebro-vasc Dis*. 2005;14: 107-114.
17. Nakamura K, Morrison SF. Central efferent pathways for cold-defensive and febrile shivering. *J Physiol*. 2011;589: 3641-3658.
18. Fosgerau K, Weber U. J, Gotfredsen JW, Jayatissa M, Buus C, Kristensen NB, Vestergaard M, Teschendorf P, Schneider A, Hansen P, Raunso J, Kober L, Torp-Pedersen C, Videbaek C. Drug-induced mild therapeutic hypothermia obtained by administration of a transient receptor potential vanilloid type 1 agonist. *BMC Cardiovasc Disord* 10: 51, 2010.
19. Amit K, Christopher PC. *Acute Coronary Syndromes: Diagnosis and Management, Part I*. *Mayo Clin Proc*.

- 2009 Oct; 84(10): 917–938.
20. Atul AK, Paul N, Geoffrey L. The prevention and regression of atherosclerotic plaques: emerging treatments. *Vasc Health Risk Manag*. 2012; 8: 549–561.
  21. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins Basic Pathology 9<sup>th</sup> Edition*. Philadelphia, United States: Elsevier, W.B. Saunders Company; 2012
  22. Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine 18<sup>th</sup> Edition*. The McGraw-Hill Companies, Inc; 2012.
  23. Jonansson L, Holm J, Skalli O, et al. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis*. 1986 Mar-Apr; 6(2):131-8.
  24. Braunwald E, Rutherford JD. Reversible ischemic left ventricular dysfunction: Evidence for the "hibernating myocardium." *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1467 – 1470.
  25. Van de Werf F. The history of coronary reperfusion. *Eur Heart J* 2014; 35: 2510 – 2515.
  26. M Pasotti, F Prati, and E Arbustini. The Pathology of Myocardial Infarction in The Pre- and Post-Interventional Era. *Heart*. 2006 Nov; 92(11): 1552–1556.
  27. Frangogiannis NG. Chemokines in the ischemic myocardium: from inflammation to fibrosis. *Inflamm Res*. 2004;53(11):585–95.
  28. Nedelcu C, Ulmeanu V, Tuta L, et al. Infarction with Multiple Mechanical Complications. *ARS Medica Tomitana* - 2016; 1(22): 25 – 29.
  29. Duncker DJ, Klassen CL, Ishibashi Y, Herrlinger SH, Pavek TJ, Bache RJ. Effect of temperature on myocardial infarction in swine. *Am J Physiol* 1996;270(4 Pt 2):H1189-99.
  30. Hale SL, Kloner RA. Ischemic preconditioning and myocardial hypothermia in rabbits with prolonged coronary artery occlusion. *Am J Physiol* 1999;276(6 Pt 2):H2029-34.
  31. Tissier R, Couvreur N, Ghaleh B, Bruneval P, Lidouren F, Morin D, et al. Rapid cooling preserves the ischaemic myocardium against mitochondrial damage and left ventricular dysfunction. *Cardiovasc Res* 2009;83:345-53.
  32. Herring MJ, Hale SL, Dai W, Oskui PM, Kloner RA. Hypothermia in the setting of experimental acute myocardial infarction: a comprehensive review. *Ther Hypothermia Temp Manag* 2014;4:159-67.
  33. Hale SL, Dae MW, Kloner RA. Hypothermia during reperfusion limits 'no-reflow' injury in a rabbit model of acute myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2003;59:715-22.
  34. Kang IS, Fumiaki I, Pyun WB. Therapeutic hypothermia for cardioprotection in acute myocardial infarction. *Yonsei Medical Journal*. 2016; 57(2):291-297.
  35. Hamamoto H, Sakamoto H, Leshnower BG, Parish LM, Kanemoto S, Hinmon R, et al. Very mild hypothermia during ischemia and reperfusion improves postinfarction ventricular remodeling. *Ann Thorac Surg* 2009;87:172-7.
  36. Tissier R, Chenoune M, Ghaleh B, Cohen MV, Downey JM, Berdeaux A. The small chill: mild hypothermia for cardioprotection? *Cardiovasc Res* 2010;88:406-14.
  37. Gross GJ, Hsu A, Gross ER, Falck JR, Nithipatikom K. Factors mediating remote preconditioning of trauma in the rat heart: central role of the cytochrome P450 epoxygenase pathway in mediating infarct size reduction. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2013;18:38–45.
  38. Swanson DM, Dubin AE, Shah C, et al. Identification and biological evaluation of 4-(3-trifluoromethylpyridin-2-yl)amide, a high affinity TRPV1 (VR1) vanilloid receptor antagonist. *J Med Chem*. 2005;48: 1857–72.
  39. Zhijuan C, Adithya B, Sean PM. Pharmacologically induced hypothermia via TRPV1 channel agonism provides neuroprotection following ischemic stroke when initiated 90 min after reperfusion. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2014; 306: R149–R156.

40. Romanovsky AA, Almeida MC, Garami A, Steiner AA, Norman MH, Morrison SF, Nakamura K, Burmeister JJ, Nucci TB. The transient receptor potential vanilloid-1 channel in thermoregulation: a thermosensor it is not. *Pharmacol Rev* 2009; 61:22 8-61; PMID:19749171 ; <http://dx.doi.org/10.1124/pr.109.001263>.
41. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997; 389:816-24; PMID:934981 3; <http://dx.doi.org/10.1038/39807>.
42. Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, Rosen TA, Gilbert H, Skinner K, Raumann BE, Basbaum AI, Julius D. The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain producing stimuli. *Neuron* 1998; 21:53 1-43; PMID :9768840; [http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80564-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80564-4).
43. Cavanaugh DJ, Chesler AT, Jackson AC, Sigal YM, Yamanaka H, Grant R, O'Donnell D, Nicoll RA, Shah NM , Julius D , et al. Trpv1 reporter mice reveal highly restricted brain distribution and functional expression in arteriolar smooth muscle cells. *J Neurosci* 2011; 31:50 67-77; PMID:21451044;<http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6451-10.2011>.
44. Martins D, Tavares I, Morgado C. "Hotheaded:" the role of TRPV1 in brain functions. *Neuropharmacology* 2014; 85:151- 7; PMID:248871 71; <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.05.034>.
45. Hori T. Capsaicin and central control of thermoregulation. *Pharmacol Ther* 1984; 26:389- 416; PMID:6085515; [http://dx.doi.org/10.1016/0163-7258\(84\)90041-X](http://dx.doi.org/10.1016/0163-7258(84)90041-X).
46. Szolcsányi J. Mechanism of sensory and neuroregulatory functions on the basis of actions of capsaicin and its congeners (in Hungarian) CSc thesis Pécs, University of Pécs Pekár Library of Medicine and Life Sciences 1975; 1-277.
47. Viktor VF, Sean PM. Induction of therapeutic hypothermia by pharmacological modulation of temperature-sensitive TRP channels: theoretical framework and practical considerations. *Temperature*. 2015; 2:2, 244—257.

# PIGENIN DALAM RUMPUT GRINTING (*Cynodon dactylon*) TERSALUT CHITOSAN SEBAGAI TERAPI MUTAKHIR INFEKSI *DENGUE VIRUS* (DENV) MELALUI INHIBISI TNF- $\alpha$ , IL-6, DAN TGF- $\beta$ 1

Dyah Puspa Ardani<sup>1</sup>, Arlinda Silva Prameswari<sup>1</sup>,  
Farizah Idzni Haibati Suswoyo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran,  
Universitas Muhammadiyah Malang, Malang

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Infeksi *Dengue Virus* merupakan masalah kesehatan endemis di Indonesia dan dapat berkembang dari *self-limiting Dengue Fever* (DF) hingga *Dengue Hemorrhagic Fever*. *Dengue Virus* menginduksi diproduksi sitokin proinflamasi yang menyebabkan peningkatan permeabilitas sel endotel dan mengakibatkan kebocoran plasma. Rumput Grinting (*Cynodon dactylon*) merupakan tumbuhan yang pertumbuhannya cepat dan tumbuh liar di Indonesia.

**Tujuan:** untuk mengetahui dan menganalisis potensi dari Chitosan-encapsulated Apigenin (CS-API) rumput grinting (*Cynodon dactylon*) sebagai terapi mutakhir infeksi virus dengue (DENV) melalui inhibisi TNF- $\alpha$ , IL-6, dan TGF- $\beta$ 1.

**Metode:** Artikel berikut dibuat dengan metode *literature review*, melibatkan 27 publikasi jurnal nasional maupun internasional dalam kurun waktu 5 tahun.

**Hasil:** Rumput Grinting mengandung zat fitokimia yaitu flavonoid jenis apigenin yang mampu menurunkan ekspresi sitokin pro-inflamasi (TNF- $\alpha$ , IL-1b, IL-6, IL-8), TGF- $\beta$ 1 secara signifikan. Data percobaan klinis juga membuktikan bahwa apigenin memiliki kadar toksisitas yang rendah pada jaringan normal dan mampu bertindak sebagai antivirus dan anti-agregasi platelet. Enkapsulasi dengan chitosan akan membantu meningkatkan kadar apigenin dalam darah sehingga mampu menjangkau daerah inflamasi yang luas serta mengatasi rasa pahit pada administrasi oral.

**Pembahasan:** Upaya untuk mengatasi inflamasi akibat tingginya sitokin pro-inflamasi dari infeksi virus salah satunya yaitu dengan mengonsumsi NSAID (*Non Steroid Anti Inflammatory Drug*) dan menaikkan jumlah platelet, tetapi pasien dengan infeksi DENV tidak dianjurkan untuk mengonsumsi NSAID karena dapat memicu terjadinya perdarahan hebat dan kenaikan jumlah trombosit tidak menyelesaikan masalah secara tuntas apabila kebocoran plasma akibat inflamasi yang tidak diatasi.

**Simpulan:** Penggunaan apigenin terbungkus chitosan dengan target inhibisi TNF- $\alpha$ , IL-6, dan TGF- $\beta$ 1 menjadi kandidat potensial untuk terapi infeksi virus dengue (DENV).

**Kata Kunci:** apigenin, chitosan, dengue virus, inflamasi

### ABSTRACT

**Introduction:** *Dengue Virus Infection* is an endemic medical problem in Indonesia and it can grow from a *self-limiting Dengue Fever* to *Dengue Hemorrhagic Fever*. *Dengue virus* induce the production of *pro-inflammatory cytokine* which increase the permeability of

endothelial cells and plasma leakage. *Cynodon dactylon* grow fast and wild in every region of Indonesia.

**Purpose:** to analyse the potential of chitosan-encapsulated Apigenin (CS-API) *Cynodon dactylon* as a leading therapy for Dengue Virus (DENV) infection through the inhibition of TNF- $\alpha$ , IL-6, and TGF- $\beta$ 1.

**Method:** This article was made with literature review method and involving 27 national and international journal publication in the past five years.

**Results:** *Cynodon dactylon* consist of some phytochemical compound such as apigenin which can significantly reduce the expression of pro-inflammatory cytokine. Clinical experimental data also prove that apigenin have low cytotoxicity level in normal tissue and it can be used as an antiviral and anti-aggregation of platelets. Encapsulation with chitosan can help increasing the circulatory level of apigenin for better range of anti-inflammation inside the body and overcome the bitter taste of oral route.

**Discussion:** One of the way to treat inflammation and viral infection is to consume Non Steroid Anti-Inflammatory Drugs (NSAID) and increase the number of platelets, but it is not recommended for patients to consume NSAID for it can lead to a great bleeding and platelet transfusion will not solve the problem of low platelet count if the plasma leakage from cells inflammation keep happening.

**Conclusion:** The use of chitosan encapsulated apigenin which targeted the inhibition of TNF- $\alpha$ , IL-6, and TGF- $\beta$ 1, is a potential candidate for a leading therapy of DENV infection.

**Keyword:** apigenin, chitosan, dengue virus, inflammation

## 1. PENDAHULUAN

Infeksi DENV (*Dengue Virus*) dapat menimbulkan manifestasi klinis yang berat berupa Demam Berdarah *Dengue* (DBD). Penyakit ini menyebabkan Kejadian Luar Biasa (KLB) di beberapa daerah dan terjadi hampir setiap tahun pada musim penghujan.<sup>1</sup> Menurut data dari Direktorat Pengendalian Penyakit Tertular Vektor dan Zoonosis Kementerian Kesehatan, hingga akhir Januari 2016, KLB penyakit DBD dilaporkan ada di 7 Provinsi di Indonesia dengan penderita sebanyak 492 orang dan 25 orang diantaranya meninggal dunia.

Virus dengue (DENV) merupakan virus dengan empat macam serotipe (DENV 1 - 4) yang ditularkan ke manusia melalui gigitan nyamuk *Aedes*<sup>2</sup> Kasus infeksi DENV (*Dengue Virus*) dapat berkembang dari jenis *self-limiting Dengue Fever* (DF), *Dengue Hemorrhagic Fever* (DHF), bahkan *Dengue Shock Syndrome* (DSS).<sup>3</sup>

DHF dikarakteristikan dengan kebocoran plasma yang terjadi secara tiba-tiba dan dalam jumlah besar yang biasanya terjadi dalam 48 jam serta berujung pada DSS. Waktu yang pendek

dalam terjadinya kebocoran plasma dan tidak adanya kerusakan struktur secara mayor menunjukkan keterlibatan *mediator soluble* dalam patogenesis infeksi DENV.<sup>4</sup>

Halsey, 2016 melakukan kultur terhadap darah pasien *febrile* yang mengalami infeksi DENV dan menganalisa marker imunnya menggunakan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Hasil penelitian menunjukkan angka tertinggi pada kadar TGF (*Transforming growth factor*)- $\beta$ 1, disusul dengan sitokin pro-inflamasi IL (*Interleukin*)-10, dan IL-8.<sup>5</sup> TGF- $\beta$ 1 selanjutnya akan menginduksi ekspresi IL-6 melalui ekspresi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> intraseluler dan menstimulasi influks kalsium dalam sel.<sup>2</sup>

Interleukin-6 (IL-6/CXCL-6) merupakan salah satu sitokin pro-inflamasi yang dapat menyebabkan permeabilitas pembuluh darah meningkat baik secara langsung maupun melalui perekrutan sel imun.<sup>6</sup> Upaya untuk mengatasi inflamasi akibat tingginya sitokin pro-inflamasi infeksi DENV salah satunya yaitu dengan mengonsumsi NSAID (*Non Steroid Anti Inflammatory Drug*). Namun, pasien dengan infeksi DENV tidak dianjurkan untuk

mengonsumsi NSAID karena memicu terjadinya perdarahan hebat.<sup>7</sup>

Rumput Grinting merupakan tumbuhan pada ordo *Poales* dan family *Poaceae* dengan nama spesies *Cynodon dactylon* (L.) Pers. Tumbuhan ini banyak terdapat di daerah tropis-subtropis dan sangat cepat pertumbuhannya.<sup>8</sup> Rumput grinting (*Cynodon dactylon*) mengandung apigenin (*flavone* natural dalam tumbuhan) yang mampu menurunkan ekspresi sitokin pro-inflamasi (TNF (*Tumor Necrosis Factor*)- $\alpha$ , IL-1b, IL-6, IL-8) secara signifikan.<sup>9,10</sup> Apigenin juga memiliki sifat anti-agregasi sehingga mampu meningkatkan sirkulasi trombosit.<sup>11,12</sup> Studi mengenai sitotoksitas menyatakan bahwa ekstrak *Cynodon dactylon* juga dapat digunakan sebagai antiviral tanpa banyak memengaruhi viabilitas sel.<sup>13,14</sup>

Sebuah penelitian yang dilakukan Fonseca-Silva *et al.*, 2016<sup>15</sup> secara in-vivo mengungkapkan bahwa apigenin menunjukkan persentase yang tinggi pada daerah luminal dan hanya sedikit yang ditransfer menuju sirkulasi darah. Salah satu penyebabnya yakni apigenin mengalami *first pass metabolisme* (metabolisme obat menjadi bentuk yang tidak aktif oleh hepar).

Upaya untuk mengatasi masalah diatas di atas yaitu dengan melakukan kapsulasi pada apigenin. Chitosan dipilih karena memiliki kemampuan yang baik sebagai anti-inflamasi dan tidak memiliki inkompatibilitas dengan apigenin. Enkapsulasi dengan chitosan juga mampu meningkatkan bioavailabilitas dari sediaan oral dan bertahan lebih lama dalam tubuh.<sup>16,17</sup>

Oleh karena itu, tinjauan pustaka ini dibuat untuk mengetahui dan menganalisis potensi apigenin dari rumput grinting (*Cynodon dactylon*) yang dikapsulasi menggunakan chitosan sebagai terapi mutakhir infeksi virus dengue (DENV) melalui inhibisi TNF- $\alpha$ , IL-6, dan TGF- $\beta$ 1.

## 2. PEMBAHASAN

### 2.1 DENV (*Dengue Virus*) Memicu Peningkatan Kadar Sitokin Pro-Inflamasi dan Kebocoran Plasma

Masa inkubasi yang dibutuhkan telur nyamuk *Aedes* tumbuh hingga dewasa adalah 8-10 hari. Setelah masuk dalam tubuh manusia, DENV

berkembang biak dan mengalami replikasi dalam sel target (makrofag, monosit, sel mast, sel dendritik, sel B dan sel endotel) yang diikuti dengan fase viremia selama 5-7 hari. Fase viremia ditandai dengan demam dan berlanjut menjadi kebocoran plasma dan berujung pada DBD/ DSS.<sup>2,13</sup>

Halsey, 2016<sup>5</sup> melakukan kultur terhadap darah pasien *febrile* yang mengalami infeksi DENV dan menganalisa marker imunnya menggunakan ELISA. Hasil penelitian menunjukkan angka tertinggi pada kadar TGF- $\beta$ 1, disusul dengan IL-10, dan IL-8.<sup>5</sup>

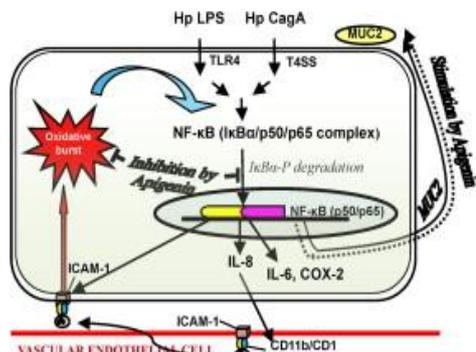
TGF- $\beta$ 1 terlibat dalam induksi ekspresi IL-6 melalui ekspresi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> intraseluler dan menstimulasi influks kalsium dalam sel.<sup>2</sup>

Infeksi DENV juga menginduksi sekresi sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ , PAF (*Platelet Activating Factor*), IL-1, IL-8 dan histamin yang mampu meningkatkan permeabilitas sel endotel. Selain itu, pada keadaan infeksi DENV, VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) juga mengalami peningkatan dan memicu terjadinya kebocoran plasma.<sup>17,18</sup> Terjadinya kebocoran plasma ditandai dengan peningkatan hematokrit, hipalbuminemia, dan adanya cairan dalam rongga serosa. Kebocoran plasma terjadi pada fase kritis, umumnya hari ketiga sampai kelima dan dipengaruhi oleh faktor usia, jenis kelamin, dan Indeks Massa Tubuh (IMT).<sup>6,19</sup> Selain kebocoran plasma, infeksi DENV juga menyebabkan terjadinya destruksi platelet dan mengakibatkan trombositopenia.<sup>10,11</sup>

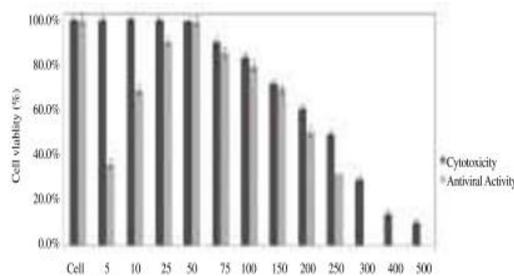
### 2.2 Potensi Apigenin dalam Ekstrak *Cynodon dactylon* sebagai Antiviral dan Antiinflamasi

*Cynodon dactylon* merupakan tumbuhan dalam family *poaceae* dan seringkali disebut rumput Grinting atau rumput Grinting. Beberapa kandungan pada tanaman *Cynodon dactylon* yaitu *glycosides*, *polysaccharides*, flavonoid, *terpenes*, *alkaloids*, *phenolics*, asam amino, dan *phytosterols*. Salah satu kandungan dari *Cynodon dactylon* yaitu flavonoid memiliki efek samping berupa anti-inflamasi, anti-viral, anti-kanker, dan anti-diabetik. Bagian dari flavonoid yang menunjukkan aktivitas tertinggi sebagai anti-viral yaitu *apigenin*.<sup>13</sup>

Menurut penelitian oleh Annapurna 2015<sup>13</sup> ekstrak *Cynodon dactylon* dengan pelarut etanol memiliki kadar flavonoid, alkaloid, dan saponin yang tinggi serta ekstrak etanol *Cynodon dactylon* diketahui mengandung flavonoid yang telah terbukti mampu menurunkan ekspresi sitokin pro-inflamasi/chemokine, termasuk TNF- $\alpha$ , IL-1b, IL-6, IL-8, TGF- $\beta$ 1 dan monocyte-chemoattractant protein-1.<sup>8, 13</sup>



**Gambar 1.** Proses anti-inflamasi apigenin pada sel MKN45 yang terinfeksi *Helicobacter pilory*.<sup>22</sup>



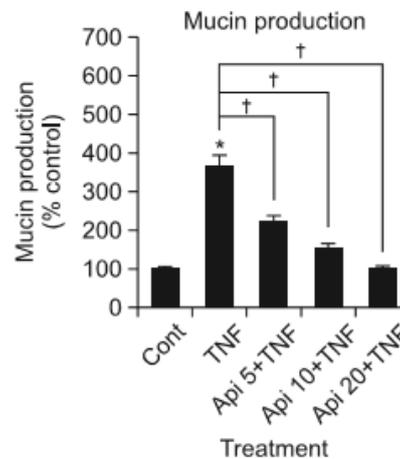
**Gambar 2.** Sitotoksitas dan efek anti-CHIKV (*Chikungunya virus*) dari fraksi etanol aktif *Cynodon dactylon*.<sup>13</sup>

Apigenin merupakan salah satu bahan aktif yang paling banyak memberi efek anti-inflamasi, anti-viral dan anti-agregasi, dalam terapi infeksi virus. Hal tersebut juga didukung dengan tingkat sitotoksitasnya yang lebih rendah daripada obat anti-viral sintesis.<sup>13</sup>

Penelitian dilakukan oleh Murali pada tahun 2015<sup>12</sup> tentang kemampuan antiviral dari apigenin dengan parameter penurunan kadar CPE (*cytopathic effect*). Sel Vero yang telah diinfeksi oleh virus *Chikungunya* diberi ekstrak 95% etanol *Cynodon dactylon* dengan konsentrasi non-toksik (5-200 mikrogram/mL) selama 72 jam (Gambar 2). Hasil penelitian menunjukkan bahwa

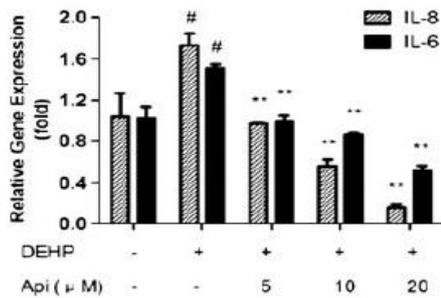
sel kontrol yang tidak diberi pengobatan menunjukkan tingkat CPE paling tinggi, konsentrasi dari 10,25 dan 50 mikrogram/mL mampu menunjukkan aktivitas antivirus sebesar 68%, 88%, dan 98% sedangkan pada konsentrasi 5 mikrogram/mL menunjukkan aktivitas inhibisi minimum (36%).<sup>12</sup>

Kemampuan menghambat dari apigenin terhadap TNF- $\alpha$  diteliti oleh Seo *et al.* 2014<sup>14</sup> dengan mengaitkannya terhadap produksi mucin sel epitel pernapasan yang diinduksi oleh TNF- $\alpha$ . Jumlah mucin pada kultur sel yang diberi apigenin yaitu 100  $\pm$  8%, 368  $\pm$  28%, 225  $\pm$  13%, 153  $\pm$  13% dan 98  $\pm$  8% untuk kontrol, TNF- $\alpha$  10 ng/mL saja, TNF- $\alpha$  ditambah apigenin 5 mM, TNF- $\alpha$  ditambah apigenin 10 mM dan TNF- $\alpha$  ditambah apigenin 20 mM. Viabilitas sel diukur dengan Sulforhodamine B (SRB) assay dan tidak didapatkan efek sitotoksik dari apigenin dalam dosis 5, 10, dan 20 mM.<sup>14</sup>



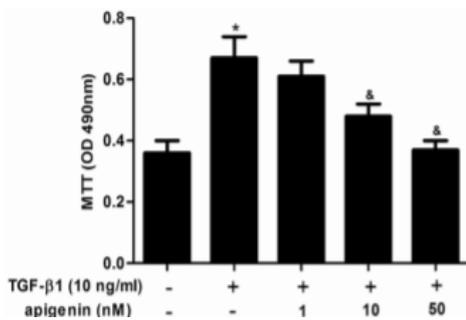
**Gambar 3.** Efek apigenin pada produksi TNF- $\alpha$ -induced mucin.<sup>14</sup>

Wang *et al.* 2012<sup>18</sup> meneliti pengaruh dari apigenin terhadap kadar IL-6 dan IL-8 pada DEHP (*Di-(2-ethylhexyl) phthalate*)-Stimulated Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVEC) menggunakan ELISA. Sel HUVEC yang telah distimulasi oleh DEHP diinkubasi dengan berbagai konsentrasi apigenin selama dua jam dan hasilnya menunjukkan bahwa ekspresi gen relatif IL-6 dan IL-8 dihambat secara *dose-dependent* dan menghambat secara maksimal pada dosis 20  $\mu$ M (Gambar 4).<sup>18</sup>



**Gambar 4.** Kadar IL-6 dan IL-8 pada DEHP-stimulated *human umbilical vein endothelial cells* (HUVE) yang diterapi apigenin.<sup>18</sup>

Yang *et al.* 2015<sup>19</sup> melakukan penelitian terhadap TGF-β1 dan proliferasi *airway smooth muscle cells* (ASMC) yang banyak terdapat pada remodeling saluran pernapasan di kasus asma menggunakan MTT (3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5 diphenyl tetrazoliumbromide) assay. TGF-β1 secara signifikan meningkatkan proliferasi ASMC dan semakin tinggi jumlah apigenin yang diberikan menyebabkan penurunan jumlah proliferasi sel.<sup>19</sup>



**Gambar 5.** Pengaruh Apigenin terhadap TGF beta 1 dan jumlah ASMC.<sup>19</sup>

Apigenin juga merupakan salah satu flavonoid yang terbukti memiliki kemampuan dalam mencegah terjadinya agregasi platelet.<sup>11</sup>

Hal tersebut didukung oleh penelitian Gadi 2012<sup>10</sup> pada perubahan agregasi platelet terhadap stimulasi *collagen* tipe III dan menunjukkan terhambatnya agregasi platelet terinduksi *collagen* ketika diberi apigenin.

### 2.3 Enkapsulasi Apigenin dengan Chitosan untuk Meningkatkan Efektifitas Sistemik

Suatu zat diklasifikasikan efektif secara oral apabila zat tersebut

menunjukkan tingkat absorpsi yang baik. Fang *et al* 2012 menguji tingkat absorpsi apigenin menggunakan SAR (*Structure-Activity Relationship*) tool dan menunjukkan absorpsi yang baik dalam intestinal manusia sebanyak 98,9%.

**Tabel 1.** Efikasi oral apigenin<sup>15</sup>

	Hasil	Probabilitas Absorpsi (%)
<b>BBB</b>	+	63,6
<b>HIA</b>	+	96,9
<b>Caco-2</b>	+	85,4

Catatan: BBB, *blood brain barrier*; HIA, *human intestinal absorption*; Caco-2, *human colorectal adenocarcinoma epithelial cells*

Namun penelitian lain oleh Fonseca-Silva, 2016<sup>15</sup> mengungkap bahwa apigenin menunjukkan presentase yang tinggi pada daerah luminal dan hanya sedikit yang ditransfer menuju sirkulasi darah. Hal ini disebabkan karena apigenin banyak mengalami *first pass metabolism*.

Masalah ini dapat diatasi dengan melakukan enkapsulasi pada apigenin dengan chitosan (CS) sebagai membrannya. Chitosan dipilih karena memiliki kemampuan yang baik sebagai anti-inflamasi dan tidak memiliki inkompatibilitas dengan apigenin. Enkapsulasi dengan chitosan juga mampu meningkatkan bioavailabilitas dari sediaan oral dan bertahan lebih lama dalam tubuh.<sup>16,17</sup>

### 3. SIMPULAN

Apigenin dalam *Cynodon dactylon* sebagai antivirus dan antiinflamasi berpotensi digunakan untuk terapi demam berdarah di masa mendatang. Enkapsulasi chitosan dilakukan agar apigenin yang beredar dalam plasma memiliki dosis dan waktu paruh yang efektif. Penelitian lebih lanjut mengenai cara administrasi dan dosis efektif perlu dilakukan untuk memberikan efek terapi yang lebih baik.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan RI, 2010. Demam Berdarah Dengue. *Buletin Jendela Epidemiologi*, 2, p.48.

2. Yung, C.F., 2015. Dengue Serotype-Specific Differences in Clinical Manifestation, Laboratory Parameters and Risk of Severe Disease in Adults, Singapore. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 92(5), pp. 999–1005.
3. De La Cruz Hernández, S.I. *et al.*, 2016. Primary dengue virus infections induce differential cytokine production in Mexican patients. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 111(3), pp.161–167.
4. Vervaeke, P. V., 2015. Endothelial dysfunction in dengue virus pathology. *Reviews in Medical Virology*, 25(1), 50–67.
5. Halsey ES. *et al.*, 2012. Correlation of serotype-specific dengue virus infection with clinical manifestations. *PLoS Negl Trop Dis* 6: e1638.
6. Risser, A. *et al.*, 2009. NSAID prescribing precautions. *American Family Physician*, 80(12), pp.1371–1378.
7. Imam, H. *et al.*, 2014. The incredible benefits of Nagarmotha ( *Cyperus rotundus* ). , 4(1), pp.23–27.
8. Serafini, M. *et al.*, 2010. Flavonoids as anti-inflammatory agents. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 69(3), pp.273–281.
9. Fukoshi-Tago, M. *et al.*, 2011. Anti-inflammatory activity of structurally related flavonoids, Apigenin, Luteolin and Fisetin. *International Immunopharmacology*, 11(9), pp.1150–1159.
10. Gadi, D. *et al.*, 2012. Flavonoids Purified from Parsley Inhibit Human Blood Platelet Aggregation and Adhesion to Collagen under Flow. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 9(1).
11. Chinnappan, S. *et al.*, 2016. Inhibition of Platelet Aggregation by the Leaf Extract of *Carica papaya* During Dengue Infection: An *In Vitro* Study. *Viral Immunology*, 29(3), pp.164–168.
12. Murali, K.S. *et al.*, 2015. Anti-chikungunya activity of luteolin and apigenin rich fraction from *Cynodon dactylon*. *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 8(5), pp.352–8.
13. Annapurna, H. V. *et al.*, 2013. Isolation and in silico evaluation of antidiabetic molecules of *Cynodon dactylon* (L.). *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 39, pp.87–97.
14. Seo, H. *et al.*, 2014. Apigenin Inhibits Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ -Induced Production and Gene Expression of Mucin through Regulating Nuclear Factor-Kappa B Signaling Pathway in Airway Epithelial Cells. , 22(6), pp.525–531.
15. Fonseca-Silva F. *et al.*, 2016. Oral Efficacy of Apigenin against Cutaneous Leishmaniasis: Involvement of Reactive Oxygen Species and Autophagy as a Mechanism of Action. Satoskar AR, ed. *PLoS Neglected Tropical Diseases*.
16. Villatoro, M. *et al.*, 2011. Antigenotoxicity, Cytotoxicity, and Apoptosis Induction by Apigenin, Bisabolol, and Protocatechuic Acid.
17. Saisho, Y., 2015. Metformin and Inflammation: Its Potential Beyond Glucose-lowering Effect. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders -Drug Targets*, 15, pp.196–205.
18. Wang, J. *et al.*, 2012. Apigenin Inhibits the Expression of IL-6, IL-8, and ICAM-1 in DEHP-Stimulated Human Umbilical Vein Endothelial Cells and *In Vivo*. , 35(4), pp.1466–1476.
19. Yang, G. *et al.*, 2015. Baicalin inhibits PDGF-induced proliferation and migration of airway smooth muscle cells. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8(11), pp.20532–205
- 20.

# INHIBISI NEURON MENGGUNAKAN METODE OPTOGENETIK MELALUI INJEKSI AAV-6-Hsyn-eNpHR3.0-eYFP DENGAN INDUKSI CAHAYA KUNING SEBAGAI SOLUSI NYERI KRONIS PASCA OPERASI

Ivana Beatrice Alberta<sup>1</sup>, Anna Listiana<sup>1</sup>, Frederica Jovianti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Indonesia  
Atma Jaya Jakarta

### ABSTRAK

Nyeri kronis merupakan masalah utama dalam bidang kedokteran. Hal ini dikarenakan nyeri kronis dipengaruhi oleh banyak faktor dan menyebabkan berbagai komplikasi. Nyeri kronis yang umum dijumpai adalah chronic post-surgical pain (CPSP). CPSP adalah nyeri kronis yang bersifat menetap walaupun etiologi utama penyakit terdahulu telah diatasi dengan prosedur operasi. CPSP berawal dari inflamasi bekas trauma yang terus berlanjut sehingga menyebabkan sensitisasi pada saraf perifer dan sentral. Pengobatan utama CPSP adalah opioid karena efektifitas opioid untuk mengatasi nyeri dan mula kerja yang cepat. Penggunaan opioid masih kontroversial, dikarenakan opioid rentan menimbulkan adiksi dan penyalahgunaan. Pengambilan artikel yang membahas mengenai topik terkait diambil dari kurun waktu 5 tahun terakhir dengan metode studi pustaka-telaah sistematis. Mencit dengan NpHR ketika disinari dengan cahaya kuning menunjukkan peningkatan von Frey threshold sebanyak 69% ( $P = 0,0043$ ,  $P < 0,01$ ) dan Hargreaves latency sebanyak 97% ( $P = 0,00019$ ,  $P < 0,001$ ). Pengujian von Frey threshold dan Hargreaves latency pada mencit yang diberikan intervensi chronic constriction injury (CCI) dan dengan penambahan cahaya kuning, menunjukkan peningkatan ambang batas yang signifikan yaitu sebesar 258% ( $P = 0,0020$ ;  $P < 0,01$ ) dan sebesar 132% ( $P = 0,012$ ;  $P < 0,05$ ) di mana nilai tersebut merupakan nilai withdrawal dan latency normal pada mencit sebelum intervensi CCI. Hal ini menunjukkan bahwa bahwa inhibisi optogenetik dapat mengembalikan keadaan alodinia mekanik dan termal menjadi normal yaitu sebelum terjadinya nyeri kronis. Berdasarkan telaah tersebut inhibisi neuron menggunakan metode optogenetik melalui injeksi AAV-6-Hsyn-eNpHR3.0-eYFP dengan induksi cahaya kuning merupakan solusi nyeri kronik pasca operasi.

**Kata Kunci:** chronic pain, optogenetics, post surgery neuropathy

### ABSTRACT

*Chronic pain is a major health problem because it is affected by many factors and caused various complications. The most common chronic pain is chronic post-surgical pain (CPSP). CPSP is a chronic persistent pain although the main etiology of the previous disease has been resolved with surgical procedures. CPSP begins with an ongoing inflammation that causes sensitization of peripheral and central nerves. The primary treatment of CPSP is opioids because of its effectiveness and rapid onset of action for relieving pain. The usage of opioid is still controversial, because opioids are prone to addiction and abuse. Articles with related topics are taken from the past 5 years and discussed with systematic study method. NpHR injected mice shows an increase in von*

Frey threshold by 69% ( $P = 0.0043$ ,  $P < 0.01$ ) and Hargreaves latency of 97% ( $P = 0.00019$ ,  $P < 0.001$ ) when it's illuminated by yellow light. Examination of von Frey threshold and Hargreaves latency after Chronic Constriction Injury (CCI) intervention and in the presence of yellow light, showed a significant increase of 258% ( $P = 0,0020$ ;  $P < 0,01$ ) and 132% ( $P = 0,012$ ;  $P < 0,05$ ), where the results is a normal withdrawal and latency in mice prior to the CCI intervention. This study conclude that optogenetic inhibition could reverse both mechanical and thermal allodynia to normal, which is like before the chronic pain happened. Based on these studies, inhibition of neurons using optogenetic methods through AAV-6-Hsyn-eNpHR3.0-eYFP injection in the presence of yellow light is a solution of post-operative chronic pain.

**Keywords:** chronic pain, optogenetics, post surgery neuropathy

## 1. PENDAHULUAN

Nyeri kronis merupakan salah satu masalah utama dalam bidang kedokteran. Hal ini dikarenakan nyeri kronis dipengaruhi oleh berbagai faktor yang kompleks, etiologi yang kurang jelas, dan respon terapi yang buruk, ditambah lagi adanya berbagai komplikasi seperti susah tidur, penurunan aktivitas, penurunan libido, depresi, ketergantungan akan orang lain, dan disabilitas.<sup>1,2</sup>

Berdasarkan data epidemiologi nyeri kronis dari penelitian Hecke (2013), terdapat 20% masyarakat Eropa yang mengalami nyeri kronis. Diperkirakan nyeri kronis telah merugikan negara sebesar €200 juta per tahun atau sekitar 23 triliun rupiah.<sup>3</sup> Penelitian lain yang dilakukan oleh Chou dkk. (2015) menyatakan bahwa 80% orang yang melakukan tindakan operasi mengalami nyeri akut, 75% diantaranya mengalami nyeri akut intensitas sedang dan berat serta lebih dari 50% mengalami nyeri kronis setelah operasi.<sup>4</sup> Di Indonesia sendiri, belum terdapat penelitian mengenai epidemiologi nyeri kronis.

Salah satu nyeri kronis yang umum dijumpai adalah *chronic post-surgical pain* (CPSP). Definisi CPSP adalah nyeri kronis yang terjadi setelah prosedur operasi. Nyeri ini menetap walaupun etiologi utama penyakit terdahulu telah diatasi dengan prosedur operasi.<sup>5</sup> Di Canada terdapat 72.000 kasus baru CPSP setiap tahunnya dan di Amerika terdapat 74.000-191.000 kasus CPSP setelah tindakan operasi orthopedi.

Pengobatan utama untuk CPSP adalah opioid karena opioid sangat efektif untuk mengatasi nyeri dan efek kerjanya

cepat. Oleh karena itu, banyak dokter yang menggunakan opioid sebagai terapi nyeri kronis. Penggunaan opioid sendiri sebenarnya masih kontroversial, hal ini dikarenakan opioid rentan menimbulkan adiksi dan penyalahgunaan. Berdasarkan data dari Amerika Serikat, terapi opioid meningkatkan risiko kecanduan, penyalahgunaan, dan kematian.<sup>6-9</sup> Berdasarkan hal tersebut, penulis meninjau metode optogenetik yang merupakan solusi CPSP. Keunggulan metode ini adalah tidak menyebabkan kecanduan serta prosedurnya mudah dan praktis karena pasien hanya cukup memberikan rangsang berupa cahaya kuning untuk menginhibisi rasa nyeri pada daerah yang telah diintervensi dengan metode optogenetik ini.

Optogenetik adalah metode atau teknik biologi yang menggunakan cahaya untuk mengontrol sel dalam jaringan dan dalam hal ini adalah sel saraf yang telah dimodifikasi untuk mengekspresikan kanal ion sensitif cahaya. Kanal ion sensitif cahaya tersebut salah satunya adalah NpHR (*halorhodopsin*). Untuk memasukkan NpHR ini ke dalam sel saraf maka dibutuhkan suatu vektor yang dapat menghantarkan NpHR. *Adeno-associated virus* (AAV) adalah virus yang berfungsi sebagai vektor yang dapat mengantarkan NpHR secara langsung menuju neuron dengan efikasi transduksi yang kuat dan kerusakan jaringan minimal. Oleh karena itu, dibuatlah AAV yang dikonstruksi untuk memuat NpHR dengan protokol standar molekular biologi menjadi AAV-6-Hsyn-eNpHR3.0-eYFP.

Mencit dengan NpHR ketika disinari dengan cahaya kuning menunjukkan peningkatan *von Frey*

*threshold* sebanyak 69% ( $P = 0,0043$ ,  $P < 0,01$ ) dan *Hargreaves latency* sebanyak 97% ( $P = 0,00019$ ,  $P < 0,001$ ). Uji *von Frey threshold* dan *Hargreaves latency* yang dilakukan 2-3 hari setelah *chronic constriction injury* (CCI), pada mencit dengan NpHR tanpa disinari cahaya kuning, menunjukkan penurunan ambang batas (*threshold*) masing-masing sebesar 64% dan 45%. Pengujian *von Frey threshold* dan *Hargreaves latency* yang dilakukan kembali dengan penambahan cahaya kuning, menunjukkan peningkatan ambang batas yang signifikan yaitu sebesar 258% ( $P = 0,0020$ ;  $P < 0,01$ ) dan sebesar 132% ( $P = 0,012$ ;  $P < 0,05$ ) di mana nilai tersebut merupakan nilai *withdrawal* dan *latency* normal pada mencit sebelum intervensi CCI.

Type of surgery	Incidence of chronic pain <sup>a</sup> (%)
Amputation	30–85
Thoracotomy	5–67
Mastectomy	11–57
Inguinal hernia repair	0–63
Sternotomy	28–56 [9]
Cholecystectomy	3–56
Knee arthroplasty	19–43 [10]
Breast augmentation	13–38 [11,12]
Vasectomy	0–37
Radical prostatectomy	35 [13]
Gynaecological laparotomy	32 [14]
Iliac crest bone graft harvest site	30 [15]
Hip arthroplasty	28 [16]
Saphenectomy	27 [17]
Hysterectomy	25 [18]
Craniotomy	6–23 [19]
Rectal amputation	12–18 [20]
Caesarean section	12 [21]
Dental surgery	5–13
CRPS	3–25 [22,23]
Neuropathic pain	0.5–1.5 [3]

Brackets refer to reference number; based on data from Refs. [1, 3, 8–23].  
<sup>a</sup> Pain of at least 2 months duration post-surgery or more.

**Gambar 1 .** Insidensi CPSP pada berbagai tindakan operasi.<sup>10</sup>

Hal – hal yang telah penulis sebutkan di atas mendorong penulis untuk membahas lebih banyak mengenai solusi CPSP dengan memanfaatkan inhibisi neuron menggunakan metode optogenetik melalui injeksi AAV-6-Hsyn-eNpHR3.0-eYFP dengan induksi cahaya kuning.

## 2. METODE

Karya tulis ilmiah ini dibuat dengan dengan metode studi pustaka – telaah sistematis. Penulis mencari sumber pustaka melalui *search engine* ilmiah. Penelusuran pustaka menggunakan *Proquest* dan *Google Scholar* dengan 3 pasang kata kunci yaitu 1. *Optogenetics*; 2. *Chronic pain*; 3. *Post surgery neuropathy*. Penulis melakukan identifikasi, penyaringan dan eligibilitas terhadap artikel ilmiah dengan kriteria inklusi yaitu artikel primer dengan publikasi dari kurun waktu 10 tahun terakhir yaitu tahun 2007 hingga 2016 yang membahas mengenai judul yang diangkat, tersedia dalam bentuk *full text*. Selanjutnya dilakukan penyaringan dengan menghilangkan artikel ilmiah yang berduplikasi antar *search engine* dan artikel ilmiah yang membahas topik terkait studi pustaka dengan melihat *keywords* dari judul artikel ilmiah tersebut. Selanjutnya analisis dan sintesis dibuat dari hasil pembahasan artikel ilmiah yang didapat dan dirangkum dalam tabel abstraksi.

## 3. PEMBAHASAN

### 3.1 Nyeri Kronis

Nyeri adalah persepsi dan pengalaman individual serta perasaan tidak nyaman yang bersifat subjektif terhadap stimulus noxious. Nyeri kronis merupakan nyeri berkepanjangan yang terjadi dalam selang waktu lebih dari 6 bulan. Nyeri kronis sendiri dapat menimbulkan berbagai efek negatif bagi pasien terutama kualitas hidup, fungsi fisik, sosial dan psikologis pasien.<sup>11</sup>

Pada umumnya perjalanan nyeri kronis sama dengan nyeri biasa akan tetapi, yang membedakannya adalah onset nyeri kronis melebihi 6 bulan. Saat terjadi kerusakan sel pada area tertentu, reseptor nyeri (nosiseptor) terangsang. Nosiseptor kemudian akan meneruskan rangsang nyeri sehingga menstimulasi pengeluaran neurotransmitter. Seluruh proses ini disebut sebagai nosisepsi. Proses nosisepsi akan menimbulkan sensasi tidak menyenangkan bagi orang yang mengalami kerusakan jaringan tubuh.

Nyeri memiliki 3 tipe yaitu: nyeri nosisepsi disebabkan oleh adanya stimulus nyeri akibat kerusakan jaringan di perifer, nyeri neuropatik disebabkan oleh karena kerusakan pada sel neuron, dan nyeri inflamasi yang disebabkan oleh adanya proses inflamasi pada persendian maupun jaringan lain yang merangsang nosiseptor disekitarnya. Biasanya nyeri yang tidak patologis ini berakhir jika penyebab utamanya berakhir.

Nyeri kronis bersifat patologis, karena nyerinya terus menerus ada walaupun kerusakan jaringan telah sembuh. Nyeri kronis akan bermanifestasi sebagai nyeri spontan (nyeri tanpa penyebab yang jelas), hiperpatia (nyeri akan bertambah jika ada stimulus nyeri baru yang terkena area yang sudah mengalami nyeri kronis), hiperalgesia (meningkatnya derajat stimulus nyeri), hiperalgesia sekunder (sensasi nyeri yang terjadi pada sekitar area yang mengalami nyeri kronis), dan alodinia (timbulnya intensitas nyeri pada stimulus yang seharusnya tidak menimbulkan nyeri seperti sentuhan).<sup>12</sup> Terapi farmakologi untuk nyeri kronis sampai saat ini adalah dengan opioid, NSAID, asetaminofen, antikonvulsan, *muscle relaxants*, dan antidepresan.

### 3.2 CPSP

*Chronic post-surgical pain* (CPSP) merupakan salah satu jenis nyeri kronik yang sering terjadi karena banyaknya prosedur operasi yang dilakukan. *International Association for the Study of Pain* (IASP) mendefinisikan CPSP berdasarkan 4 kriteria berikut:

1. Nyeri terjadi setelah tindakan operasi.
2. Nyeri terjadi minimal 2 bulan.
3. Tidak ada penyebab lain yang dapat menjelaskan nyeri tersebut.
4. Nyeri tidak terjadi akibat kondisi sebelum operasi.

Kriteria nomor 1 dan 2 merupakan kriteria utama yang harus ada untuk mendiagnosis nyeri pasca operasi. Faktor penyebab yang dapat meningkatkan risiko CPSP adalah

#### Faktor Pre-operatif

- Faktor psikologi: ketahanan mental.
- Nyeri pre-operatif di daerah operasi
- Usia muda
- Genetik
- Sindrom lainnya: fibromialgia,

sakit kepala, nyeri punggung bawah.

#### Faktor Intra-operatif

- Trauma pada neuron
- Jenis Insisi
- Jenis operasi (lokasi, *stapling*, *sternal ring*)

#### Faktor Post-operatif

- Munculnya nyeri akut pasca operasi
- Penyakit muncul kembali pasca operasi
- Menggunakan kemoterapi dan radioterapi.<sup>13,14</sup>

### 3.3 Optogenetik dengan Halorhodopsin

Optogenetik merupakan suatu teknik biologi yang mengkombinasikan teknik optik dan genetika dengan melibatkan penggunaan cahaya untuk mengontrol sel-sel dalam jaringan hidup, terutama neuron. Neuron pada optogenetik telah dimodifikasi secara genetik sehingga mengekspresikan saluran ion yang sensitif terhadap cahaya. Teknik optogenetik sendiri bergantung pada protein-protein yang sensitif terhadap cahaya (opsin) untuk secara selektif mengaktifkan maupun menonaktifkan neuron sesuai dengan cahaya yang diberikan. Ketika suatu neuron aktif, maka neuron tersebut akan mengalami depolarisasi dan selanjutnya akan melepaskan neurotransmitter untuk berkomunikasi dengan neuron sekitarnya. Optogenetik mengatur apakah sinyal ini akan dikirim atau tidak.

Pada umumnya, ketika lebih banyak ion positif yang masuk ke dalam neuron maka neuron tersebut akan aktif dan mengalami depolarisasi. Sebaliknya, ketika lebih banyak ion bermuatan negatif yang masuk maka neuron tersebut akan mengalami hiperpolarisasi. Opsin sendiri memainkan peranan penting dalam teknik optogenetik yaitu untuk mengatur ion, baik yang bermuatan positif maupun negatif untuk masuk ke dalam sel neuron. Opsin yang biasanya digunakan pada teknik optogenetik sendiri adalah *halorhodopsin* dan *channelrhodopsin*.<sup>15</sup>

#### 3.3.1 Halorhodopsin

*Halorhodopsin* merupakan suatu *light-gated ion pump* khususnya untuk ion klorida (Cl<sup>-</sup>). Halorhodopsin sendiri adalah protein yang memiliki tujuh transmembran

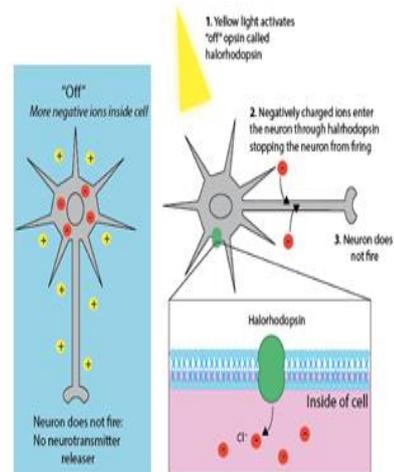


dan berasal dari keluarga protein *retinylidene*, homolog dengan pompa proton pada *bacteriorhodopsin* dan memiliki struktur tersier yang mirip dengan *rhodopsin* (pigmen cahaya retina) pada vertebrata. *Halorhodopsin* ditemukan pada *Archaeobacteria* terutama kelas Halobakteria khususnya pada genus *Natronomonas*. *Halorhodopsin* dari *Natronomonas* (NpHR) telah banyak digunakan untuk menghambat potensial aksi pada neuron terutama neuron mamalia. Energi yang diperoleh ketika cahaya kuning diaktivasi pada NpHR menyebabkan terjadinya influks ion klorida (Cl<sup>-</sup>) yang bermuatan negatif. Hal tersebut menyebabkan terjadinya hiperpolarisasi sel neuron sehingga akan menghambat penghantaran impuls dan aktivitas neuron. Mekanisme inhibisi neuron pada saat disinari oleh cahaya kuning merupakan dasar penggunaan *halorhodopsin* pada teknik optogenetik.

Saluran NpHR asli, ketika diekspresikan dalam sel mamalia memiliki kecenderungan untuk terakumulasi dalam retikulum endoplasma dan memiliki lokalisasi minimal pada membran sel. Oleh karena itu, dilakukan berbagai modifikasi untuk meningkatkan efektivitas dari NpHR sehingga teknik optogenetik sekarang menggunakan NpHR yang telah direkayasa yaitu eNpHR3.0.<sup>15,16</sup>

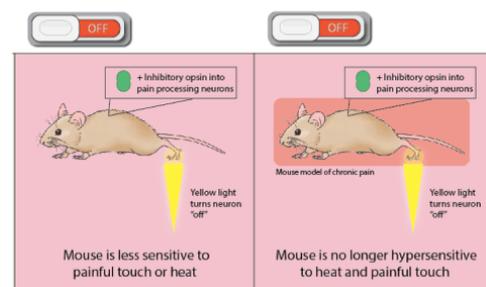
### 3.3.2 Cara Kerja Optogenetik

Mencit yang telah disuntikkan AAV6-hSyn-eNpHR3.0-eYFP ketika disinari oleh cahaya kuning maka akan mengaktifkan *light-gated ion pump* pada *halorhodopsin* yang telah diinjeksikan bersamaan dengan adenovirus. Pada saat pompa ion tersebut aktif maka ion klorida (Cl<sup>-</sup>) yang bermuatan negatif akan masuk ke dalam sel sehingga menyebabkan hiperpolarisasi dari sel membran. Hiperpolarisasi tadi menyebabkan impuls tidak dapat disalurkan ke otak sehingga apabila ada suatu stimulus (mekanik dan suhu) yang dapat menimbulkan nyeri maka impuls dan persepsi nyeri tersebut menjadi tidak dapat dihantarkan.



Gambar 2. Inhibitori pada neuron.<sup>17-19</sup>

Pada individu yang menderita nyeri kronik maka akan terjadi suatu hipersensitivitas terhadap stimulus. Stimulus berupa sentuhan ringan pada individu dengan nyeri kronik akan dipersepsikan sebagai suatu stimulus nyeri akibat adanya peningkatan sensitivitas tersebut. Pada percobaan dengan menggunakan mencit yang memiliki trauma kronis dan lebih sensitif terhadap stimulus, ketika disinari cahaya kuning maka opsin akan teraktivasi dan mengurangi sensitivitas mencit terhadap nyeri. Hal ini menunjukkan bahwa teknik optogenetik memiliki potensi untuk mengobati nyeri kronik.

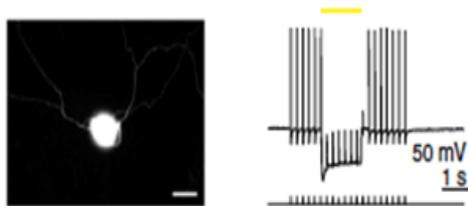


Gambar 3. Respon mencit optogenetik pada cahaya kuning. Ketika cahaya kuning dinyalakan terjadi sinyal inhibitori pada neuron (**kiri**) mencit yang normal menjadi kurang sensitif terhadap nyeri, (**kanan**) mencit yang hipersensitif menjadi normal.<sup>17</sup>

### 3.4 Bukti Ilmiah Aplikasi Optogenetik

AAV6-Hsyn-eNpHR3.0-eYFP yang disuntikkan ke saraf *sciatic* mencit, akan mencapai transduksi ke kornu dorsalis terutama pada lamina I/II yang

berperan dalam mempersepsikan rasa nyeri dan suhu. Rekaman elektrofisiologi pada *dorsal root ganglion* (DRG) yang mengekspresikan NpHR menunjukkan adanya hiperpolarisasi neuron yang cukup kuat ketika disinari dengan cahaya kuning sehingga mampu memblokir terjadinya inisiasi dari suatu potensial aksi.

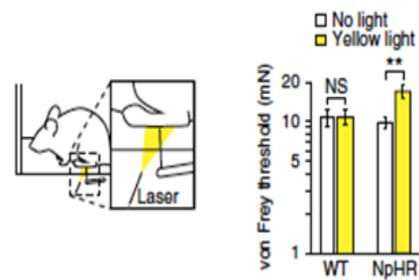


**Gambar 4.** Rekaman elektrofisiologis dari DRG yang mengekspresikan NpHR. **Kiri**, gambar dari neuron DRG. **Kanan**, hiperpolarisasi dari DRG ketika disinari dengan cahaya kuning (586 nm).<sup>19</sup>

Untuk menguji adanya inhibisi pada rangsang nosiseptif mekanik dan termal digunakan 2 uji yaitu:

#### 1. Uji *von Frey*

Uji *von Frey* digunakan untuk menilai *withdrawal threshold* pada rangsang nosiseptif mekanik. Uji ini menggunakan suatu benang nilon (*von Frey hair/fibers*) dengan panjang kurang lebih 50 mm dan dengan diameter yang berbeda-beda. Mencit diletakkan pada kandang dengan jaring-jaring, kemudian benang nilon dimasukkan melalui celah untuk mencolek telapak kaki mencit selama 2 detik. Respon yang umumnya terjadi adalah respon *withdrawal* berupa penarikan segera telapak kaki, penyebaran jari-jari kaki, dan menjilati telapak kaki. Jika mencit memindahkan kaki sebelum 2 detik percobaan berakhir maka tes dianggap ambigu dan harus diulang. Pada uji *von Frey*, mencit dengan NpHR yang disinari dengan cahaya kuning menunjukkan peningkatan *withdrawal threshold* sebanyak 69% ( $P = 0,0043$ ,  $P < 0,01$ ). Hal ini menunjukkan terjadinya hiperpolarisasi neuron dan inhibisi rangsang mekanik.

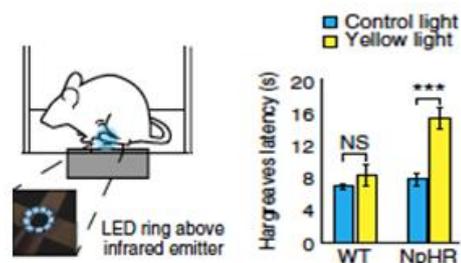


**Gambar 5. (kiri)** Gambaran skematik uji *von Frey* dengan cahaya kuning (1.1- sampai 1.7-mW/mm<sup>2</sup>) **(kanan)** *von Frey threshold* pada mencit dengan NpHR dan mencit liar (*Wild type*) baik pada saat disinari dengan cahaya kuning maupun tidak disinari cahaya.<sup>19</sup>

#### 2. Uji *Hargreaves*

Uji *Hargreaves* digunakan untuk menilai *withdrawal latency* pada rangsang suhu (termal). Uji ini menggunakan suatu sinar yang memiliki intensitas tinggi (sinar *infrared*) dan diarahkan pada telapak kaki mencit.

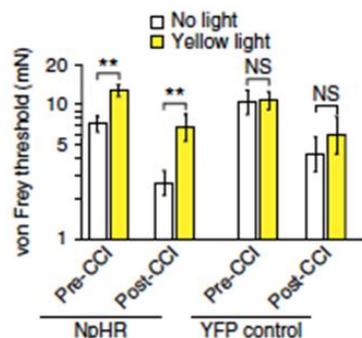
Penelitian ini menggunakan uji *Hargreaves* yang telah dimodifikasi, dimana suatu cincin LED diletakkan diatas *infrared emitter*. Peneliti mengukur *withdrawal latency* untuk panas yang dihasilkan oleh *infrared* baik pada saat adanya cahaya kuning (586 nm) maupun tidak. *Withdrawal latency* adalah waktu yang dibutuhkan oleh mencit untuk menarik kakinya, diukur pada awal sinar *infrared* diberikan dengan satuan detik. Mencit dengan NpHR ketika disinari dengan cahaya kuning menunjukkan peningkatan *withdrawal latency* sebanyak 97% ( $P = 0,00019$ ,  $P < 0,001$ ). Sementara itu, mencit liar tidak menunjukkan adanya perubahan *withdrawal latency* yang signifikan. Hal tersebut membuktikan bahwa mencit dengan NpHR dapat menahan rangsang termal lebih lama dibandingkan mencit liar.



**Gambar 6.** Gambaran skematik uji *Hargreaves* (**kiri**). Cincin LED yang diletakkan diatas *infrared emitter*, (**kanan**). *Hargreaves latency* pada mencit dengan NpHR dan mencit liar *wild type*<sup>19</sup>

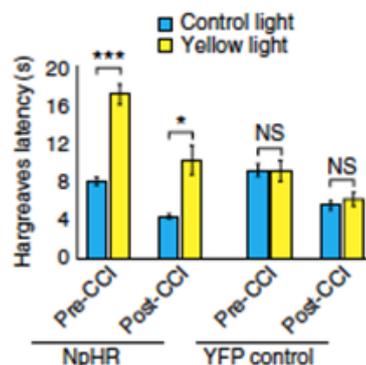
Selanjutnya, dilakukan uji untuk mengetahui kemampuan optogenetik dalam menginhibisi nyeri neuropatik. Pertama, dilakukan *Chronic Constriction Injury* (CCI) pada mencit sehingga terjadi alodinia pada rangsang mekanik dan termal yang ditunjukkan dalam penurunan grafik *von Frey threshold* sebesar 64% dan *Hargreaves latency* sebesar 45% dibandingkan dengan tes *baseline* sebelum CCI.<sup>19</sup>

Kedua, dilakukan uji *von Frey threshold* kembali menggunakan cahaya kuning. Mencit dengan NpHR menunjukkan peningkatan ambang batas yang sangat signifikan yaitu sebesar 258% ( $P = 0,0020$ ;  $P < 0,01$ ). Sementara itu, mencit kontrol tidak menunjukkan peningkatan yang signifikan ( $P = 0,57$ ).



**Gambar 7.** *Von Frey threshold* pada mencit dengan NpHR dan mencit kontrol sebelum dan sesudah (*Chronic Constriction Injury* / CCI)<sup>19</sup>

Terakhir, dilakukan uji *Hargreaves latency* ulang dengan penambahan cahaya kuning, mencit dengan NpHR menunjukkan peningkatan masa laten sebesar 132% ( $P = 0,012$ ;  $P < 0,05$ ) sedangkan pada mencit kontrol tidak menunjukkan peningkatan yang signifikan ( $P = 0,53$ ).



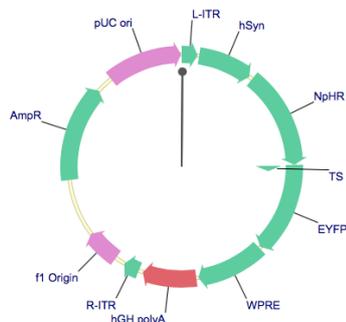
**Gambar 8.** *Hargreaves latency* pada mencit dengan NpHR dan mencit kontrol sebelum dan sesudah (*Chronic Constriction Injury* / CCI)<sup>19</sup>

Hal tersebut menunjukkan kemampuan optogenetik untuk menginhibisi dan mengembalikan keadaan pada alodinia mekanik dan termal dari keadaan sebelum CCI, dengan cara meningkatkan baik *von Frey thresholds* maupun *Hargreaves latency*. Nilai ambang batas dan masa laten yang dimiliki mencit NpHR dengan nyeri kronis pada saat disinari cahaya kuning sama dengan nilai pada mencit tanpa nyeri kronis. Sehingga dapat disimpulkan bahwa inhibisi optogenetik dapat mengembalikan keadaan alodinia mekanik dan termal menjadi normal yaitu sebelum terjadinya nyeri kronis.

### 3.5 Pembuatan AAV6-hSyn-eNpHR3.0-Eyfp

Strategi yang umum digunakan untuk mengekspresikan NpHR pada neuron adalah melalui transduksi virus. Vektor virus dapat mengantarkan NpHR secara langsung menuju neuron dengan efikasi transduksi yang kuat dan kerusakan jaringan minimal. Virus yang dapat digunakan antara lain *Adeno-associated virus* (AAV), *lentivirus*, and *herpes simplex virus*. Virus tersebut diinjeksikan pada jaringan perifer, kemudian dengan menggunakan transport retrograde dari akson terminal sehingga dapat mencapai target neuron yang dikehendaki.<sup>20</sup> Vektor virus yang digunakan dalam penelitian ini adalah adenovirus. Hal ini dikarenakan adenovirus memiliki spesifitas yang tinggi pada neuron nosiseptif dan dapat menyebar lebih luas secara spasial dari lokasi injeksinya.<sup>21</sup>

Cara pembuatan AAV6-Hsyn-eNpHR3.0-eYFP adalah sebagai berikut: seluruh varian NpHR diproduksi dengan amplifikasi PCR dari NpHR-EYFP dan dikloning ke *Agel* dan *EcoRI* di daerah perbatasan lentivirus yang membawa promoter *calcium calmodulin-dependent kinase II alpha* (CaMKIIa) atau promoter Synapsin-1. Vektor AAV6-EF1a-mCherry-IRES-WGA-Cre dikonstruksi dengan protocol standar molekular biologi. Kodon untuk WGA dan Cre dioptimalisasi untuk mengekspresikan sel mamalia. Cre digabungkan ke ujung C dari WGA yang kemudian digabungkan ke IRES. AAV6-EF1a adalah plasmid kerangka. AAV6-hSyn-eNpHR3.0-EYFP2A Chr2H134R-mCherry dikonstruksi dengan 120-mer primer yang mengandung bagian p2A dengan mengekspor sekuens ER pada ujung 5' dan 20 basa pada awal hChr2 di ujung 3'. Pertama, fragmen Chr2(H134R)-mCherry diamplifikasi dengan 120-mer. Kedua, produk amplifikasi ini digunakan sebagai *reverse primer* dengan *forward primer* untuk digabungkan dengan eNpHR 3.0-EYFP to Chr2 (H134R)-mCherry dimana bagian p2A terekspres. Kemudian fragmen 3.4 Kb dipurifikasi dan dikloning ke *BamHI* dan *EcoRI* dari vektor AAV6-hSyn.<sup>22</sup>



**Gambar 9.** Pemetaan AAV6-hSyn-NpHR3.0-EYFP.<sup>18</sup>

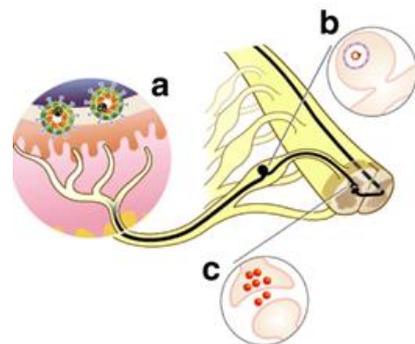
### 3.6 Prosedur Injeksi AAV6-hSyn-eNpHR3.0-eYFP

1. Anestesi hewan percobaan (mencit) dengan isofluran 2-2,5% dan carprofen 0,1 mg subkutan kemudian letakkan pada selimut pemanas (37°C) pada lingkungan steril.
2. Gunakan pencukur rambut untuk mencukur bulu di lokasi yang akan dikerjakan kemudian sterilisasi menggunakan etanol

dan larutan *betadine*.

3. Setelah difiksasi pada meja operasi, insisi tunggal sepanjang 2 cm dibuat pada kulit setinggi nervus *sciatic*.
4. Nervus *sciatic* dibebaskan dari lapisan *fascia* pembungkusnya menggunakan *blunted micromanipulator* dan *spring scissors*.
5. Injeksikan *Bupivacaine* 0.25% sebanyak 100 µl ke lokasi insisi untuk mencegah nervus mengering dan menginduksi anestesi lokal.
6. Masukkan 35G *beveled needle* (*Nanofil no. NF35BV-2, World Precision*)
7. NpHR3.0-eYFP sebanyak 2,5-4 µl dengan kecepatan 1 µl/menit menggunakan 25 µl *syringe* yang disambungkan pada pompa *syringe*.
8. Injeksikan secara terpisah pada nervus peroneus komunis dan cabang tibialis dari nervus *sciatic* untuk memastikan kedua nervus mendapatkan AAV-6-hSyn-NpHR3.0-eYFP dengan jumlah yang sama.
9. Tutup insisi dengan jahitan 5-0.<sup>19</sup>

### 3.7 Potensi Optogenetika pada Manusia



**Gambar 10.** Retrograde Gene Transfer<sup>23</sup>

Vektor adenovirus rekombinan dengan gen NpHR diinjeksikan secara subkutan. Kemudian melalui transpor *retrograde* vektor akan menuju *dorsal root ganglion* (DRG) dan menetap di DRG (*pseudo latent state*).Selanjutnya, vektor akan menuju kornu dorsalis terutama

pada lamina I dan II yang berperan dalam mempersepsikan rasa nyeri dan suhu.<sup>23</sup>

Pada manusia penyinaran cahaya dapat dilakukan menggunakan suatu sinar *light emitting diodes* (LED). Sinar LED digunakan karena harganya terjangkau, sifatnya yang *portable* dan bisa digunakan pada berbagai lokasi tubuh, tergantung area yang mengalami nyeri. Selain itu, dapat digunakan suatu serat optik yang ditanamkan ke dalam struktur neuron atau organ spesifik. Keuntungan dari serat optik ini yaitu dapat menjangkau neuron target secara langsung. Walaupun prosedur penanaman yang dilakukan bersifat invasif akan tetapi, serat optik yang digunakan memiliki diameter yang kecil (~200 µm) sehingga kerusakan jaringan dapat diminimalisir.<sup>15</sup>

#### 4. KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil telaah sistematis, dapat disimpulkan bahwa metode optogenetik dapat digunakan sebagai solusi nyeri kronik khususnya pada nyeri kronik pasca operasi. Hal ini dapat dibuktikan dari pembahasan dan bukti-bukti penelitian yang telah ditelaah bahwa AAV-6-hSyn-NpHR3.0-eYFP yang diinjeksikan pada nervus *sciatic* mencit dan disinari dengan cahaya kuning dapat menyebabkan hiperpolarisasi neuron sehingga dapat menginhibisi impuls terutama impuls nyeri. Penelitian mengenai inhibisi impuls nyeri dengan metode optogenetik ini masih tergolong baru. Oleh karena itu, penulis mengharapkan adanya studi maupun penelitian lebih lanjut mengenai aplikasi pada manusia. Selain itu, penulis berharap karya tulis ini dapat direkomendasikan pada institusi terkait untuk dipertimbangkan penggunaannya sebagai salah satu solusi nyeri kronik pasca operasi untuk sumbangsiah ilmu kedokteran di bidang neurobiologis di Indonesia.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Chronic Pain Syndrome: Background, Etiology, Patient Education. 2016 May 20 [cited 2016 Nov 9]; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/310834-overview>
2. WHO | The global burden of disease: 2004 update [Internet]. WHO. [cited 2016 Oct 23]. Available from: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/2004\\_report\\_update/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/)
3. Overview of Persistent Pain in Older Adults - amp-a0035794.pdf [Internet]. [cited 2016 Oct 25]. Available from: <https://www.apa.org/pubs/journals/releases/amp-a0035794.pdf>
4. Chou R, Gordon DB, Leon-Casasola OA de, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain*. 2016;17(2):131–57.
5. Simanski CJP, Althaus A, Hoederath S, Kreutz KW, Hoederath P, Lefering R, et al. Incidence of chronic postsurgical pain (CPSP) after general surgery. *Pain Med Malden Mass*. 2014;15(7):1222–9.
6. Jamison RN, Martel MO, Huang C-C, Jurcik D, Edwards RR. Efficacy of the Opioid Compliance Checklist to Monitor Chronic Pain Patients Receiving Opioid Therapy in Primary Care. *J Pain*. 2016;17(4):414–23.
7. McHugh RK, Weiss RD, Cornelius M, Martel MO, Jamison RN, Edwards RR. Distress Intolerance and Prescription Opioid Misuse Among Patients With Chronic Pain. *J Pain*. 2016;17(7):806–14.
8. Bruehl S, Burns JW, Passik SD, Gupta R, Buvanendran A, Chont M, et al. The Contribution of Differential Opioid Responsiveness to Identification of Opioid Risk in Chronic Pain Patients. *J Pain*. 2015;16(7):666–75.
9. Volkow ND, McLellan AT. Opioid Abuse in Chronic Pain — Misconceptions and Mitigation Strategies. *N Engl J Med*. 2016;374(13):1253–63.
10. Visser EJ. Chronic post-surgical pain: Epidemiology and clinical implications for acute pain management. *Acute Pain*. 2006;8(2):73–81.

11. Jensen MP, Ehde DM, Day MA. The Behavioral Activation and Inhibition Systems: Implications for Understanding and Treating Chronic Pain. *J Pain*. 2016;17(5):529.e1-529.e18.
12. Microsoft Word - Pathophysiology of Chronic Pain SRE JH revised version 17Jan08.doc - pathophysiology\_of\_chronic\_pain.pdf [Internet]. [cited 2016 Oct 23]. Available from: [http://fhs.mcmaster.ca/paininstitute/documents/pathophysiology\\_of\\_chronic\\_pain.pdf](http://fhs.mcmaster.ca/paininstitute/documents/pathophysiology_of_chronic_pain.pdf)
13. Chronic post-surgical pain: prevention and management [Internet]. *PainFocus*. 2015 [cited 2016 Nov 13]. Available from: <http://pain-focus.com/chronic-postsurgical-pain-prevention-management/>
14. Bruce J, Quinlan J. Chronic Post Surgical Pain. *Rev Pain*. 2011 Sep;5(3):23–9.
15. Guru A, Post RJ, Ho Y-Y, Warden MR. Making Sense of Optogenetics. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015;18(11):pyv079.
16. Dutta S, Weiner L, Sheves M. Cation binding to halorhodopsin. *Biochemistry (Mosc)*. 2015;54(20):3164–72.
17. Chow BY, Boyden ES. Optogenetics and Translational Medicine. *Sci Transl Med*. 2013;5(177):177ps5-177ps5.
18. Optogenetics: Can Chronic Pain Be Treated with Light? - Science in the News [Internet]. [cited 2016 Oct 25]. Available from: <http://sitn.hms.harvard.edu/flash/2016/optogenetics-can-chronic-pain-be-treated-with-light/>
19. Iyer SM, Montgomery KL, Towne C, Lee SY, Ramakrishnan C, Deisseroth K, et al. Virally mediated optogenetic excitation and inhibition of pain in freely moving nontransgenic mice. *Nat Biotechnol*. 2014;32(3):274–8.
20. Towne C, Montgomery KL, Iyer SM, Deisseroth K, Delp SL. Optogenetic Control of Targeted Peripheral Axons in Freely Moving Animals. *PLOS ONE*. 2013;8(8):e72691.
21. Cardin JA, Carlén M, Meletis K, Knoblich U, Zhang F, Deisseroth K, et al. Targeted optogenetic stimulation and recording of neurons in vivo using cell-type-specific expression of Channelrhodopsin-2. *Nat Protoc*. 2010;5(2):247–54.
22. Gradinaru V, Zhang F, Ramakrishnan C, Mattis J, Prakash R, Diester I, et al. Molecular and Cellular Approaches for Diversifying and Extending Optogenetics. *Cell*. 2010;141(1):154–65.
23. Glorioso JC, Fink DJ. Herpes Vector-mediated Gene Transfer in the Treatment of Chronic Pain. *Mol Ther*. 2008;17(1):13–8.

# POTENSI QUERCETIN PADA ALLIUM FISTULOSUM TERENKAPSULASI SOLID LIPID NANOPARTICLE (SLN) DENGAN MODIFIKASI POLYETHYLENE GLYCOL (PEG) SEBAGAI INOVASI TERAPI HIPERTENSI

William Kamarullah<sup>1</sup>, Frederica Jovianti<sup>1</sup>, Cindy  
Adityoputri<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Indonesia Atma  
Jaya

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar tahun 2013, hipertensi merupakan penyebab kematian nomor tiga tertinggi setelah penyakit stroke dan tuberkulosis di Indonesia. Faktanya, pada tahun 2013, prevalensi hipertensi di Indonesia tergolong cukup tinggi, yakni mencapai 26,5 %. Hingga saat ini, tatalaksana hipertensi masih menjadi tantangan global terutama pada negara berkembang. Menurut data *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) tahun 2005 s.d. 2008 di Amerika Serikat, dari 70,9 % pasien yang menjalani terapi, 52,2 % tidak berhasil untuk mencapai kontrol tekanan darah target. *Quercetin* dalam *Allium fistulosum* diketahui memiliki mekanisme kerja untuk menghambat *angiotensin converting enzyme* (ACE) dan peningkatan produksi *nitric oxide* (NO) sehingga dapat dimanfaatkan sebagai terapi hipertensi. Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengaji manfaat, cara konstruksi, farmakologi, dosis potensial, dan cara administrasi *quercetin* pada *Allium fistulosum* terenkapsulasi *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) dengan modifikasi *Polyethylene Glycol* (PEG) pada manusia.

**Hasil dan Pembahasan:** Pendekatan terapi dengan memanfaatkan *quercetin* memiliki berbagai macam mekanisme kerja dalam menurunkan tekanan darah manusia, seperti mengurangi stres oksidatif, menghambat sistem *renin angiotensin aldosterone*, meningkatkan integritas sel-sel endotel pembuluh darah, serta meningkatkan fungsi vaskular di dalam tubuh manusia. Beberapa studi dengan subjek hewan menunjukkan bahwa pemberian *quercetin* sebanyak 300 µg/kgBB mampu menurunkan *mean arterial blood pressure* sebesar  $-5 \pm 2$  mmHg.

**Kesimpulan:** *Quercetin* terenkapsulasi SLN dengan modifikasi PEG sangat berpotensi untuk digunakan sebagai inovasi terapi pada penderita hipertensi. Walaupun studi preklinik di bidang farmakologi belum dilakukan, adanya potensi *quercetin* dalam menurunkan tekanan darah melalui berbagai prinsip mekanisme kerja dapat dijadikan terobosan terbaru dalam pengembangan terapi hipertensi.

**Kata Kunci:** *Allium fistulosum*, hipertensi, PEG, *quercetin*, SLN

### ABSTRACT

**Background:** Based on the data of Riset Kesehatan Dasar 2013, hypertension is the third leading cause of death after stroke and tuberculosis in Indonesia. In fact, in 2013, the prevalence of hypertension in Indonesia is quite high, reaching 26.5%. Until now, the management of hypertension is still a global challenge, especially in developing countries. According to data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)

between 2005 and 2008 in the United States, of 70.9% of patients on therapy, 52.2% were unsuccessful in achieving targeted blood pressure control. Quercetin in *Allium fistulosum* is known to have a working mechanism to inhibit angiotensin converting enzyme (ACE) and increase the production of nitric oxide (NO) so it can be used as hypertension therapy. This literature review aims to examine the benefits, the way of construction, pharmacology, potential dosage, and the way of quercetin administration on the encapsulated *Allium fistulosum* Solid Lipid Nanoparticle (SLN) with Polyethylene Glycol (PEG) modification in humans.

**Results and Discussion:** The therapeutic approach utilizing quercetin has a variety of mechanisms of action in lowering human blood pressure, such as reducing oxidative stress, inhibiting renin angiotensin aldosterone system, enhancing the integrity of vascular endothelial cells, and improving vascular function in the human body. Several studies with animal subjects showed that quercetin administration of 300 µg/kgBW decreased mean arterial blood pressure by  $-5 \pm 2$  mmHg.

**Conclusion:** Quercetin encapsulated SLN with PEG modification is highly potential to be used as a therapeutic innovation in patients with hypertension. Although preclinical studies in pharmacology have not been done, the potential for quercetin in lowering blood pressure through various work mechanism principles can be the latest breakthrough in the development of hypertension therapy.

**Keywords:** *Allium fistulosum*, hypertension, PEG, quercetin, SLN

## 1. PENDAHULUAN

Hipertensi masih menjadi topik pembicaraan yang hangat dan menjadi salah satu prioritas masalah kesehatan di Indonesia maupun di seluruh dunia. Analisis data *World Health Organization* (WHO) memperlihatkan bahwa penderita hipertensi di dunia mencapai 976 juta jiwa pada tahun 2008. Bila tidak dilakukan upaya yang tepat, angka tersebut diperkirakan akan terus meningkat menjadi 29 % pada tahun 2025, atau sekitar 1,6 miliar jiwa di seluruh dunia.<sup>[1],[2]</sup> Di Indonesia sendiri, menurut laporan Riskesdas, hipertensi merupakan penyebab kematian nomor tiga tertinggi di Indonesia setelah penyakit stroke dan tuberkulosis, yaitu mencapai 6,7 % dari populasi kematian.<sup>[3]</sup> Oleh karena itu, akibat besarnya dampak hipertensi terhadap kehidupan seseorang, maka diperlukan suatu penatalaksanaan yang baik dalam rangka mencegah berbagai komplikasi serta menurunkan angka kematian yang ditimbulkan.

Salah satu bioaktif yang dapat dijadikan alternatif pengobatan bagi penderita hipertensi adalah *quercetin*. *Quercetin* merupakan suatu *flavonoid* berstruktur polifenol yang banyak terkandung di dalam berbagai macam tanaman, terutama pada daun bawang (*Allium fistulosum*), sehingga *flavonoid* tersebut dengan mudah dapat dimanfaatkan potensinya untuk

menjawab permasalahan hipertensi di Indonesia.<sup>[4]</sup> *Quercetin* memiliki peran dalam menghambat aktivitas ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*) dan meningkatkan produksi NO (*Nitric Oxide*) yang berfungsi sebagai vasodilatator sehingga dapat mengurangi tekanan darah pada penderita hipertensi.<sup>[5]</sup>

*Review* yang dilakukan oleh Larson *et al*<sup>[5]</sup> menunjukkan bahwa suplementasi *quercetin* selama 28 hari pada tikus dapat menurunkan tekanan darah sistolik sebesar  $-7 \pm 2$  mmHg, tekanan darah diastolik, dan *mean arterial blood pressure* sebesar  $-5 \pm 2$  mmHg pada pasien hipertensi. Selain itu, studi *randomized controlled trial* yang dilakukan oleh Brull *et al*<sup>[6]</sup> juga menyatakan bahwa *quercetin* dari ekstrak daun bawang dapat menurunkan tekanan darah. Studi serupa yang dilakukan oleh Perez-Vizcaino *et al*<sup>[7]</sup>, Morales-Cano<sup>[8]</sup>, serta Yamamoto *et al*<sup>[9]</sup> pada model tikus dengan hipertensi juga menyatakan hal yang sama.

Seperti halnya senyawa aktif alami lainnya, *quercetin* memiliki stabilitas serta bioavailabilitas yang rendah di dalam tubuh, sehingga metode penghantarannya pun harus dipertimbangkan secara matang. *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN), suatu metode penghantaran obat dengan ukuran partikel submikron merupakan suatu peluang untuk mengatasi kelemahan tersebut. SLN sebagai enkapsulasi

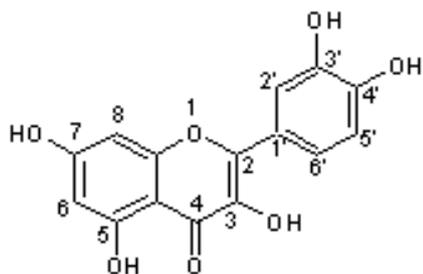
*quercetin* akan meningkatkan biokompatibilitas serta bioavailabilitas dari senyawa tersebut. Namun, akibat sifat SLN yang hidrofobik, enkapsulasi ini akan mudah difagositosis oleh sistem retikuloendotelial karena substansi tersebut dikenali sebagai benda asing oleh makrofag.<sup>[10]</sup> Oleh sebab itu, diperlukan adanya modifikasi lebih lanjut untuk mengurangi sifat opsonisasi tersebut. Menurut studi Uner *et al*<sup>[11]</sup>, penggunaan modifikasi enkapsulasi dengan agen *Polyethylene Glycol* (PEG) ternyata diketahui dapat mengubah bagian hidrofobik dari permukaan partikel SLN. Dengan demikian, diharapkan proses ikatan dengan faktor opsonin yang menyebabkan destruksi oleh sistem retikuloendotelial dapat dihambat.<sup>[11]</sup>

Berdasarkan pemaparan tersebut, penulis menawarkan gagasan pemanfaatan *quercetin* dari ekstrak *Allium fistulosum* dan dioptimalisasi dengan metode penghantaran SLN termodifikasi PEG.

## 2. PEMBAHASAN

### 2.1 *Quercetin*: Struktur Kimia dan Sumber Potensial

*Quercetin* atau senyawa 2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-4H-chromen-4-one merupakan suatu *flavonoid* dari tanaman yang seringkali dimanfaatkan aktivitas farmakologisnya sebagai penangkal radikal bebas. Sebagai senyawa *flavonoid*, *quercetin* memiliki struktur dasar yang terdiri dari dua gugus fenil dan saling dihubungkan dengan gugus karbon rangkap tiga.<sup>[12]</sup>



**Gambar 2.1** Struktur Kimia *Quercetin*<sup>[12]</sup>

Selain memiliki efek penangkal radikal bebas, *quercetin* juga memiliki berbagai macam efek lain, seperti antikarsinogenik, antitrombotik, antialergi, antidiabetik, antiobesitas, modulasi aktivitas imun dan inflamasi, serta antihipertensi.<sup>[12]</sup> Salah satu tanaman

potensial yang memiliki kandungan *flavonoid quercetin* adalah daun bawang (*Allium fistulosum*). Hal ini disebabkan *quercetin* yang terkandung dalam daun bawang tergolong paling tinggi jika dibandingkan dengan tanaman tropis lainnya, yakni mencapai 1497,5 mg/kg.<sup>[13]</sup>

### 2.2 Mekanisme Kerja *Quercetin* dalam Menurunkan Tekanan Darah

Beberapa studi menunjukkan bukti bahwa *quercetin* memiliki beberapa mekanisme potensial dalam menurunkan tekanan darah pada penderita hipertensi, yakni dengan mengurangi stres oksidatif, menghambat RAAS (*Renin Angiotensin Aldosterone System*), meningkatkan integritas sel-sel endotel pembuluh darah, serta bekerja secara langsung pada otot polos pembuluh darah dengan tujuan untuk meningkatkan fungsi vaskular di dalam tubuh manusia.<sup>[14,15,16,17]</sup>

Pada beberapa studi, mekanisme kerja *quercetin* yang berhubungan dengan penurunan tekanan darah seringkali dikaitkan dengan penurunan stres oksidatif. Studi yang dilakukan oleh Duarte *et al*<sup>[14]</sup> menunjukkan bahwa peranan *quercetin* untuk menangkal agen stres oksidatif lebih merujuk pada penghambatan terhadap progresivitas kerusakan senyawa *Nitric Oxide* (NO) oleh radikal bebas, sehingga akan terjadi penurunan resistensi perifer dan tekanan darah akan menurun.

Selanjutnya, *quercetin* memiliki sifat untuk menghambat RAAS dalam menurunkan tekanan darah. RAAS telah diketahui memiliki peranan fisiologis dalam mengatur tekanan darah dan keseimbangan cairan di dalam tubuh. Aktivasi berlebih pada sistem tersebut secara nyata dapat mengakibatkan beberapa dampak buruk bagi kesehatan seseorang, seperti hipertensi dan efek kardiovaskular buruk lainnya. Beberapa terapi farmakologis yang secara luas telah dipakai, seperti *captopril* dan *imidapril* memiliki sifat hambatan yang baik dalam mengintervensi sistem tersebut. Kedua obat tersebut menghambat molekul ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*) sehingga menurunkan kadar angiotensin II di dalam darah, suatu agen vasokonstriktor poten yang dapat meningkatkan tekanan darah seseorang. Sama halnya dengan kedua obat di atas, *quercetin* bekerja dengan mengikat

molekul *zinc* sebagai bagian aktif dari molekul ACE tersebut. Oleh sebab itu, *quercetin* merupakan salah satu *flavonoid* yang poten dalam menurunkan tekanan darah.<sup>[15]</sup>

Selain itu, *quercetin* juga dapat meningkatkan integritas sel-sel endotel pembuluh darah untuk menurunkan tekanan darah. Sel-sel endotel yang ada pada dinding pembuluh darah memiliki peranan penting dalam menjaga homeostasis pembuluh darah. Disfungsi dari sel-sel tersebut secara tidak langsung akan memberikan kontribusi besar terhadap proses patogenesis terjadinya hipertensi pada diri seseorang. Hal ini disebabkan karena sel-sel tersebut senantiasa mengeluarkan substansi aktif seperti NO dan *endothelin-1* (ET-1) yang berguna dalam mengatur tekanan darah serta aliran darah. Ketika terjadi disfungsi endotel, sintesis agen vasodilatator seperti NO akan menurun dan sintesis ET-1 sebagai agen vasokonstriktor akan mengalami peningkatan.<sup>[16]</sup> Studi yang telah dilakukan oleh Galindo *et al*<sup>[17]</sup> menunjukkan bahwa *quercetin* memiliki efek dalam peningkatan fungsi endotel serta beberapa biomarker penentu fungsi endotel. *Quercetin* bekerja dengan meningkatkan sintesis eNOS (*endothelial nitric oxide synthase*) yang merupakan salah satu enzim penting dalam proses sintesis NO. Dengan demikian, kadar NO di dalam darah akan semakin meningkat sehingga homeostasis pembuluh darah tetap terjaga.

Mekanisme kerja *quercetin* terakhir dalam menurunkan tekanan darah adalah dengan bekerja secara langsung pada otot polos pembuluh darah untuk meningkatkan fungsi vaskular di dalam tubuh manusia. Menurut studi, *quercetin* dikatakan dapat memberikan efek vasodilatasi spontan melalui proses interaksi langsung dengan otot polos pembuluh darah. Proses interaksi yang berlangsung di dalamnya belum diketahui secara pasti, namun *flavonoid* tersebut diduga memiliki peranan dalam menghambat protein kinase yang mengatur mekanisme influks ion kalsium di dalam otot polos pembuluh darah. Oleh karena itu, kontraksi dari otot polos tersebut akan dihambat sehingga proses vasokonstriksi sebagai salah satu faktor dari peningkatan resistensi perifer akan terhambat pula.<sup>[18]</sup>

### 2.3 Profil Farmakokinetik *Quercetin*

*Quercetin* yang diadministrasikan secara oral, akan dikenali oleh tubuh sebagai substrat untuk proses konjugasi serta hidrolisis dari berbagai enzim yang ada pada usus kecil. Proses konjugasi tersebut akan mengubah *quercetin* menjadi glukuronida dan turunan sulfat sehingga memfasilitasi absorpsi serta ekskresinya melalui mikturisi dan sekresi cairan empedu. Proses absorpsi dari *quercetin* dalam bentuk glukuronida akan mengalami proses lebih lanjut oleh mikrobiota usus halus sehingga mengubah sifat kimia glukuronida menjadi senyawa aglikon. Aglikon akan mengalami katabolisme menjadi senyawa dengan berat molekul rendah dan siap diserap oleh vili-vili usus halus. Sementara itu, komponen yang tidak sempat diabsorpsi oleh usus halus akan menuju usus besar dan mengalami modifikasi oleh flora normal kolon.<sup>[19]</sup>

Proses metabolisme yang terjadi menyebabkan kuantitas *quercetin* tidak akan sepenuhnya terabsorpsi oleh sistem pencernaan manusia. Hal inilah yang mengakibatkan rendahnya bioavailabilitas *quercetin* di dalam tubuh manusia.<sup>[19]</sup>

### 2.4 Enkapsulasi *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) dengan Modifikasi *Polyethylene Glycol* (PEG)

Walaupun *bioflavonoid* seperti *quercetin* memiliki berbagai manfaat serta potensi yang baik bagi kesehatan secara *in vitro*, berbagai studi menunjukkan bahwa peranan *bioflavonoid* secara *in vivo* terbilang kurang efektif, bahkan tidak memiliki manfaat sama sekali. Hal tersebut disebabkan oleh buruknya sifat kelarutan lemak yang dimiliki *quercetin* serta ukuran molekul absorpsi yang tidak sesuai, sehingga menyebabkan buruknya proses penyerapan serta tingkat bioavailabilitas dari *bioflavonoid*. Kendati demikian, permintaan penggunaan *bioflavonoid* sebagai pengobatan *herbal* dilaporkan telah meningkat di seluruh dunia akibat dari minimnya efek samping serta efek terapi yang lebih baik jika dibandingkan dengan obat-obatan modern. Dengan demikian, diperlukan suatu media penghantaran obat yang

dapat meningkatkan bioavailabilitas dari zat-zat *herbal* tersebut.<sup>[20]</sup>

Salah satu media penghantaran obat berbasis *lipid* yang telah diketahui dan diakui efektivitasnya dalam meningkatkan bioavailabilitas obat adalah *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN). SLN telah diperkenalkan pada tahun 1991 dan merupakan suatu media *lipid* berbasis sistem koloid yang digunakan sebagai alternatif dalam proses penghantaran obat. SLN merupakan partikel submikron yang memiliki ukuran 50 nm s.d. 1000 nm dan terbuat dari bahan-bahan *lipid* modifikasi sehingga memiliki bentuk yang padat pada suhu ruangan. Jika dibandingkan dengan media penghantaran obat berbasis *lipid* yang lain, SLN memiliki beberapa keunggulan, antara lain: bahan-bahan yang ada pada SLN memiliki biokompatibilitas yang cukup baik dengan tubuh manusia, takaran yang mudah diukur dan disterilisasi, pelepasan obat dapat dikontrol dengan komponen-komponen bioaktif yang ada pada SLN, memiliki kapasitas obat yang besar, telah terbukti merupakan substansi penghantaran obat berbasis *lipid* terbaik dalam meningkatkan bioavailabilitas obat yang terenkapsulasi di dalamnya, dan memiliki tingkat stabilitas yang tinggi dalam tubuh manusia.<sup>[21]</sup>

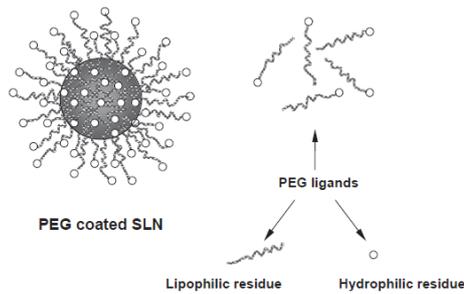
Secara umum, proses persiapan enkapsulasi dengan metode SLN terbagi menjadi dua, yakni teknik homogenisasi panas dan teknik homogenisasi dingin. Teknik homogenisasi dingin dinilai memiliki lebih sedikit kekurangan jika dibandingkan dengan teknik homogenisasi panas. Sedangkan, teknik homogenisasi panas dapat menyebabkan berbagai macam kerusakan pada substansi medikamentosa, seperti degradasi obat akibat temperatur tinggi.<sup>[21]</sup>

Teknik homogenisasi panas dilakukan pada suhu di atas titik leleh dari *lipid* ( $\pm 30^{\circ}\text{C}$  s.d.  $48^{\circ}\text{C}$ ), sehingga dapat dikatakan pula bahwa proses homogenisasi tersebut merupakan suatu proses terhadap emulsi. Pertama, substansi obat yang ingin dienkapsulasi dicampurkan dengan *lipid* yang telah dilelehkan. Selanjutnya, akan terjadi proses dispersi dari fase *lipid* menuju suatu campuran panas yang dinamakan surfaktan-cairan. Pada tahap ini, perlu

dilakukan proses pengadukan cepat namun teratur sehingga dihasilkan suatu campuran yang disebut sebagai preemulsi. Lalu, setelah pembentukkan preemulsi telah terjadi, dilakukan proses homogenisasi bertekanan tinggi. Proses homogenisasi ini bertujuan untuk membuat campuran tersebut menjadi seragam sehingga dihasilkan suatu campuran zat heterogen (dua fase) yang disebut sebagai koloid. Koloid tersebut lebih lanjut didinginkan pada suhu ruangan ( $20^{\circ}\text{C}$  s.d.  $25^{\circ}\text{C}$ ) dengan tujuan agar terjadi proses pemadatan (solidifikasi) menjadi suatu obat yang telah terenkapsulasi SLN.<sup>[21]</sup>

Pada teknik homogenisasi dingin, proses awal dari teknik homogenisasi dingin tidak berbeda dengan teknik dengan temperatur tinggi, yaitu dimulai dengan mencampurkan substansi obat yang diinginkan dengan *lipid* yang telah dilelehkan. Setelah itu, dilakukan proses pengecilan ukuran substansi guna memecah globulus-globulus lemak menjadi beberapa partikel lemak yang lebih kecil. Setelah itu, campuran tersebut disuspensikan dengan air menggunakan alat homogenisasi dan diikuti dengan homogenisasi bertekanan tinggi. Ketika proses tersebut selesai, dihasilkan suatu produk obat yang terenkapsulasi oleh SLN.<sup>[21]</sup>

Walaupun SLN memiliki sifat biokompatibilitas yang baik, beberapa studi menunjukkan bahwa SLN seringkali dikenali sebagai antigen asing di dalam tubuh manusia. Hal tersebut diakibatkan oleh molekul hidrofobik yang bertindak sebagai faktor opsonin dari makrofag sehingga SLN cenderung akan difagositosis oleh berbagai komponen yang ada pada sistem retikuloendotelial. Untuk mencegah terjadinya fagositosis serta memodulasi agar kadar plasma obat dalam darah tetap tinggi, bagian permukaan obat perlu dilapisi lebih lanjut menggunakan *Polyethylene Glycol* (PEG). PEG bekerja dengan menurunkan properti imunologis dari molekul hidrofobik SLN (*bovine serum albumin*) agar tidak terjadi reaksi imunologis antara enzim-enzim pemecah protein, seperti *superoxide dismutase*, *arginase*, dan *asparaginase*.<sup>[22]</sup>



**Gambar 2.2** Skema Representasi dari SLN Termodifikasi PEG dan Struktur Molekuler dari PEG<sup>[11]</sup>

PEG juga memiliki sifat *dual molecule* (memiliki sifat hidrofilik dan hidrofobik) sehingga dapat berikatan dengan SLN yang bersifat hidrofobik. Bagian luar dari PEG (bersifat hidrofilik) berfungsi untuk menyembunyikan molekul hidrofobik SLN yang diyakini merupakan faktor opsonin dari makrofag sehingga PEG secara tidak langsung melindungi SLN dari proses fagositosis.<sup>[22]</sup>

## 2.5 Proses Konstruksi Produk

Proses konstruksi *quercetin* terenkapsulasi SLN dengan modifikasi PEG terbagi atas berbagai tahapan. Tahapan pertama adalah melakukan ekstraksi *quercetin* dari *Allium fistulosum*. Menurut beberapa penelitian, proses ekstraksi senyawa yang memiliki kelarutan terbatas dalam suatu pelarut, seperti *bioflavonoid* dianjurkan menggunakan suatu metode ekstraksi berbasis distilasi yang disebut sebagai ekstraksi *Soxhlet*. Proses ekstraksi *quercetin* dengan metode tersebut berlangsung selama 8 jam dan menghasilkan suatu larutan pekat yang mengandung *quercetin* terkonsentrasi sebesar 174,76 µg/mL dari 2 gram daun bawang kering.<sup>[23,24]</sup>

Selanjutnya, enkapsulasi SLN pada *quercetin* dibuat dengan menggunakan metode homogenisasi dingin. Fase *lipid* cair disiapkan menggunakan *glyceryl monostearate* dan *soy lecithin* yang dilarutkan dalam larutan kloroform aseton hangat berbanding 1:1. Larutan *quercetin* yang telah diekstraksi dicampurkan dengan matriks *lipid* kemudian dilakukan reduksi ukuran (mikronisasi) menggunakan cairan nitrogen serta homogenisasi bertekanan tinggi. Fase larutan tersebut kemudian digabungkan dengan menggunakan PEG-400 (*Polyethylene Glycol*) dalam air dan dipanaskan hingga suhu 80°C.

Selanjutnya, kedua fase digabungkan di bawah agitasi mekanik (selama 6 menit pada amplitudo sebesar 60 %) dan pelarut diuapkan dengan cara memanaskan campuran pada suhu 80°C. Emulsi yang didapatkan setelah penguapan kemudian didinginkan pada suhu 0°C selama 1 jam hingga mengkristal.<sup>[25,26]</sup>

## 2.6 Posologi, Farmakokinetik, dan Farmakodinamik Produk

Berdasarkan penelitian sebelumnya, diketahui bahwa dosis efektif untuk menurunkan tekanan darah yang diujikan pada subjek penelitian tikus adalah sebesar 300 µg/kgBB.<sup>[5]</sup> Konversi dosis dari tikus ke manusia dihitung dengan menggunakan rumus *Human Equivalent Dose* (HED) dalam satuan µg/kgBB. Dosis pada hewan dikalikan dengan pembagian antara konstanta *Michaelis* (Km) hewan dan Km manusia. Masing-masing nilai Km untuk tikus dan untuk manusia berturut-turut adalah 3 dan 37.<sup>[27]</sup>

$$HED = 300 \times \frac{3}{37} = 24,32 \mu\text{g/kgBB}$$

SLN dapat diadministrasikan secara per oral, parenteral, dan topikal. Namun, *quercetin* sebagai turunan senyawa *flavonoid* menunjukkan efikasi yang lebih baik jika diadministrasikan secara oral atau topikal.<sup>[28]</sup> Berdasarkan pemaparan tersebut, metode administrasi yang dianjurkan untuk *quercetin* adalah menggunakan administrasi per oral. Selain itu, sehubungan dengan pembuatan suatu obat dengan metode administrasi oral, diperlukan adanya penentuan dosis sediaan. Menurut *Food and Drug Administration* (FDA), untuk menentukan dosis sediaan, dosis efektif perlu dikalikan dengan *mean* (rata-rata) berat badan orang dewasa, yaitu 60 kg. Dengan demikian, dosis sediaan dari *quercetin* terenkapsulasi SLN dengan modifikasi PEG adalah:<sup>[27]</sup>

$$\begin{aligned} \text{Dosis sediaan} &= 24,32 \times 60 = 1.460 \mu\text{g} \\ &\approx 1,5 \text{ mg} \end{aligned}$$

Tinjauan farmakokinetik meliputi pokok pembahasan absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi. Sifat SLN yang menyerupai *lipid* mengakibatkan miripnya proses pencernaan SLN dengan proses pencernaan *lipid*. Proses pencernaan SLN dimulai dengan pemecahan lemak melalui proses

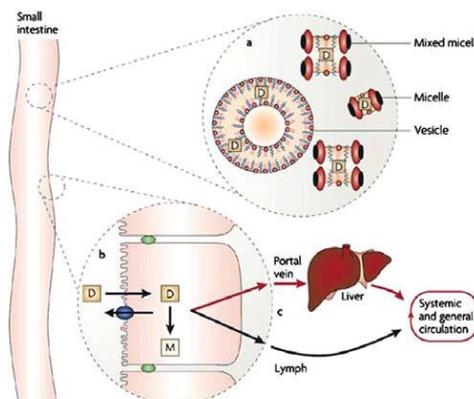
hidrolisis menjadi asam lemak dan gliserol menggunakan enzim lipase yang disekresikan oleh *chief cells* di lambung. Setelah produk pemecahan di atas sampai ke duodenum, asam lemak akan menginduksi pankreas untuk mensekresikan enzim kolesistokinin agar dikeluarkan enzim kolipase guna memecah trigliserida lebih lanjut.<sup>[29]</sup>

Selanjutnya, terbentuklah *micelles* (misel), suatu substansi koloid yang memiliki fungsi agar partikel lemak tersebut dapat siap diserap oleh vili usus.

Misel tersebut akan diserap dengan metode transpor difusi pasif, difusi terfasilitasi, dan transpor aktif melalui membran enterosit. Setelah diserap, di dalam sitosol, protein pengangkut akan membawa asam lemak tersebut menuju retikulum endoplasma halus. Di dalam retikulum endoplasma halus, asam lemak dan gliserol akan dibawa menuju badan golgi dan dilepas secara eksositosis menuju ruang ekstraseluler dalam bentuk vesikel. Langkah penting lain adalah penyerapan bahan aktif obat (*quercetin*) melalui perantara lipoprotein usus (kilomikron). Selama fase penyerapan, molekul obat biasanya dimetabolisme dengan enzim sitokrom P450 3A4 yang ada pada konsentrasi tinggi di ujung vili usus halus. Studi menunjukkan bahwa adanya metabolisme dari enzim tersebut meningkatkan bioavailabilitas obat jika diadministrasikan dengan *lipid*. Hal ini yang menyebabkan obat-obatan yang bersifat lipofilik cenderung memiliki waktu paruh yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan obat-obatan hidrofilik.<sup>[29]</sup>

Mayoritas dari obat-obatan yang diadministrasikan secara oral memiliki akses menuju sirkulasi sistemik akibat proses absorpsi yang melewati sistem peredaran darah portal. Namun, obat-obatan yang bersifat sangat lipofilik seperti SLN termodifikasi PEG memiliki akses menuju sirkulasi sistemik melalui sistem peredaran limfatik. Dengan demikian, obat-obatan yang bersifat lipofilik cenderung memiliki bioavailabilitas tinggi di dalam tubuh manusia karena tidak melewati metabolisme lintas pertama yang ada pada hati. Selain itu, penambahan modifikasi PEG pada produk tersebut mengurangi *clearance* obat oleh sistem retikuloendotelial sehingga waktu paruh

dari obat ini akan semakin meningkat.<sup>[29]</sup> Hal tersebut didukung oleh hasil studi yang dilakukan oleh Das *et al*<sup>[30]</sup> yang menunjukkan bahwa waktu paruh dari *quercetin* terenkapsulasi SLN dengan modifikasi PEG dapat mencapai tujuh hari di dalam sirkulasi. Aspek farmakokinetik terakhir, yakni ekskresi menunjukkan bahwa *quercetin* akan dieliminasi secara efektif di ginjal akibat sifatnya yang sangat *biodegradable*.<sup>[29]</sup>



**Gambar 3.3** Proses Skematik Distribusi dan Metabolisme Obat Lipofilik di Dalam Tubuh Manusia<sup>[29]</sup>

Selain aspek farmakokinetik, tinjauan farmakodinamik membahas mengenai efek biokimiawi obat, fisiologi obat, serta mekanisme kerjanya. Sesuai dengan pemaparan mengenai mekanisme kerja *quercetin* dalam menurunkan tekanan darah, *quercetin* memiliki berbagai cara yang berbeda-beda, yaitu mengurangi stres oksidatif, menghambat RAAS, meningkatkan integritas sel-sel endotel pembuluh darah, serta bekerja secara langsung pada otot polos pembuluh darah dengan tujuan untuk meningkatkan fungsi vaskular di dalam tubuh manusia.<sup>[14,15,16,17]</sup>

## 2.7 Human Effect Matrix

*Human Effect Matrix* membahas mengenai toksikologi serta efek samping yang dapat ditimbulkan suatu obat terhadap tubuh manusia. Berdasarkan studi *review* yang dilakukan oleh Harwood *et al*<sup>[31]</sup> mengenai tinjauan toksikologi dari *quercetin*, disebutkan bahwa pemberian dosis tinggi dari *quercetin* tidak memiliki efek toksik terhadap tubuh manusia. Selain itu, *review* dari berbagai studi *single/double-blind studies* maupun

*observational studies* menunjukkan bahwa *quercetin* tidak memiliki efek samping merugikan bagi tubuh manusia. Oleh karena itu, *quercetin* dinyatakan sebagai substansi GRAS (*Generally Recognized As Safe*).<sup>[32]</sup>

### 3. SIMPULAN

Berdasarkan pemaparan sebelumnya, *quercetin* terenkapsulasi SLN dengan modifikasi PEG sangat berpotensi untuk digunakan sebagai inovasi terapi pada penderita hipertensi. Walaupun studi preklinik di bidang farmakologi belum dilakukan, adanya potensi *quercetin* dalam menurunkan tekanan darah melalui berbagai prinsip mekanisme kerja dapat dijadikan terobosan terbaru dalam pengembangan terapi hipertensi.

### DAFTAR PUSTAKA

1. WHO | Raised blood pressure [Internet]. WHO. [cited 2017 Jan 23]. Available from: [http://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/blood\\_pressure\\_prevalence\\_text/en/](http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_pressure_prevalence_text/en/).
2. WHO. A global brief on hypertension: Silent killer, global public health crisis: World health day. 2013 [Internet]. World Health Organization; 2013 [cited 2017 Jan 23]. Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/79059>.
3. Depkes RI – Hasil RISKESDAS 2013 [Internet]. [cited 2017 Jan 23]. Available from: [www.depkes.go.id/resources/download/general/Hasil%20Riskasdas%202013.pdf](http://www.depkes.go.id/resources/download/general/Hasil%20Riskasdas%202013.pdf).
4. Miean KH, Mohamed S. Flavonoid (myricetin, quercetin, kaempferol, luteolin, and apigenin) content of edible tropical plants. *J Agric Food Chem*. 2001;49:3106–3112.
5. Larson AJ, Symons JD, Jalili T. Therapeutic potential of quercetin to decrease blood pressure: Review of efficacy and mechanisms. *Adv Nutr Bethesda Md*. 2012;3:39–46.
6. Brüll V, Burak C, Stoffel-Wagner B, Wolfram S, Nickenig G, Müller C, et al. Effects of a quercetin-rich onion skin extract on 24 h ambulatory blood pressure and endothelial function in overweight-to-obese patients with (pre-)hypertension: a randomised double-blinded placebo-controlled cross-over trial. *Br J Nutr*. 2015;114:1263–77.
7. Perez-Vizcaino F, Duarte J, Jimenez R, Santos-Buelga C, Osuna A. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin. *Pharmacol Rep PR*. 2009;61:67–75.
8. Morales-Cano D, Menendez C, Moreno E, Moral-Sanz J, Barreira B, Galindo P, et al. The flavonoid quercetin reverses pulmonary hypertension in rats. *PLoS One*. 2014;9:e114492.
9. Yamamoto Y, OUE E. Antihypertensive effect of quercetin in rats fed with a high-fat high-sucrose diet. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2006;70:933–9.
10. Dang H, Meng MHW, Zhao H, Iqbal J, Dai R, Deng Y, et al. Luteolin-loaded Solid Lipid Nanoparticles synthesis, characterization, & improvement of bioavailability, pharmacokinetics in vitro and vivo studies. *J Nanopart Res*. 2014;16:2347.
11. Uner M, Yener G. Importance of Solid Lipid Nanoparticle (SLN) in various administration routes and future perspectives. *Int J Nanomedicine*. 2007;2:289–300.
12. Bentz AB. A review of quercetin: Chemistry, antioxidant properties, and bioavailability. *J Young Investig*. 2009;29:358–362.
13. Kurepa J, Shull TE and Smalle JA. Quercetin feeding protects plants against oxidative stress. *F1000Research*. 2016;5:2430.
14. Duarte J, Perez-Palencia R, Vargas F, Ocete MA, Perez-Vizcaino F, Zarzuelo A, et al. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin in spontaneously hypertensive rats. *Br J Pharmacol*. 2001;133:117–124.
15. Loizzo MR, Said A, Tundis R, Rashed K, Statti GA, Hufner A, et al. Inhibition of angiotensin converting enzyme (ACE) by flavonoids isolated from *Ailanthus excelsa* (Roxb) (Simaroubaceae). *Phytother Res*. 2007;21:32–36.
16. Sanchez M, Galisteo M, Vera R, Villar IC, Zarzuelo A, Tamargo J, et al. Quercetin downregulates NADPH oxidase, increases eNOS activity and

- prevents endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*. 2006;24:75–84.
17. Galindo P, Rodriguez-Gómez I, González-Manzano S, Dueñas M, Jiménez R, Menéndez C, et al. Glucuronidated quercetin lowers blood pressure in spontaneously hypertensive rats via deconjugation. *PLoS ONE*. 2012;7:e32673.
  18. Perez-Vizcaino F, Ibarra M, Cogolludo AL, Duarte J, Zaragoza-Arnaz F, Moreno L, et al. Endothelium-independent vasodilator effects of the flavonoid quercetin and its methylated metabolites in rat conduction and resistance arteries. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;302:66–72.
  19. Thilakarathna SH, Rupasinghe HPV. Flavonoid bioavailability and attempts for bioavailability enhancement. *Nutrients*. 2013;5:3367–3387.
  20. Kesarwani K, Gupta R. Bioavailability enhancers of herbal origin: An overview. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2013;3:253–266.
  21. Ekambaram P, Sathali AH, Priyanka K. Solid Lipid Nanoparticles: A review. *Sci Revs Chem Commun*. 2012;2:80–102.
  22. Bocca C, Caputo O, Cavalli R, Gabriel L, Miglietta A, Gasco MR. Phagocytic uptake of fluorescent stealth and non-stealth Solid Lipid Nanoparticles. *Int J Pharm*. 2001;175:185–193.
  23. Manasa M, Kumar SM, Vangalapati M. Modelling and purification of quercetin from skin of *Allium cepa* by soxhlet extractor. *ResearchGate*. 2014;9:248–51.
  24. Jensen WB. The origin of the soxhlet extractor. *J Chem Educ*. 2007;84:1913.
  25. Singh H. Nanotechnology applications in functional foods: Opportunities and challenges. *Prev Nutr Food Sci*. 2016;21:1–8.
  26. Vijayakumar A, Baskaran R, Jang YS, Oh SH, Yoo BK. Quercetin-loaded Solid Lipid Nanoparticle dispersion with improved physicochemical properties and cellular uptake. *AAPS PharmSciTech*. 2016;8:1–12.
  27. FDA – Guidance for industry estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers [Internet]. [cited 2017 Jan 23]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm078932.pdf>.
  28. Mukherjee S, Ray S, Thakur S. Solid Lipid Nanoparticles: A modern formulation approach in drug delivery system. *Indian J Pharm Sci*. 2009;71:349–358.
  29. Jawahar N, Meyyanathan SN, Reddy G, Sood S. Solid Lipid Nanoparticles for oral delivery of poorly soluble drugs. *J Pharm Sci*. 2012;4:1848–1855.
  30. Das S, Chaudhury A. Recent advances in lipid nanoparticle formulations with solid matrix for oral drug delivery. *AAPS PharmSciTech*. 2011;12:62–76.
  31. Harwood M, Nikiel BD, Borzelleca JF, Flamm GW, Williams GM, Lines TC, et al. A critical review of the data related to the safety of quercetin and lack of evidence of in vivo toxicity, including lack of genotoxic/carcinogenic properties. *Food Chem Toxicol*. 2007;45:2179–2205.
  32. Quercetin [Internet]. [cited 2017 Jan 23]. Available from: <https://examine.com/supplements/quercetin/>.

# PENGARUH EKSTRAK DAUN LIDAH MERTUA (*SANSEVIERIA TRIFASCIATA LAURENTII*) TERHADAP JUMLAH ERITROSIT TIKUS PUTIH (*RATTUS NORVEGICUS STRAIN WISTAR*) YANG DIINDUKSI TIMBAL PER-ORAL

Adib Danurdipta<sup>1</sup>, Yusri Chizma Najwa<sup>1</sup>, Rif'atul Ifada<sup>1</sup>,  
Sri Setya Wahyu Ningrum<sup>1</sup>, Riswanda Imawan<sup>1</sup>, Diah Hermayanti<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah  
Malang, Malang, Indonesia

<sup>2</sup>Bagian Patologi Klinik, Laboratorium Biomedik Fakultas  
Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang,  
Indonesia

<sup>2</sup>Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran  
Universitas Sebelas Maret

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Timbal yang mencemari makanan dapat menyebabkan keracunan timbal sub-akut. Timbal diperkirakan berhubungan dengan inhibisi pada *pyrimidine-5' nucleotidase* dan menyebabkan anemia hemolitik. Terapi saat ini dinilai belum efektif menangani keracunan timbal. Lidah mertua (*Sansevieria trifasciata Laurentii*) memiliki kandungan *pregnane glycoside* dan vitamin C sebagai antioksidan yang mampu mengikat logam berat timbal.

**Tujuan:** Mengetahui bagaimana pengaruh pemberian ekstrak daun lidah mertua terhadap jumlah eritrosit darah tikus (*Rattus norvegicus strain wistar*) yang telah diinduksi oleh timbal per-oral.

**Metode Penelitian:** Penelitian ini menggunakan desain *True Experimental Post Test Only Group Design* selama 15 hari. Lima kelompok tikus, yaitu kelompok tanpa perlakuan (K-), kelompok yang diinduksi timbal (K+), serta kelompok P1; P2; P3 diberi induksi timbal dan ekstrak daun lidah mertua. Induksi timbal menggunakan larutan timbal asetat dosis 15 mg/ 100 gBB/ hari. Satu jam kemudian, ekstrak daun lidah mertua diberikan per-oral pada kelompok P1; P2; dan P3 dengan dosis secara berurutan 8,3; 41; 83 mg/ kgBB/ hari. Pengambilan sampel darah tikus melalui ventrikel kemudian dilakukan uji kadar timbal menggunakan mesin hitung darah lengkap Horiba Medical™ ABX Micros 60 buatan Prancis.

**Hasil Penelitian dan Pembahasan:** Hasil dari uji komparasi *Oneway ANOVA* didapatkan nilai signifikansi  $p=0.69$  yang berarti penelitian ini tidak terdapat perbedaan bermakna antara jumlah eritrosit pada seluruh kelompok.

**Kesimpulan:** Ekstrak daun lidah mertua (*Sansevieria trifasciata Laurentii*) tidak memberikan perbedaan bermakna terhadap jumlah eritrosit tikus (*Rattus norvegicus strain wistar*) yang diinduksi timbal secara per-oral. Perlu penelitian lebih lanjut dengan dosis yang lebih tinggi dan dengan teknik yang lebih baik

**Kata Kunci:** jumlah eritrosit, *Sansevieria trifasciata Laurentii*, timbal asetat

## ABSTRACT

**Background:** *Plumbum* that contaminates food can cause sub-acute *plumbum* intoxication. The effectiveness of present *plumbum* intoxication therapy is still debated. Meanwhile, *Sansevieria trifasciata Laurentii* contains *pregnane glycoside* and *vitamin C* as antioxidant that can adsorb *plumbum*

**Objective:** This experiment to find out how the effect of *Sansevieria trifasciata Laurentii* leaves extract intervention to erythrocyte level in rat blood (*Rattus norvegicus* strain wistar) that induced by orally *plumbum* intervention.

**Method:** The method is Post Test Only Group Design for 15 days. There were five groups of rats: without intervention of Pb and extract (K-); Pb-only intervention (K+), intervention Pb and extract for group P1, P2, P3. Firstly, lead intervention was given 15 mg/100 gBB/day by using *plumbum acetate* solution. An hour later, *Sansevieria trifasciata Laurentii* leaves extract was given for each group P1; P2; and P3. The dose for each group, sequentially, was 8,3; 41; 83 mg/ KgW/days. Then, rat blood from ventricle is tested by using blood cell counter Horiba™.

**Result:** result of comparison test Oneway ANOVA was  $p = 0,690$ . It means that there was no significant different among erythrocytes level in every group.

**Conclusion:** *Sansevieria trifasciata Laurentii* leaves extract doesn't give significant different to the erythrocytes level of rat blood (*Rattus norvegicus* strain wistar) that induced by orally *plumbum* intervention. Further research is needed with higher dose of extract and better technical research.

**Keywords:** erythrocytes level in rat blood, *plumbum acetate*, *Sansevieria trifasciata Laurentii*

## 1. PENDAHULUAN

Penelitian ini memiliki tujuan umum, yakni untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun lidah mertua (*Sansevieria trifasciata Laurentii*) terhadap jumlah eritrosit tikus putih (*Rattus norvegicus* strain Wistar) yang diinduksi timbal per-oral. Adapun tujuan khususnya adalah menentukan dosis optimum dari ekstrak daun lidah mertua (*Sansevieria trifasciata Laurentii*) untuk mengatasi keracunan timbal per-oral serta mengetahui korelasi pemberian ekstrak daun lidah mertua (*Sansevieria trifasciata Laurentii*) terhadap jumlah eritrosit tikus putih (*Rattus norvegicus* strain Wistar) yang diinduksi timbal per-oral.

Kemajuan industri saat ini membawa hidup yang serba cepat dan mudah, salah satunya di bidang transportasi dan ketersediaan energi. Namun, sebagian emisi atau zat sisa yang dibuang sangat berbahaya dan menyebabkan pencemaran lingkungan. Tak jarang, tumpukan emisi atau zat sisa tersebut secara tidak langsung berdampak pula pada kesehatan manusia. Timbal merupakan logam berat dan merupakan salah satu zat pencemar lingkungan. Timbal biasa mengontaminasi lingkungan pada air

baku minum, sarana mandi cuci kakus atau MCK, makanan, dan debu di sekitar lingkungan rumah. Cara masuk timbal ke tubuh dapat melalui makanan (65%), air (20%), dan pernafasan (15%).<sup>[1]</sup> Contoh makanan yang biasa mengandung timbal adalah makanan dari sumber hewani. Bagian hewan yang memiliki kadar timbal tertinggi adalah hepar, ginjal, daging, dan tulang. Setiap hewan, seperti sapi dan kerbau, memiliki kadar timbal yang berbeda-beda, beberapa diantaranya melebihi ambang batas yang diperbolehkan, seperti pada dagingnya. Timbal juga ditemui pada susu sapi, tetapi tidak setinggi kadar timbal pada darah. Daging ayam juga dilaporkan memiliki kandungan timbal di dalamnya.<sup>[2]</sup> Sumber utama kandungan timbal pada daging berasal dari udara dan air. Selain itu, tinta koran yang biasa dijadikan pembungkus daging juga dilaporkan menyebabkan munculnya timbal pada daging.<sup>[3]</sup> Apabila masuk ke tubuh dan melebihi ambang, timbal dapat menyebabkan kondisi yang disebut keracunan timbal. Efek keracunan timbal kronis terjadi sebagai akibat paparan timbal yang sedikit demi sedikit dalam jangka waktu yang lama, dapat terjadi pada kurun waktu bulanan hingga

tahunan. Efek keracunan timbal kronis biasanya menimbulkan gejala yang tidak spesifik pada hampir semua sistem tubuh. Efek negatif keracunan timbal kronis pada eritrosit adalah destruksi eritrosit atau dikenal dengan anemia hemolitik. Anemia hemolitik yang terjadi karena keracunan Pb disebabkan oleh singkatnya masa hidup eritrosit. Patogenesis terjadinya hemolisis pada keracunan Pb diperkirakan berhubungan dengan inhibisi pada *pyrimidine-5' nucleotidase*.<sup>[4]</sup>

Banyaknya masalah kesehatan yang timbul karena timbal belum diimbangi dengan tersedianya alternatif pengobatan yang memadai. Saat ini, *ethylenediaminetetraacetic acid* atau EDTA merupakan terapi yang dianggap terbaik untuk penderita keracunan timbal. Namun, terapi EDTA kurang maksimal menurunkan kadar timbal.<sup>[5]</sup>

Di sisi lain, Indonesia merupakan daerah yang kaya akan tanaman herbal, salah satunya adalah *Sansevieria Trifasciata Laurentii* atau lidah mertua. Tanaman ini memiliki keunggulan dimana pada tiap helai daunnya mengandung senyawa aktif *pregnane glycoside* yang berfungsi sebagai absorpsi zat-zat polutan menjadi senyawa organik, gula, dan asam amino, sehingga tanaman ini sangat resisten terhadap polutan di daerah padat lalu lintas, ruangan dengan asap rokok, serta tempat yang tercemar limbah perak (Ag) dan timbal (Pb). Berdasarkan penelitian Mukhlisin secara *in vitro*, diperoleh hasil bahwa ekstrak *Sansevieria Trifasciata Laurentii* dengan kepekatan 100% sebanyak 5,5 ml dapat menyerap seluruh timbal yang terkandung dalam larutan timbal konsentrasi 0,1 M sebanyak 5 ml.<sup>[6]</sup>

Maka, perlu dicari alternatif terapi keracunan timbal dari bahan yang mudah didapat masyarakat. Selain itu, perlu dilakukan riset apakah *Sansevieria Trifasciata Laurentii* secara *in vivo* memiliki efektivitas yang sama seperti uji *in vitro* sebelumnya.

## 2. METODE

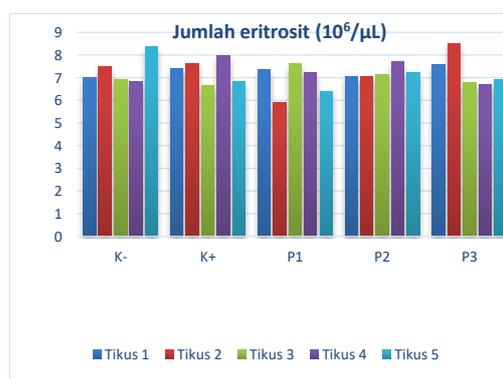
Penelitian dilakukan dengan metode *true experimental : Post Test Randomized Control Group Design* dengan menginduksi timbal per-oral. Dilakukan penghitungan jumlah eritrosit tikus strain Wistar (*Rattus norvegicus*) dengan mengambil lokasi di Laboratorium

Biomedik Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Malang dan Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang selama 4 bulan, pada bulan Februari 2016- Mei 2016. Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan Strain Wistar (*Rattus norvegicus*). Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) Strain Wistar sebanyak 25 ekor berumur 2-2,5 bulan dengan berat badan 110-160 gram. Jumlah eritrosit darah tikus yang telah diambil dari ventrikel kiri dengan menggunakan spuit dihitung menggunakan alat hitung parameter darah lengkap Horiba Medical™ ABX Micros 60 buatan Prancis. Hasil tersebut dianalisis dengan uji normalitas Saphiro-Wilk, uji homogenitas Levene's, uji *One Way Anova*, uji post hoc bonferoni yang merupakan kelanjutan dari uji Anova, dan uji Regresi Linier.<sup>[7]</sup>

## 3. HASIL PENELITIAN

### 3.1 Hasil Umum

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh, perbedaan rata-rata jumlah eritrosit tikus (*Rattus norvegicus strain wistar*) pada lima kelompok tikus yaitu kontrol negatif (K-), kontrol positif (K+), dosis ekstrak lidah mertua 8,3 mg/kgBB/hari (P1), 41 mg/kgBB/hari (P2), dan 83 mg/kgBB/hari (P3). Hasil uji hitung jumlah eritrosit darah terhadap lima kelompok tikus tersebut adalah sebagai berikut:

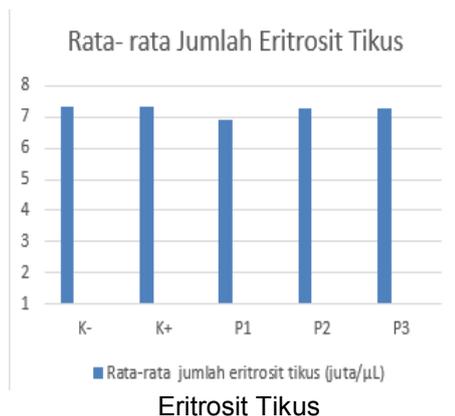


**Gambar 1.** Hasil Penelitian Jumlah Eritrosit Darah Tikus

Berdasarkan tabel 5.1 diatas terlihat bahwa kontrol negatif memiliki rata-rata jumlah eritrosit darah yaitu  $7,33 \times 10^6/\mu\text{L}$ . Data tikus kontrol negatif

menunjukkan jumlah eritrosit darah bernilai  $7,31 \times 10^6$  sel/ $\mu$ L. Hal ini menunjukkan bahwa dosis timbal asetat yang diberikan pada kelompok K+, P1, P2, dan P3 selama penelitian mampu memberikan efek melisiskan eritrosit darah tikus. Namun, pada kelompok P1, P2, dan P3 terdapat kecenderungan rata-rata jumlah eritrosit yang lebih rendah dari kelompok K+ dan K- dengan nilai terendah pada kelompok P1, yakni  $6,91 \times 10^6$  sel/ $\mu$ L. Hal ini terjadi karena pada kelompok P1 terdapat 1 tikus dengan jumlah eritrosit yang rendah diantara tikus lain dalam penelitian ini, yakni  $5,92 \times 10^6$  sel/ $\mu$ L. Kenaikan pemberian dosis ekstrak lidah mertua (*Sansevieria trifasciata Laurentii*) pada kelompok perlakuan P1, P2, dan P3 memberikan perbedaan yang bermakna terhadap penurunan lisis eritrosit darah tikus (*Rattus norvegicus strain wistar*) yang telah diinduksi timbal asetat per-oral. Pengaruh tersebut dapat dilihat dari peningkatan nilai rata-rata jumlah eritrosit darah tikus pada P1 yaitu  $6,91 \times 10^6$  sel/ $\mu$ L, kemudian semakin meningkat pada kelompok P2 yaitu  $7,28 \times 10^6$  sel/ $\mu$ L, dan kelompok P3 yaitu  $7,30 \times 10^6$  sel/ $\mu$ L. Namun, kenikannya tidak setinggi rata-rata jumlah eritrosit pada kelompok K-, yakni  $7,31 \times 10^6$  sel/ $\mu$ L. Grafik rata-rata jumlah eritrosit darah tikus pada tiap kelompok perlakuan disajikan sebagai berikut:

Gambar 2. Grafik Rata-rata Jumlah



Dengan demikian, berdasarkan gambar 5.1 dapat dikatakan bahwa penambahan dosis ekstrak lidah mertua dari dosis 8,3 mg (P1) menjadi 41 mg (P2), dan 83 mg (P3) semakin menurunkan lisis eritrosit darah tikus akibat keracunan timbal per-oral.

Sedangkan dosis ekstrak lidah mertua yang paling berpengaruh untuk meningkatkan jumlah eritrosit darah dalam penelitian ini adalah 83 mg (P3). Meskipun demikian, pemberian ekstrak lidah mertua dengan dosis 83 mg belum mencapai rata-rata kadar timbal darah tikus seperti pada kelompok kontrol negatif serta perlu pencarian lebih lanjut mengenai penyebab jumlah eritrosit pada kelompok P1, P2, dan P3 yang lebih rendah dari K+.

### 3.2 Analisis Data

Dilakukan analisis data hasil penelitian dengan uji normalitas *Shapiro-Wilk* dan uji homogenitas *Levene's* sebagai syarat dilakukannya uji komparasi *Oneway ANOVA*. Uji normalitas *Shapiro-Wilk* didapatkan nilai  $p = 0,995$  sehingga hal ini menunjukkan bahwa distribusi data normal. Sedangkan pada uji homogenitas *Levene's*, didapatkan nilai  $p = 0,091$  sehingga hal ini menunjukkan bahwa varian data pada masing-masing perlakuan bersifat homogen. Berdasarkan hal tersebut, maka syarat dilakukan uji parametrik *Oneway ANOVA* terpenuhi. Signifikansi hasil uji parametrik *Oneway ANOVA* adalah  $p = 0,690$  yang menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara jumlah eritrosit darah pada seluruh kelompok. Dengan demikian, data tersebut tidak bisa dilakukan uji lebih lanjut.

## 4. PEMBAHASAN

Pemberian timbal per-oral menggunakan larutan timbal asetat 15 mg/ 100 gBB selama 15 hari dalam penelitian ini tidak menimbulkan efek penurunan jumlah eritrosit darah tikus akibat lisis pada kelompok K+. Hal ini tidak sesuai dengan penelitian sebelumnya, yaitu dengan pemberian larutan timbal asetat dengan dosis 15 mg/ 100 gBB selama 15 hari mampu menimbulkan keracunan timbal sub akut pada tikus (*Rattus norvegicus strain wistar*).<sup>[8]</sup> Namun, pada kelompok P1 yang diberi larutan timbal dan dosis ekstrak lidah mertua sebesar 8,3 mg/kgBB terjadi penurunan jumlah eritrosit. Di sisi lain, jumlah eritrosit pada kelompok P2 dengan dosis ekstrak lidah mertua sebesar 41 mg/kgBB dan P3 dengan dosis 83 mg/kgBB mengalami peningkatan.

Apabila hasil penelitian dianalisis dengan uji parametrik *Oneway ANOVA*, nilai signifikansi yang didapat adalah  $p = 0,690$  yang memiliki arti bahwa dalam penelitian ini tidak terdapat perbedaan bermakna antara jumlah eritrosit darah pada seluruh kelompok. Diduga, hasil ini didapat akibat dari hambatan yang dialami peneliti, yakni sebagian ekstrak yang tidak masuk ke saluran cerna pada tikus pada kelompok P1. Tidak masuknya sebagian ekstrak pada saat perlakuan akan berdampak pada penurunan efek ekstrak lidah mertua dalam menurunkan lisis pada eritrosit tikus. Selain itu, ada sebagian larutan timbal asetat yang tidak masuk ke saluran cerna pada tikus K+. Hal ini diduga sebagai penyebab jumlah sel eritrosit kelompok K+ tidak berbeda jauh dengan K-.

Ekstrak daun lidah mertua dengan dosis 8,3 mg, 41 mg, dan 83 mg, diberikan secara per-oral satu jam setelah dilakukan induksi timbal tidak mampu meningkatkan jumlah eritrosit darah tikus melebihi kelompok K- dan K+. Hal ini tidak sesuai dengan penelitian sebelumnya dimana penggunaan ekstrak lidah mertua pada dosis tersebut mampu memberikan efek terapi pada tikus (*Rattus norvegicus strain wistar*).<sup>[9]</sup>

Keracunan timbal dibagi menjadi tiga macam yaitu keracunan timbal akut, sub akut, dan kronis. Keracunan timbal sub akut sendiri paling banyak disebabkan karena timbal asetat yang masuk lewat saluran pencernaan. Larutan timbal asetat yang masuk akan terionisasi menjadi  $Pb^{2+}$  dalam saluran pencernaan. Timbal ( $Pb^{2+}$ ) ini kemudian terabsorpsi masuk ke dalam pembuluh darah. Dalam sirkulasi darah, 95% timbal ( $Pb^{2+}$ ) diikat oleh eritrosit dan 5 % tetap berada dalam plasma darah. Pemendekan usia eritrosit yang disebabkan oleh keracunan timbal adalah sifat asli eritrosit yang rentan terhadap stres oksidatif, minimnya simpanan enzim antioksidan yang dimiliki eritrosit, dan minimnya retikulum endoplasma kasar eritrosit serta ikatan langsung  $Pb^{2+}$  pada eritrosit sehingga membuatnya rentan kemudian lisis. Hal inilah proses yang menyebabkan anemia hemolitik akibat keracunan timbal.<sup>[10]</sup>

Proses penurunan lisis eritrosit tikus sebenarnya bisa diperankan oleh zat *pregnane glycoside* dapat mencegah ikatan  $Pb^{2+}$  eritrosit dan sel-sel lainnya sehingga tidak dapat melisis eritrosit

serta tidak menghasilkan radikal bebas.<sup>[6]</sup> Mekanisme absorpsi ini juga bisa disebut sifat antioksidan sekunder.<sup>[11]</sup> Selain itu, lidah mertua juga memiliki senyawa aktif vitamin C yang merupakan antioksidan sekunder dengan mekanisme memotong reaksi oksidasi berantai dari radikal bebas atau dengan cara menangkapnya (*scavenger free radical*) sehingga radikal bebas tidak beraksi dengan komponen seluler.<sup>[11]</sup> Namun, hasil penelitian ini menunjukkan tidak adanya perbedaan yang bermakna pada penurunan lisis eritrosit darah tikus.

Faktor lain yang dapat memengaruhi hasil yang menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna adalah faktor endogen maupun faktor eksogen. Faktor endogen antara lain kemampuan absorpsi zat aktif lidah mertua pada saluran pencernaan tikus yang berbeda antar tikus, kemampuan absorpsi terhadap larutan timbal asetat, atau berupa senyawa antioksidan endogen yang berperan dalam mencegah ikatan timbal ( $Pb^{2+}$ ) dengan molekul penting tubuh lemahnya faktor imunitas, daya absorpsi tikus terhadap timbal yang tinggi,<sup>[11]</sup> serta zat lain yang kemungkinan berada dalam ekstrak lidah mertua menyebabkan fenomena ini terjadi. Selain itu, parameter darah lengkap, seperti eritrosit, dipengaruhi pula oleh faktor genetik dan epigenetik. Walaupun hal ini bisa diminimalisasi dengan mengambil tikus dari peternak atau supplier yang sama, kita tidak bisa mengetahui apakah tikus penelitian berasal dari indukan yang sama sehingga bisa jadi memang tikus kita berasal dari galur tikus yang berkadar eritrosit rendah. Hal ini dibuktikan dalam penelitian Kampfmann *et al* yang dilakukan di Jerman pada tahun 2012 dengan membandingkan parameter hematologi tikus strain wistar dari 2 peternakan tikus berbeda. Hasilnya adalah jumlah eritrosit kelompok tikus yang berasal dari kedua peternakan memiliki rentang yang lebar, yakni 8,2- 9,5 juta sel/ $\mu$ L dan 8,4- 10,1 juta sel/ $\mu$ L.<sup>[12]</sup> Faktor endogen ini tidak dapat dilakukan intervensi untuk diminimalisasi.

Faktor eksogen adalah berupa kondisi lingkungan tikus sebelum menjadi hewan coba yang memengaruhi kondisi salah satu tikus yang memiliki jumlah eritrosit yang terpaut jauh dari sampel kelompok yang sama. Faktor eksogen ini

diminimalisasi oleh peneliti dengan memakai tikus dari lingkungan yang sama dan dari peternak tikus yang sama. Selain itu, kemampuan adaptasi dan asupan nutrisi dari makanan dan minuman tikus juga memengaruhi kemampuan metabolisme tubuh untuk menangkal zat radikal yang berpengaruh pada kemampuan melawan efek timbal ( $Pb^{2+}$ ). Faktor ini diminimalisasi oleh peneliti dengan mengontol makanan dan minuman sama untuk seluruh tikus coba serta menempatkan seluruh tikus coba kondisi lingkungan yang sama (cahaya, suhu, kelembaban, dll).

Berdasarkan olahan data primer yang didapat, penelitian ini memiliki beberapa kelemahan dan keterbatasan, diantaranya adalah penelitian ini tidak meneliti adanya pengaruh yang dihasilkan dari antioksidan endogen yang juga berpengaruh terhadap naik atau turunnya jumlah eritrosit darah. Selain itu, rentang dosis yang digunakan terlalu sempit dan belum memberikan hasil yang bermakna terhadap penurunan lisis eritrosit darah tikus.

Dari hasil analisis data yang diperoleh, maka hipotesis tentang terdapatnya pengaruh pemberian ekstrak lidah mertua (*Sansevieria trifasciata laurentii*) terhadap jumlah eritrosit darah tikus (*Rattus norvegicus strain wistar*) yang diinduksi timbal per-oral adalah tidak terbukti. Pengaruh ekstrak lidah mertua pada penelitian ini berupa pencegahan efek  $Pb^{2+}$  terhadap peningkatan fragilitas serta terbentuknya stres oksidatif yang dapat melisis eritrosit yang seharusnya diperankan oleh *pregnane glycoside* dan vitamin C yang terkandung dalam ekstrak lidah mertua tidak menimbulkan perbedaan yang bermakna pada peningkatan jumlah eritrosit tikus. Namun, masih diperlukan penelitian lebih lanjut dengan meminimalisasi faktor-faktor endogen, eksogen, serta pemurnian ekstrak dengan hanya mengambil zat yang diperlukan.

## 5. SIMPULAN

Dari hasil penelitian penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun lidah mertua (*Sansevieria trifasciata Laurentii*) tidak memberikan perbedaan bermakna terhadap jumlah eritrosit tikus putih (*Rattus norvegicus strain Wistar*) yang diinduksi timbal per-oral. Selain itu, penelitian ini juga tidak dapat dilakukan

penentuan dosis optimum serta korelasi dari ekstrak daun lidah mertua (*Sansevieria trifasciata Laurentii*) untuk mengatasi keracunan timbal per-oral.

Keterbatasan penelitian ini yang tidak meneliti pengaruh faktor endogen dan eksogen dapat dijadikan penelitian selanjutnya agar memiliki hasil yang lebih baik bagi pihak yang ingin meneliti lebih lanjut tentang pengaruh ekstrak lidah mertua terhadap jumlah eritrosit tikus yang diinduksi timbal per-oral.

## 6. SARAN

- Perlu penelitian lebih lanjut dengan teknik penyondean yang lebih baik agar seluruh larutan ekstrak lidah mertua atau larutan timbal dapat masuk ke saluran cerna tikus.
- Perlu dilakukan penelitian tentang dosis toksik dari ekstrak daun lidah mertua (*Sansevieria trifasciata laurentii*).
- Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan variasi dosis ekstrak daun lidah mertua (*Sansevieria trifasciata laurentii*) dengan rentang terapi yang lebih luas dalam mencari efek optimal untuk meningkatkan jumlah eritrosit tikus putih (*Rattus norvegicus strain Wistar*).
- Perlu dilakukan pengambilan zat *pregnane glycoside* dan vitamin C pada ekstrak tanaman lidah mertua (*Sansevieria trifasciata laurentii*) guna meminimalisasi bias akibat pengaruh dari zat lain dalam ekstrak tersebut.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Yuningsih, Lela Mukmilah, Irmanida Batubara, dan Latifah Kosim Darusman. *Sansevieria trifasciata Properties as Lead(II) Ion Biosorbent*. Makara J. Sci., vol. 18, no. 2, hal. 59-64. 27 April 2017. 2018 <[https://www.researchgate.net/publication/272882595\\_Sansevieria\\_trifasciata\\_Properties\\_as\\_LeadII\\_Ion\\_Biosorbent](https://www.researchgate.net/publication/272882595_Sansevieria_trifasciata_Properties_as_LeadII_Ion_Biosorbent)>.
2. Ibrahim Nabil M, Esam A Eweis, Hossam S El-Beltagi *et al*. *Effect of lead acetate toxicity on experimental male albino rat*. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine : 41-46. 12 April 2017. 2012 <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/a>
3. Pacific Journal of Tropical Biomedicine : 41-46. 12 April 2017. 2012 <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/a>

- articles/PMC3609202/pdf/apjtb-02-01-041.pdf>.
4. Harlia, Ellin, L. Suryaningsih, D. Suryanto *et al.* *Safety Study of Milled Beef and Slices Beef Jerky Viewed from Cadmium and Plumbum Heavy Metals Contamination*. *Procedia Food Science* 3, hal. 409 – 412. 12 April 2017. 2015 <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211601X15000462>>.
  5. Katzung, Betram G. (ed). *Farmakologi Dasar & Klinik*. Jakarta : EGC. 2011
  6. Santosa, Budi, Henna Ria Sunoko dan Andri Sukeksi. 2016. *Rice Leaf Extract for Kidney Damage Prevention in Plumbum-Exposed Rats*. 15 March 2017. 2016.
  7. Mukhlisin, Amirul *et al.* *Pemanfaatan Ekstrak Lidah Mertua (Sansevieria Trifasciata Laurentii) sebagai Bahan Penyerap Logam Toksik Timbal dalam Limbah Cair*. Malang: Universitas Brawijaya. 2013
  8. Dahlan, M. Sophiyudin. *Statistika untuk Kedokteran dan Kesehatan*. Epidemiologi Indonesia, Jakarta. 2004
  9. Margarita M L. *Potensi Putih Telur Bebek dalam Mengatasi Keracunan Timbal Subakut*, Institut Pertanian Bogor, hal. 1 – 11. 12 April 2017. 2014
  10. <<http://repository.ipb.ac.id/handle/123456789/70636>>.
  11. Laimeheriwa C, Adeanne C W, Widya A L. *Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Lidah Mertua (Sansevieria trifasciata Prain) terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Tikus Putih Jantan Galur Wistar (Rattus norvegicus L.) yang diinduksi Sukrosa*, *Pharmakon Jurnal Ilmiah Farmasi*, vol. 3 no. 3, hal. 255 – 262. 12 April 2017. 2012 <<http://ejournal.unsrat.ac.id/index.php/pharmakon/article/view/5441>>.
  12. Assi MA, Hezmee MNM, Haron AW *et al.* *The detrimental effects of lead on human and animal health*, *Veterinary World*, 9(6), hal. 660-671. 12 April 2017. 2016 <<http://www.veterinaryworld.org/Vol.9/June-2016/20.html>>.
  13. Sayuti K, Rina Y. *Antioksidan Alami dan Sintetik*, Andalas University Press, Padang. 12 April 2017. 2015 <[http://repository.unand.ac.id/23714/1/Kesuma%20Sayuti\\_Antioksidan%20Alami%20dan%20Sintetik%20OK.pdf](http://repository.unand.ac.id/23714/1/Kesuma%20Sayuti_Antioksidan%20Alami%20dan%20Sintetik%20OK.pdf)>.
  14. Kampfmann, Iris *et al.* *Differences in hematologic variables in rats of the same strain but different origin*, *Vet Clin Pathol* vol. 41 no. 2, pp. 228–234. 2012.

# PENGUJIAN EFEKTIVITAS OBAT ANESTESI LOKAL PASCA PEMBERIAN EKSTRAK *CAPSICUM FRUTESCENS* SEBAGAI CAPSAICIN KO-ANESTESI

Aldian Mulyanto Lokaria<sup>1</sup>, Muhammad Ridwan<sup>1</sup>,  
Fauzan Akbara Yazid<sup>1</sup>, Fadil Oenzil<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang

<sup>2</sup> Bagian Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Anestesi lokal bekerja dengan memblokir nosiseptor dan sel saraf lain, sehingga diperlukan Capsaicin dari *Capsicum sp.* sebagai ko-anestesi agar obat anestesi lokal dapat bekerja spesifik pada nosiseptor saja. Beragamnya jenis obat anestesi lokal yang bisa dipadukan dengan Capsaicin menuntut adanya penelitian untuk mengetahui jenis obat anestesi lokal yang paling tepat untuk dipadukan dengan Capsaicin ko-anestesi.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental berdesain *pre and post test design*. Tiap kelompok mendapatkan perlakuan berupa pemberian obat anestesi lokal dengan jenis yang berbeda dan dibantu dengan Capsaicin dengan kadar yang berbeda.

**Hasil:** Terdapat perbedaan waktu munculnya efek sensorik ( $P = 0,010$ ) dan motorik ( $P = 0,458$ ) antara kelompok perlakuan. Kelompok lidokain ditambah ekstrak *Capsicum frutescens* 5% tercepat dalam menghentikan blok saraf motorik (1,5 menit), sedangkan kelompok lidokain-epinefrin ditambah ekstrak *Capsicum frutescens* 10% terbaik dalam mempengaruhi lama blok saraf sensorik (59,17 menit).

**Simpulan:** Terdapat perbedaan waktu munculnya efek sensorik yang bermakna antara kelompok, dimana peningkatan kadar ekstrak *Capsicum frutescens* berbanding lurus dengan lama waktu kerja obat anestesi.

**Kata kunci:** Anestesi Lokal, Capsaicin, Ko-anestesi

### ABSTRACT

**Background:** Local anesthetics work by blocking nociceptors and other nerve cells. Capsaicin in *Capsicum sp.* is needed as co-anesthetic in order to local anesthetic can work specifically on nociceptors. The various types of local anesthetic that can be combined with Capsaicin requires a study to determine the type of local anesthetic is most appropriate to be combined with Capsaicin co-anesthesia.

**Methods:** This was an experimental study with *pre and post test design*. Each group received treatment of the local anesthetic drug administration with different types and assisted by Capsaicin with different levels.

**Results:** There were differences in timing of the sensory effect ( $P = 0,010$ ) and motor effect ( $P = 0,458$ ) between treatment groups. Lidocaine plus *Capsicum frutescens* extract 5% as the shortest in blocking the motor nerve (1,5 minutes), while the group lidocaine-epinephrine plus *Capsicum frutescens* extract 10% as the best in influencing longer blocking the sensory nerves (59,17 minutes).

**Conclusion:** There were differences in the emergence of significant sensory effects between the groups, where increased of anesthesia was proportional to the time of anesthesia drugs work.

**Keywords:** Local Anesthesia, Capsaicin, Co-anesthesia

## 1. PENDAHULUAN

Anestesi menggambarkan suatu keadaan tidak sadar yang bersifat sementara, karena anestesi adalah pemberian obat dengan tujuan utama menghilangkan rasa sakit.<sup>[1]</sup> Anestesi lokal merupakan tindakan pemberian obat yang mampu menghambat konduksi saraf secara reversibel pada bagian tubuh yang dikenainya. Pada anestesi lokal, kesadaran penderita tetap dijaga utuh dan rasa sakit yang hilang bersifat setempat.<sup>[2]</sup>

Anestesi lokal bekerja dengan memblokir sel saraf sensorik, sehingga bagian tubuh yang dikenainya tidak dapat menghantarkan impuls rasa sakit.<sup>1</sup> Bukan hanya pada sel saraf sensorik, pada konsentrasi tertentu obat anestesi lokal juga dapat memblokir sel saraf motorik dan sel saraf simpatis.<sup>[2],[3]</sup> Mekanisme umum kerja obat anestesi lokal tersebut yaitu dengan mencegah transmisi impuls (rangsangan) ke serabut saraf melalui penyumbatan gerbang ion natrium pada membran saraf yang menyebabkan kegagalan permeabilitas gerbang ion natrium untuk meningkatkan depolarisasi sampai ambang batas potensial tercapai. Hal ini menyebabkan potensial aksi tidak disebarkan atau dengan kata lain rangsangan (rasa sakit) yang diterima gagal untuk diteruskan.<sup>[3]</sup>

Akibat kerja obat anestesi lokal yang tidak spesifik, pada anestesi lokal dapat terjadi penyumbatan gerbang ion natrium di membran saraf motorik yang menyebabkan imobilitas atau kekakuan. Sedangkan pada penyumbatan gerbang ion natrium di membran saraf simpatis dapat juga terjadi penurunan tekanan darah.<sup>[4]</sup> Untuk mengatasi permasalahan ini, perlu dikembangkan suatu prinsip anestesi lokal baru dimana anestesi lokal yang digunakan hanya memblokir sel saraf sensorik yang hanya mengantarkan impuls rasa sakit atau nosiseptor, sedangkan tidak pada sel saraf motorik dan sensorik jenis lain.<sup>[5]</sup> Oleh karena itu diperlukan suatu zat tambahan seperti Capsaicin, agar obat anestesi lokal dapat bekerja secara spesifik.<sup>[6],[7]</sup> Capsaicin dapat membantu proses pemblokkan selektif nosiseptor yang bekerja pada beragam obat anestesi lokal, yaitu melalui pengaktifan saluran TRPV1 secara

selektif yang hanya terdapat di nosiseptor.<sup>[4]</sup>

Di alam Capsaicin secara alami terdapat pada tanaman *Capsicum*. Di dunia telah dikenal lima spesies *Capsicum* yang terdiri dari *C. annuum*, *C. frutescens*, *C. chinense*, *C. baccatum*, dan *C. pubescens*.<sup>[8],[9]</sup> Di Indonesia dua spesies *Capsicum* yang bisa ditemukan adalah *Capsicum annuum* (cabai merah) dan *Capsicum frutescens* (cabai rawit), dimana kadar tertinggi Capsaicin bisa ditemukan pada *Capsicum frutescens*.<sup>[10]</sup>

Dalam penerapannya, jenis obat anestesi lokal yang digunakan menjadi penting, terutama dari beragamnya jenis obat anestesi lokal yang ada serta perbedaan kandungannya.<sup>[2],[11],[12]</sup> Oleh karena itu diperlukan suatu penelitian lebih lanjut untuk mengetahui jenis obat anestesi lokal yang paling tepat yang bisa dipadukan dengan Capsaicin ko-anestesi untuk menghilangkan mati rasa dan kekakuan otot pada anestesi lokal.

## 2. METODE

Jenis penelitian ini merupakan penelitian analitik eksperimental dengan desain penelitian *post test design*. Penelitian dilaksanakan di lab. Biota Sumatera untuk pembuatan Capsaicin ko-anestesi dan lab. hewan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas untuk adaptasi hingga perlakuan.

Sampel berupa tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang jumlahnya dihitung dengan menggunakan rumus Federer  $(t-1)(n-1) \geq 15$  dimana  $t$  menyatakan jumlah kelompok dan  $n$  menyatakan jumlah sampel setiap kelompok.<sup>[13]</sup> Sampel akan dibagi dalam 4 kelompok, sehingga setiap kelompok terdapat 6 ekor tikus wistar, atau jumlah sampel total sebanyak 24 ekor tikus wistar. Dimana tikus telah diadaptasi selama 2 minggu sebelum diberi perlakuan.

Ekstrak *Capsicum frutescens* berasal dari 5 Kg cabai rawit yang dipisahkan antara biji dengan daging buahnya, dimana simplisia berupa biji cabai kering yang sudah dikeringkan dan dihaluskan. Simplisia kemudian dimaserasi selama 3 hari dengan perbandingan simplisia (dalam gram) dengan jumlah pelarut (dalam ml) adalah 1:6. Maserasi

dilakukan sebanyak 2 kali dan hasil maserasi diekstraksi dengan *rotary evaporator* untuk membentuk ekstrak *Capsicum frutescens* sebagai sumber Capsaicin.<sup>[14]</sup>

Capsaicin ko-anestesi dibuat dalam dua sediaan yang dilarutkan dengan *aqua pro injection*, yaitu larutan Capsaicin 5% dan 10%. Obat anestesi lokal yang digunakan adalah lidokain murni dan lidokain-epinefrin sebanyak 0,2 ml, sedangkan ko-anestesi yang digunakan sebanyak 0,1 ml.<sup>[4],[6],[7]</sup> Oleh karena itu terdapat kelompok yang diberikan perlakuan berupa lidokain dan Capsaicin ko-anestesi 5% (L5%), lidokain dan Capsaicin ko-anestesi 10% (L10%), lidokain-epinefrin dan Capsaicin ko-anestesi 5% (LE5%), serta lidokain-epinefrin dan Capsaicin ko-anestesi 10% (LE10%).

Obat anestesi disuntikan pada regional kaki belakang sampel dan tunggu 5 menit sebelum dilanjutkan dengan menyuntikkan Capsaicin ko-anestesi secara intramuskular pada regional yang sama. Tunggu 5 menit untuk memulai proses evaluasi atas perlakuan yang telah diberikan.<sup>[4],[6],[7]</sup> Perhatikan aktivitas dari regional kaki belakang sampel, apakah tetap ada pergerakan pertanda obat anestesi lokal tersebut berhasil tidak memblok sel saraf motorik.<sup>[6]</sup> Selain itu diberikan pula rangsangan nyeri dengan jarum setiap menitnya pada regional kaki belakang sampel yang telah disuntikan obat anestesi lokal. Perhatikan dan catat hasilnya, refleks gerak yang ditunjukkan pada regional kaki belakang sampel sebagai pertanda obat anestesi lokal tersebut telah selesai memblok sel saraf sensori rasa sakit.<sup>[6],[15],[16]</sup>

### 3. HASIL PENELITIAN

Dari 5 kg cabai rawit dapat dihasilkan 148 gram biji cabai rawit yang telah dikeringkan dan dihaluskan. Sesuai perbandingan 1:6, maka pelarut yang dibutuhkan untuk setiap kali maserasi sebanyak 888 ml etanol. Oleh karena itu total pelarut yang digunakan untuk maserasi pertama dan kedua sebanyak 1776 ml etanol. Dari hasil ekstraksi didapatkan 24,4 ml ekstrak *Capsicum frutescens*.

**Tabel 1. Evaluasi Hasil Efek Motorik**

Sampel	Lidokain + Capsaicin 10%	Lidokain + Capsaicin 5%	Lidokain Epinefrin + Capsaicin 10%	Lidokain Epinefrin + Capsaicin 5%
1	3	0	5	4
2	0	3	3	0
3	0	0	7	0
4	8	3	0	5
5	4	2	2	3
6	1	1	5	1
Mean	2,67	1,5	3,67	2,17
Std.				
Deviasi	3,077	1,378	2,503	2,137

(dalam menit)

**Tabel 2. Evaluasi Hasil Efek Sensorik**

Sampel	Lidokain + Capsaicin 10%	Lidokain + Capsaicin 5%	Lidokain Epinefrin + Capsaicin 10%	Lidokain Epinefrin + Capsaicin 5%
1	62	49	63	49
2	42	38	47	40
3	60	36	59	44
4	52	48	61	53
5	61	40	58	49
6	56	52	67	43
Mean	55,5	43,83	59,17	46,33
Std.				
Deviasi	7,583	6,646	6,765	4,803

(dalam menit)

Dari hasil Tabel 1 dan Tabel 2 didapatkan kelompok sampel yang memberikan gerak motorik tercepat yaitu L5% dan refleks pada menit terlama yaitu LE10%. Hal ini menunjukkan jenis obat anestesi lokal yang digunakan memiliki efek menghentikan blok sel saraf motorik tercepat dan efek memblok sel saraf sensori rasa sakit yang lebih baik sehingga kedepannya lebih disarankan untuk diterapkan.

Berdasarkan Tabel 1 dan Tabel 2 didapatkan perbedaan hasil antara kelompok Capsaicin ko-anestesi dengan konsentrasi yang berbeda (5% dan 10%) baik dari efek motorik maupun sensoriknya. Peningkatan kadar Capsaicin pada kelompok yang diberikan lidokain memberikan efek peningkatan lama waktu efek motorik dan sensorik aktif. Begitu juga pada kelompok yang diberikan lidokain-epinefrin, peningkatan kadar Capsaicin

memberikan efek peningkatan lama waktu efek motorik dan sensorik aktif, sehingga waktu kerja obat anestesi dapat berjalan lebih lama.

Hasil yang diperoleh kemudian dianalisis dengan tes normalitas yang memberikan persebaran data normal. Kedua data yang terdistribusi secara normal kemudian dianalisis dengan uji *one way* ANOVA yang memberikan hasil signifikansi 0,001 atau bermakna untuk waktu aktif sensorik dan signifikansi 0,458 atau tidak bermakna untuk waktu aktif motorik. Selain itu dilakukan tes perbandingan multipel (*Post Hoc*) keempat kelompok yang memberikan hasil seperti pada Tabel 3 dan Tabel 4 di bawah.

**Tabel 3. Hasil *Post Hoc* Efek Motorik**

Kelompok	Kelompok	Sig.
Lidokain + Capsaicin 10%	Lidokain + Capsaicin 5%	0,401
	Lidokain Epinefrin + Capsaicin 10%	0,471
	Lidokain Epinefrin + Capsaicin 5%	0,717
Lidokain + Capsaicin 5%	Lidokain + Capsaicin 10%	0,401
	Lidokain Epinefrin + Capsaicin 10%	0,127
	Lidokain Epinefrin + Capsaicin 5%	0,629
Lidokain Epinefrin + Capsaicin 10%	Lidokain Capsaicin 10%	0,471
	Lidokain + Capsaicin 5%	0,127
	Lidokain Epinefrin + Capsaicin 5%	0,283
Lidokain Epinefrin + Capsaicin 5%	Lidokain + Capsaicin 10%	0,717
	Lidokain + Capsaicin 5%	0,629
	Lidokain Epinefrin + Capsaicin 10%	0,283

**Tabel 4. Hasil *Post Hoc* Efek Sensorik**

Kelompok	Kelompok	Sig.
Lidokain + Capsaicin 10%	Lidokain + Capsaicin 5%	0,006
	Lidokain Epinefrin + Capsaicin 10%	0,342

	Lidokain Epinefrin + Capsaicin 5%	0,025
Lidokain + Capsaicin 5%	Lidokain + Capsaicin 10%	0,006
	Lidokain Epinefrin + Capsaicin 10%	0,001
	Lidokain Epinefrin + Capsaicin 5%	0,515
Lidokain Epinefrin + Capsaicin 10%	Lidokain Capsaicin 10%	0,342
	Lidokain + Capsaicin 5%	0,001
	Lidokain Epinefrin + Capsaicin 5%	0,003
Lidokain Epinefrin + Capsaicin 5%	Lidokain + Capsaicin 10%	0,025
	Lidokain + Capsaicin 5%	0,515
	Lidokain Epinefrin + Capsaicin 10%	0,003

Berdasarkan hasil *post hoc* terhadap efek motorik tidak didapatkan perbedaan yang signifikan antara kelompok L10%, L5%, LE10% dan LE5%. Sedangkan dari hasil *post hoc* terhadap efek sensorik didapatkan perbedaan yang signifikan antara kelompok L10% dan LE10% dengan kelompok L5% dan LE5%. Hal demikian menunjukkan pengaruh yang berarti antara perbedaan konsentrasi Capsaicin ko-anestesi yang digunakan dengan efek sensorik yang ditimbulkan.

#### 4. PEMBAHASAN

Capsaicin merupakan komponen aktif pada *Capsicum frutescens* yang bersifat iritan pada jaringan manapun yang tersentuh.<sup>[1],[7]</sup> Selain memiliki efek anestetik, pada nosiseptor terdapat saluran *Transient Receptor Potential Vanilloid 1* (TRPV1) sebagai transduser termosensitif yang dapat diaktivasi oleh sifat panas (iritan) pada Capsaicin, sedangkan pada sel saraf lain saluran TRPV1 ini tidak diekspresikan.<sup>[4],[18]</sup> Hal inilah yang digunakan oleh Capsaicin agar obat anestesi yang bekerja menjadi bersifat spesifik hanya memblokir pada saraf yang memiliki saluran TRPV1 dan tidak pada saraf yang lain. Dengan demikian kekakuan otot yang sering terjadi dapat dihilangkan dan mati rasa selama anestesi bisa dicegah. Hal ini dapat terlihat dari cepatnya efek motorik

yang segera aktif kembali setelah sampel dianestesi.

Berdasarkan Tabel 1 dan Tabel 2 juga menunjukkan perbedaan yang berarti antara kelompok Capsaicin yang dipadukan dengan lidokain dan dengan lidokain-epinefrin. Pada kelompok yang diberikan lidokain-epinefrin terjadi efek motorik aktif yang lebih lama, begitu juga pengaktifan efek sensorik. Oleh karena itu lidokain-epinefrin memiliki waktu kerja obat anestesi lokal yang lebih lama dibandingkan lidokain. Hal ini dapat terjadi akibat komposisi dari lidokain-epinefrin yang mengandung 0,0125 epinefrin untuk setiap ampulnya.<sup>[19],[20]</sup>

Setiap anestesi lokal yang diinjeksikan memiliki sifat vasoaktivitas yang membuat pembuluh darah di sekitar jaringan yang diinjeksi berdilatasi. Hal tersebut mengakibatkan peningkatan kecepatan absorpsi obat anestesi lokal untuk dieliminasi dari tempat injeksi.<sup>[19],[20]</sup> Akibatnya adalah penurunan kedalaman anestesi dan durasi aktivitas dari obat anestesi lokal yang digunakan. Oleh karena itu penggunaan epinefrin sebagai vasokonstriktor pada lidokain-epinefrin akan melawan efek vasodilatasi dari obat anestesi lokal yang digunakan dan membuat efek aktivitas dari anestesi yang lebih lama.

## 5. SIMPULAN

Jenis obat anestesi lidokain yang ditambah Capsaicin ko-anestesi 5% dan lidokain-epinefrin yang ditambah Capsaicin ko-anestesi 10% menjadi pilihan terbaik untuk menghilangkan mati rasa dan kekakuan otot pada anestesi lokal. Berdasarkan analisis data dan pembahasan dapat diambil kesimpulan kelompok lidokain yang ditambah Capsaicin ko-anestesi konsentrasi 5% menjadi kelompok terbaik dalam mempercepat blok saraf motorik, yaitu membuat blok saraf motorik hanya berlangsung selama 1,5 menit. Oleh karena itu otot dapat segera digerkan meskipun dalam keadaan teranestesi. Sedangkan kelompok lidokain-epinefrin yang ditambah Capsaicin ko-anestesi konsentrasi 10% menjadi kelompok terbaik dengan blok saraf sensorik terlama, yaitu dapat membuat blok saraf sensorik hingga 59,17 menit.

Pada penambahan konsentrasi Capsaicin yang digunakan, akan disertai

penambahan jumlah waktu sampel untuk memberikan refleks gerak. Hal ini menunjukkan penambahan konsentrasi Capsaicin yang digunakan berbanding lurus dengan penambahan waktu kerja obat anestesi lokal yang digunakan.

## 6. SARAN

Berdasarkan penelitian yang sudah dilakukan, peneliti menyarankan untuk menggunakan Capsaicin murni sebagai ko-anestesi. Selain itu masih perlu diteliti terkait peran dan mekanisme kerja *Dihydrocapsaicin*, *Norcapsaicin*, *Homocapsaicin*, *Homodihydrocapsaicin*, *Nordihydrocapsaicin*, serta *Nonivamide* yang memiliki kadar terbesar setelah Capsaicin dalam anestesi lokal.

Penelitian lebih lanjut perlu dilakukan mengenai peran dan mekanisme kerja zat aktif lain di dalam ekstrak *Capsicum frutescens* selain golongan Capsaicinoid yang dapat memberikan efek terhadap anestesi. Pada penelitian sejenis peneliti juga menyarankan untuk menggunakan parameter penilaian yang khusus untuk sampel, seperti *mechanomyography* (MMG).

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih peneliti sampaikan kepada Prof. Dr. H. Dayar Arbain, Apt. yang telah memberikan bimbingan dan ijin peminjaman Lab Biota Sumatera sebagai tempat penelitian. Ucapan terimakasih juga peneliti sampaikan kepada DP2M DIKTI atas hibah dana penelitian yang telah diberikan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Latief SA, Surjadi KA, dan Dachlan MR. Petunjuk Praktis Anestesiologi. Jakarta: Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif FKUI, 2001.
2. Morgan GE, Mikhail MS, dan Murray MJ. Local Anesthetics In: Clinical Anesthesiology 4th edition. New York: Mc Graw Hill Lange Medical Books, 2006.
3. Samodoro R, Sutiyono D, dan Satoto HH. Mekanisme Kerja Obat Anestesi Lokal. *Jurnal Anestesiologi Indonesia*. 3:1 (2011): 48-59.
4. Garner P, Binshtok AM, Chi FW, Hevelone ND, Bean BP, et al. Capsaicin Combined with Local Anesthetics Preferentially Prolongs Sensory/ Nociceptive Block in Rat

- ciatic Nerve. *ANESTHESIOLOGY*. 109:5 (2009): 872-878.
5. Lim TK, Macleod BA, Ries CR, dan Schwarz SK. The Quaternary Lidocaine Derivative, QX-314, Produces Long Lasting Local Anesthesia in Animal Models In Vivo. *ANESTHESIOLOGY*. 107:1 (2007): 305-311.
  6. Aldian ML, M Ridwan, M febry, dan Fadil O. Pengujian Efektivitas *Capsicum* sebagai Sumber Capsaicin Ko-anestesi pada Anestesi Lokal. *Majalah Kedokteran Andalas*. 38:2 (2015): 73-76.
  7. Binshtok AM, Garner P, Oh SB, Puopolo M, Suzuki S, et al. Coapplication of Lidocaine and the Permanently Charged Sodium Channel Blocker QX-314 Produces a Long-lasting Nociceptive Blockade in Rodents. *ANESTHESIOLOGY*. 111:1 (2009):127-137.
  8. Mueller M, Hobiger S, dan Jungbauer A. Anti-inflammatory activity of extracts from fruits, herbs and spices. *Food Chemistry*. 122:1 (2010): 987-996.
  9. Zimmer AR, Leonardi B, Mirona D, Schapoval E, de Oliveirac JR, et al. Antioxidant and Anti-Inflammatory Properties of *Capsicum baccatum*: From Traditional Use to Scientific Approach. *Journal of Ethnopharmacology*. 139:1 (2012): 228-233.
  10. Sukrasno, Siti K, Tarini S, Sasanti NC, dan Sugiarto. Kandungan Kapsaisin dan Dehidrokapsaisin pada Berbagai Buah *Capsicum*. *JMS*. 2:1 (1997): 28-34.
  11. Brown DL, dan Factor DA. Regional Anesthesia and Analgesia. Philadelphia: WB Saunders, 1996.
  12. Ari Estuningtyas A, dan Arif A. Farmakologi dan Terapi. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik FKUI, 2007.
  13. Federer WT. Procedure and Designs Usefull for screening material in selection and allocation with a bibliography. *Biometrics*. 19:1 (1963): 553-587.
  14. Dewi THC, Khasanah LU, dan Kawiji. Optimasi Ekstraksi Oleoresin Cabai Rawit Hijau (*Capsicum Futescens L.*) Melalui Metode Maserasi. *JTP*. 1:1 (2012):58-67.
  15. Puspitasari H, Listyawati S, dan Widiyani T. Aktivitas Analgetik Ekstrak Umbi Teki (*Cyperus rotundus L.*) pada Mencit Putih (*Mus musculus L.*) Jantan. *Biofarmasi*. 1:2 (2003): 50-57.
  16. Soemardji AA, Kumolosasi E, dan Aisyah C. Toksisitas Akut dan Penentuan DL50 Oral Ekstrak Air Daun Gandarusa (*Justicia gendarussa Burm. F.*) pada Mencit Swiss Webster. *JMS*. 7:2 (2002): 57-62.
  17. Fitriyah IJ. Studi Tingkat Kepe-dasan Capcaisinoid pada Biji *Capsicum Annuum* dalam Ekstrak Etanol Menggunakan Metode Vol-tametri Siklik. Surabaya: ITS, 2011.
  18. Immke DC, dan Gavva NR. The TRPV1 Receptor and Nociception. *Semin Cell Dev Biol*. 17:1 (2006): 582-591.
  19. Wardah RR. Perbedaan Perubahan Tekanan Darah Pasien Laki-laki Usia 25-39 Tahun Antara Indeks Masa Tubuh (IMT) Gemuk dan Normal Setelah Pemberian Anestesi Lokal yang Mengandung Vaso-konstriktor (Pehacain). 13 Mei 2015. <<http://hdl.handle.net/123456789/4555>>.
  20. Nitiprodjo AL Efek Adrenalin yang Terdapat pada Anestesi Lokal Terhadap Denyut Jantung dan Tekanan Darah. 13 Mei 2015. <<http://www.digilib.ui.ac.id/opac/the mes/libri2/detail.js p? id=81756>>.

### KARAKTERISTIK PASIEN STROKE ISKEMIK USIA <45 TAHUN DAN ≥45 TAHUN DI RSAJ - 1 JANUARI 2014 SAMPAI 31 JULI 2016

Della Sabrina Marta<sup>1</sup>, Budi Riyanto Wreksoatmodjo<sup>2</sup>,  
Jimmy Barus<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta

<sup>2</sup>Departemen Saraf, Fakultas Kedokteran, Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta

#### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Prevalensi stroke pada usia dewasa muda di bawah 45 tahun meningkat. Karakteristik dan faktor risiko stroke usia muda dapat berbeda dengan karakteristik dan faktor risiko stroke pada usia yang lebih lanjut.

**Tujuan Penelitian:** Mengetahui gambaran karakteristik pasien stroke iskemik usia < 45 tahun dan ≥ 45 tahun di RSAJ periode 1 Januari 2014 sampai 31 Juli 2016.

**Metodologi:** Penelitian deskriptif analitik *cross sectional* menggunakan data sekunder dari Stroke Registry RS Atma Jaya periode 1 Januari 2014 sampai 31 Juli 2016. Sample penelitian berjumlah 110 orang dengan cara pemilihan *total sampling*.

**Hasil:** Faktor risiko mayor yang ditemukan lebih banyak pada kelompok usia 45 tahun ke atas adalah diabetes melitus ( $p=0.007$ ); TIA lebih banyak ditemukan pada pasien stroke usia di bawah 45 tahun ( $p=0.079$ ) namun tidak bermakna.

**Simpulan:** Perbedaan karakteristik antara pasien stroke usia < 45 tahun dan ≥ 45 tahun pada variabel diabetes melitus.

**Kata Kunci:** faktor risiko, iskemik, stroke

#### ABSTRACT

**Background:** The prevalence of stroke among people aged under 45 years old is increasing. Characteristics of stroke among young people may be different from characteristics of stroke among older people.

**Objective:** The determine the characteristics of ischemic stroke patients aged < 45 years old and ≥ 45 years old in Atma Jaya Hospital from 1<sup>st</sup> January 2014 until 31<sup>st</sup> July 2016.

**Method:** A descriptive analytic study with cross-sectional approach on data from Atma Jaya Hospital Stroke Registry. A total sampling method yields 110 samples.

**Results:** The major risk factors found more significant in the older group is diabetes mellitus ( $p=0.007$ ) which is which are not statistically significant; TIA was found more in the younger group but not statistically significant.

**Conclusion:** The different characteristic of < 45 years old and ≥ 45 years old ischemic stroke patients was in diabetes mellitus history.

**Keywords:** ischemic, risk factor, stroke

## 1. PENDAHULUAN

Penyebab mortalitas di Indonesia terutama adalah oleh penyakit tidak menular, yaitu sebesar 71%; proporsi terbesar adalah oleh penyakit jantung dan pembuluh darah (37%), diikuti kanker (13%), diabetes (6%), dan penyakit paru kronis (5%).<sup>[9]</sup> Hasil Riskesdas (2013) menunjukkan kecenderungan naiknya kejadian stroke di Indonesia, yaitu dari 8.3 per mil pada tahun 2008 menjadi 12.1 per mil pada tahun 2012. Prevalensi terbesar stroke berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan atau gejala terdapat di Sulawesi (17.9%), dan diikuti oleh DKI Jakarta (14.6%).<sup>[10]</sup>

Dari 51 juta kematian di dunia setiap tahun, 75% di antaranya berasal dari kelompok usia dewasa dan dewasa muda, dan 36% dari kematian tersebut disebabkan oleh penyakit tidak menular, dua penyakit yang paling berperan adalah penyakit jantung (50%) dan stroke (40%).<sup>[10]</sup> Dahulu stroke dianggap sebagai penyakit usia lanjut; namun seiring waktu, prevalensi stroke pada usia dewasa muda di bawah 45 tahun meningkat.<sup>[4]</sup> Hal ini dianggap berkaitan dengan perubahan pola hidup. Sejumlah perilaku seperti mengkonsumsi makanan siap saji (fast food) yang mengandung kadar lemak tinggi, kebiasaan merokok, minuman beralkohol, bekerja berlebihan, kurang berolahraga, dan stress, telah menjadi gaya hidup kelompok usia produktif saat ini.<sup>[14]</sup> WHO juga menyatakan bahwa saat ini prevalensi hipertensi, tingginya kadar lemak di dalam darah, obesitas, dan kebiasaan merokok telah meningkat pada usia dewasa muda.<sup>[9]</sup> Hasil penelitian menyebutkan bahwa faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian stroke pada usia dewasa muda adalah riwayat hipertensi, riwayat keluarga, dan tekanan darah sistolik.<sup>[34]</sup> Selain itu, kebanyakan kasus stroke pada usia muda terjadi pada pasien dengan penyakit khusus seperti kelainan hematologi, gangguan pembentukan jantung, inflamasi sistemik kronis, dan SLE.<sup>[33]</sup>

Penelitian ini menggunakan batasan usia 45 tahun sesuai batasan Riskesdas sebagai kelompok umur lansia awal.<sup>[10]</sup> Selain itu kematian akibat penyakit pembuluh darah dan stroke

serta meningkatnya prevalensi stroke pada usia dewasa muda lebih berisiko negatif pada aspek ekonomi, sosial, fisik serta mental<sup>[7,14]</sup>. Pengetahuan atas karakteristik pasien stroke usia dewasa muda diharapkan dapat dimanfaatkan untuk pengendalian faktor risiko guna menurunkan angka kejadian stroke khususnya pada dewasa muda.

## 2. METODE

Penelitian ini merupakan penelitian cross sectional deskriptif analitik. Pengolahan data dengan uji chi-square menggunakan komputer. Variabel bebas adalah riwayat stroke, TIA, hipertensi, dislipidemia, diabetes melitus, dan kebiasaan merokok. Variabel terikat adalah kejadian stroke iskemik pada kelompok umur < 45 tahun dan 45 tahun ke atas. Sampel penelitian adalah seluruh penderita stroke iskemik pada stroke registry Rumah Sakit Atma Jaya periode 1 Januari 2014 sampai dengan 31 Juli 2016 dengan kriteria inklusi pasien dengan data variabel yang lengkap, dan kriteria eksklusi pasien dengan data variabel yang tidak lengkap.

## 3. HASIL PENELITIAN

Penelitian ini dilaksanakan di Rumah Sakit Atma Jaya dengan mengambil data sekunder *Stroke Registry* periode 1 Januari 2014 sampai dengan 31 Juli 2016. Total pasien stroke pada periode tersebut berjumlah 248 orang (163 orang *stroke* iskemik, 72 orang *stroke* perdarahan, 13 orang tidak memiliki data). Penelitian ini menggunakan sampel pasien stroke iskemik (163 orang). Pasien stroke iskemik dengan data tidak lengkap pada variabel yang diteliti berjumlah 53 orang, sehingga total sampel yang dapat dianalisis berjumlah 110 orang.

Sampel dikelompokkan dalam 2 kelompok umur, yaitu 45 tahun ke atas (99 orang, 90%) dan di bawah 45 tahun (11 orang, 10%). Jumlah pasien *stroke* iskemik laki-laki yang berusia 45 tahun ke atas berjumlah 47 dari 99 orang (47%), dan yang berusia di bawah 45 tahun berjumlah 8 orang dari 11 orang (73%). Jumlah pasien stroke iskemik perempuan yang berusia 45 tahun ke atas berjumlah 52 orang (53%), dan yang berusia di bawah 45 tahun berjumlah 3 orang (27%).

Berdasarkan riwayat penyakit terdahulu didapatkan pasien dengan riwayat stroke berjumlah 51 orang (52%) pada kelompok sampel berusia 45 tahun ke atas, dan 5 orang (45%) pada kelompok sampel berusia di bawah 45 tahun. TIA dialami oleh 3 orang (3%) pada kelompok sampel berusia 45 tahun ke atas, dan 2 orang (18%) pada kelompok sampel berusia di bawah 45 tahun. Pasien *stroke* iskemik dengan faktor risiko hipertensi atau memakai obat anti hipertensi berjumlah 74 orang berusia 45 tahun ke atas, dan 8 orang berusia di bawah 45 tahun. Faktor risiko dislipidemia terdapat pada 21 orang pasien *stroke* iskemik berusia 45 tahun ke atas, dan 2 orang pasien *stroke* iskemik berusia di bawah 45 tahun. Sebanyak 40 orang pasien *stroke* iskemik berusia 45 tahun ke atas menderita diabetes mellitus, tidak ditemukan faktor risiko diabetes mellitus

pada pasien berusia di bawah 45 tahun. Sebanyak 33 orang pasien *stroke* iskemik usia 45 tahun ke atas memiliki kebiasaan merokok atau mengunyah tembakau rutin dalam 1 bulan terakhir, dan 3 orang pada pasien *stroke* iskemik usia di bawah 45 tahun.

Perbedaan karakteristik antara pasien *stroke* usia < 45 tahun dan ≥ 45 tahun ditemukan bermakna pada variabel diabetes melitus, di mana terdapat lebih banyak pasien *stroke* iskemik dengan diabetes melitus pada kelompok usia ≥ 45 tahun ( $p=0.007$ ).

#### 4. PEMBAHASAN

##### 4.1 Jenis Kelamin

Hasil penelitian menunjukkan jumlah pasien *stroke* iskemik lebih banyak berjenis kelamin laki-laki (60 orang) daripada perempuan (50 orang). Hasil ini sesuai dengan penelitian Fromm A et. al (2011) bahwa *stroke*

**Tabel 1.** Gambaran Karakteristik Pasien *Stroke* Iskemik Usia < 45 Tahun dan Usia ≥ 45 di RSAJ

No.	Karakteristik Pasien	Pasien ≥ 45 Tahun (n total = 99)		Pasien < 45 Tahun (n total = 11)		P Value	
		n	%	n	%		
1	Jenis Kelamin	Laki-laki	47	47%	8	73%	0.202
		Perempuan	52	53%	3	27%	
2	Riwayat <i>Stroke</i>	51	52%	5	45%	0.703	
3	TIA	3	3%	2	18%	0.079	
4	Hipertensi / Memakai obat anti hipertensi	74	75%	8	73%	1	
5	Dyslipidemia / Memakai obat anti dislipidemia	21	21%	2	18%	1	
6	Diabetes mellitus	40	40%	0	0	0.007	
7	Merokok / Mengunyah tembakau rutin dalam 1 bulan terakhir	33	44%	3	27%	0.862	

lebih banyak terjadi pada laki-laki.<sup>[37]</sup> Proporsi pasien laki-laki ditemukan lebih banyak pada kelompok usia yang lebih muda (73%) dibandingkan kelompok usia yang lebih tua (47%). Hal ini dikaitkan dengan meningkatnya kejadian faktor risiko *stroke* pada usia muda pada pria di mana perilaku kebiasaan seperti merokok, kurangnya aktivitas fisik, konsumsi makanan dengan kolesterol tinggi lebih banyak ditemukan pada pria usia muda daripada wanita. Meningkatnya gaya hidup yang buruk sejak usia awal kemudian akan memperbesar pula kejadian *stroke* pada usia muda pada pria.<sup>[37]</sup>

Proporsi pasien wanita ditemukan lebih besar pada kelompok usia lebih tua (53%) dibandingkan kelompok usia lebih muda (27%). Hasil ini sesuai dengan hasil penelitian Samai et. al (2015) yang mendapatkan pasien berusia 45 tahun ke atas lebih banyak berjenis kelamin wanita.<sup>[53]</sup> Penjelasan pada penelitian tersebut adalah secara teori, hormon estrogen pada perempuan dapat meningkatkan kadar kolesterol HDL sehingga perempuan cenderung memiliki kadar kolesterol HDL yang lebih tinggi dibandingkan laki-laki.<sup>53</sup> Produksi estrogen memuncak pada usia subur, oleh karena itu perempuan dalam masa *premenopause* memiliki efek protektif terhadap penyakit kardiovaskuler.<sup>[51]</sup> Setelah mencapai masa *menopause* pada sekitar usia 45 tahun ke atas, efek protektif akan menurun dan risiko *stroke* akan meningkat. Selain karena menurunnya efek protektif terhadap penyakit kardiovaskuler tersebut, faktor lain yang dapat menyebabkan tingginya angka *stroke* iskemik pada wanita berusia lebih tua dijelaskan oleh Mirghani (2009).<sup>[51]</sup> Penelitian Mirghani menunjukkan bahwa hiperkolesterolemia lebih banyak ditemukan pada perempuan, juga kadar lipid lebih tinggi dibandingkan pada laki-laki. Variasi ini mungkin disebabkan karena pada perempuan terdapat peningkatan indeks massa tubuh dan hormon seks yang dapat meningkatkan jaringan adiposa mengandung lemak yang dapat menyumbat pembuluh darah dan menyebabkan respon iskemik.<sup>[51,52]</sup> Penjelasan lain mengatakan bahwa angka harapan hidup wanita lebih tinggi dibanding angka harapan hidup laki-laki;

penelitian di Haukeland University, Norway mendapatkan lebih tingginya angka harapan hidup pada wanita inilah yang menyebabkan pasien *stroke* iskemik berusia 45 tahun ke atas berjenis kelamin wanita lebih banyak ditemukan; pasien pria dengan penyakit serupa telah terlebih dahulu meninggal terkait lebih rendahnya angka harapan hidup pria.<sup>[37]</sup>

## 4.2 Riwayat Stroke

Proporsi pasien dengan riwayat *stroke* lebih banyak ditemukan pada kelompok usia 45 tahun ke atas (52%) dibandingkan pada kelompok di bawah 45 tahun (45%) kendati tidak bermakna ( $p=0.703$ ). Kejadian *stroke* iskemik berulang, ditemukan lebih banyak pada usia lebih tua ; penurunan fungsional tubuh akibat penuaan disertai bertambah parahnya perjalanan penyakit penyerta akan meningkatkan kemungkinan terjadinya *stroke* iskemik pada populasi usia lebih tua.<sup>[49,50]</sup> Putaala, J. et. al (2010) menggunakan data sekunder *Helsinki Young Stroke Registry* menemukan bahwa kejadian *stroke* berulang meningkat pada pasien dengan faktor risiko diabetes melitus tipe 1, atherosklerosis, dan gagal jantung.<sup>[49]</sup> Rutten (2013) menambahkan bahwa faktor risiko terjadinya *stroke* pertama kali yang tidak terkontrol akan menyebabkan serangan *stroke* kedua.<sup>[50]</sup> Kedua peneliti tersebut juga menyatakan bahwa peningkatan usia berpengaruh terhadap kejadian penyakit yang menyertai pasien *stroke*.

Hasil tidak bermakna pada penelitian ini dapat karena proporsi sampel kedua kelompok tidak seimbang, hanya terdapat 11 pasien pada sampel kelompok usia di bawah 45 tahun dibandingkan dengan 99 pasien pada kelompok umur 45 tahun ke atas sehingga proporsi antar sampel tidak dapat dibandingkan dengan baik. Sedikitnya sampel disebabkan banyaknya data yang tidak diketahui pada variabel-variabel penelitian ini, sehingga tereksklusi. Selain itu, *bias* data juga dapat terjadi karena riwayat penyakit *stroke* sebelumnya tidak diketahui oleh pasien atau keluarganya, dapat karena hanya berupa *stroke* ringan dengan manifestasi klinis yang tidak terlalu berarti atau hilang spontan.

### 4.3 Transient Ischemic Stroke (TIA)

Proporsi pasien stroke iskemik dengan riwayat TIA di RS Atma Jaya lebih banyak ditemukan pada kelompok usia di bawah 45 tahun (18%) dibandingkan pada kelompok 45 tahun ke atas (3%), menunjukkan riwayat TIA lebih banyak ditemukan pada kelompok usia yang lebih muda, namun tidak bermakna (analisa bivariat chi square  $p=0.079 > 0.05$ ).

Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan penelitian Von Sarnowski B et. al (2013) bahwa faktor risiko dominan terjadinya TIA adalah dislipidemia, hipertensi, kebiasaan merokok, dan usia.<sup>[44]</sup> Centers for Disease Control and Prevention (CDC) menyatakan bahwa seseorang yang pernah mengalami TIA memiliki risiko tinggi terserang stroke.<sup>[55]</sup> Ketidakesesuaian hasil penelitian ini dengan penelitian-penelitian terdahulu mungkin disebabkan karena TIA tidak terdiagnosis pada pasien kelompok usia 45 tahun ke atas. Sebuah penelitian di Amerika Serikat menyebutkan 240.000 kasus TIA terdiagnosis setiap tahunnya, namun terdapat lebih dari 240.000 kasus TIA yang tidak terdiagnosis. Kondisi ini terjadi karena ada kasus-kasus TIA yang berlangsung cepat dan tidak menimbulkan gejala yang berarti, sehingga penderita tidak segera memeriksakan dirinya ke tenaga medis.<sup>[54]</sup>

Hasil tak bermakna pada penelitian ini dapat karena proporsi sampel kedua kelompok tidak seimbang seperti juga pada beberapa variabel lain penelitian ini; hanya terdapat 11 pasien pada kelompok usia di bawah 45 tahun dibandingkan 99 pasien pada kelompok umur 45 tahun ke atas. Sedikitnya sampel disebabkan banyaknya variabel data yang tidak diketahui, sehingga tereksklusi. Selain itu, juga dapat terjadi *bias* pada data "tidak pernah" mengingat banyaknya kasus TIA yang tidak disadari oleh penderita atau keluarganya sehingga tidak dianggap sebagai penyakit.

### 4.4 Hipertensi

Proporsi pasien dengan riwayat hipertensi atau memakai obat anti hipertensi pada kelompok usia 45 tahun ke atas (75%) serupa dengan pada kelompok usia di bawah 45 tahun (73%) ( $p=1$ ). Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan penelitian Katnelson et. al (2014)

dan penelitian Fromm A. et. al (2010).<sup>[33,37]</sup> Katnelson et. al (2014) menjelaskan bahwa hipertensi, dislipidemia, diabetes melitus, dan merokok merupakan faktor risiko mayor kejadian *stroke* dan keempat faktor risiko tersebut saling berkaitan dengan perjalanan penyakit yang bertambah parah seiring pertambahan usia. Wang JC et. al (2013) menjelaskan bahwa hipertensi akan meningkatkan terjadinya disfungsi endotel pembuluh darah pada penderita dislipidemia, dan pada akhirnya dapat menyebabkan gangguan kardiovaskular serta serebrovaskular seperti *stroke*.<sup>[46]</sup> Penelitian lain juga menyebutkan bahwa hipertensi ditemukan pada 1/3 kelompok usia di atas 20 tahun, dan 2/3 kelompok usia di atas 60 tahun; menunjukkan bahwa makin bertambahnya usia, kejadian hipertensi juga makin banyak ditemukan, sesuai dengan hasil penelitian ini.<sup>[38]</sup>

Hasil tidak bermakna pada penelitian ini, sama seperti variabel lainnya, kemungkinan karena proporsi sampel kedua kelompok tidak seimbang, hanya terdapat 11 pasien pada kelompok usia di bawah 45 tahun dan 99 pasien pada kelompok umur 45 tahun ke atas sehingga tidak dapat dibandingkan dengan baik. Sedikitnya sampel disebabkan banyaknya data yang tidak diketahui pada variabel-variabel yang digunakan pada penelitian ini, sehingga tereksklusi. Kemungkinan lain adalah adanya hipertensi yang belum terdiagnosis karena pasien tidak melakukan pemeriksaan rutin atau manifestasi klinisnya tidak disadari oleh pasien.

### 4.5 Dislipidemia

Proporsi pasien stroke iskemik di RS Atma Jaya dengan riwayat dislipidemia lebih banyak ditemukan pada kelompok usia 45 tahun ke atas (21%) dibandingkan pada kelompok usia di bawah 45 tahun (18%) tetapi tidak berbeda bermakna ( $p=1$ ). Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan hasil penelitian Wang JC et. al (2013) dan Williamson (2012).<sup>[46,56]</sup>

Dislipidemia merupakan kondisi patologis yang berkaitan dengan penumpukan kolesterol di pembuluh darah. Kadar kolesterol tinggi dalam darah menyebabkan terbentuknya

endapan kolesterol di dinding pembuluh darah atau disebut *plaque cholesterol*. Pengendapan ion kalsium pada *plaque cholesterol* menyebabkan *plaque* yang semula lunak menjadi keras dan kaku, menyebabkan dinding pembuluh darah menjadi kaku dan tidak elastis.<sup>[56]</sup> Wang JC et. al (2013) juga menyoroti pengaruh signifikan proses penuaan (*ageing*) pada *atherosclerosis*.<sup>[46]</sup> Peningkatan kolagen dan berkurangnya elastin pada pembuluh darah yang makin tua adalah faktor yang berkaitan dengan bertambah parahnya *atherosclerosis* terkait pertambahan umur. Selanjutnya hipertensi akan meningkatkan terjadinya disfungsi endotel pada pembuluh darah yang kaku tersebut, dan pada akhirnya dapat menyebabkan gangguan kardiovaskular serta serebrovaskular seperti stroke.<sup>[46]</sup>

Hasil tidak bermakna pada penelitian ini, sama seperti variabel lainnya, dapat karena proporsi sampel kedua kelompok tidak seimbang ; hanya 11 pasien pada sampel kelompok usia di bawah 45 tahun dan 99 pasien pada kelompok umur 45 tahun ke atas sehingga tidak dapat dibandingkan dengan baik. Sedikitnya sampel disebabkan banyaknya data tidak lengkap pada variabel-variabel yang digunakan pada penelitian ini, sehingga tereksklusi. Kemungkinan lain adalah *bias* karena data diperoleh secara *cross sectional* berdasarkan riwayat medis pasien, bukan berdasarkan analisis kadar lemak pasien pada tes laboratorium saat masuk rumah sakit. Pengumpulan data dengan cara tersebut memungkinkan adanya kekeliruan pada hasil jawaban yang tertulis pada *stroke registry*.

#### 4.6 Kebiasaan Merokok

Proporsi pasien dengan kebiasaan merokok atau mengunyah tembakau rutin dalam 1 bulan terakhir lebih banyak ditemukan pada kelompok usia 45 tahun ke atas (44%) dibandingkan pada kelompok usia di bawah 45 tahun (27%), namun tidak bermakna setelah analisis bivariat chi square ( $p=0.862$ ).

Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan penelitian-penelitian sebelumnya oleh Katnelson et. al (2014) dan Andersen KK et. al (2010).<sup>[33,48]</sup> Katnelson et. al (2014) mengatakan bahwa dewasa muda berusia 15-45 tahun yang merokok memiliki risiko terkena *stroke* 1.4 kali lebih

besar dibandingkan dengan yang tidak merokok. Penelitian lain mengemukakan, jika dibandingkan dengan populasi yang lebih tua, kebiasaan merokok lebih banyak ditemukan pada pasien *stroke* dengan usia lebih muda.<sup>[34]</sup> Pernyataan serupa juga ditemukan pada penelitian Andersen KK et. al (2010).<sup>[47]</sup> Adanya perbedaan antara hasil penelitian ini dengan penelitian-penelitian sebelumnya dapat karena perbedaan gaya hidup antara sampel penelitian, penelitian tersebut berlangsung di Eropa dan Amerika sedangkan penelitian ini di Indonesia. Kemungkinan lain adalahnya ketidakjujuran pasien saat pengisian data kebiasaan merokok sehingga tidak tercatat dan menyebabkan *bias* pada hasil penelitian ini.

Selain itu, kemungkinan hal ini terjadi karena proporsi sampel kedua kelompok tidak seimbang; hanya 11 pasien pada sampel kelompok usia di bawah 45 tahun dibandingkan 99 pasien pada kelompok umur 45 tahun ke atas sehingga tidak dapat dibandingkan dengan baik. Sedikitnya sampel disebabkan data yang tidak lengkap pada variabel-variabel yang digunakan pada penelitian ini, sehingga tereksklusi.

Hasil penelitian yang tidak bermakna serta tidak sesuai dengan teori dan penelitian-penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa masih diperlukan penyempurnaan lebih lanjut untuk mendapatkan gambaran karakteristik pasien berkaitan dengan kebiasaan merokok di RS Atma Jaya.

#### 4.7 Diabetes Mellitus

Proporsi pasien *stroke* iskemik di RS Atma Jaya dengan diabetes mellitus lebih banyak ditemukan pada kelompok usia 45 tahun ke atas (40%) dibandingkan pada kelompok usia di bawah 45 tahun (0%) ( $p<0.05$ ). Tidak terdapatnya pasien *stroke* dengan riwayat penyakit diabetes mellitus pada kelompok usia di bawah 45 tahun menyebabkan variabel ini diuji menggunakan uji Fisher, dan didapatkan  $p=0.007$ .

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya (2011) yang mendapatkan bahwa diabetes mellitus pada *stroke* usia di bawah 45 tahun 29% lebih jarang dibandingkan pada *stroke* pada usia lanjut.<sup>[37]</sup> Risiko relatif *stroke* iskemik penderita diabetes mellitus

diperkirakan 1.3 - 6.<sup>[34]</sup> Katnelson et. al (2014) menjelaskan bahwa diabetes mellitus mempunyai efek buruk bagi pembuluh darah dan telah diketahui dapat meningkatkan risiko terjadinya atherosklerosis pada arteri koroner, arteri femoral dan arteri serebral.<sup>[33]</sup> Adanya riwayat penyakit atau faktor risiko yang beragam dan saling berinteraksi juga akan memperbesar risiko penderita diabetes mellitus untuk terkena *stroke*. Perjalanan penyakit akan bertambah parah seiring bertambahnya usia apabila tidak ada intervensi atau tidak ada perubahan gaya hidup sehingga akan ditemukan lebih banyak pasien *stroke* dengan diabetes mellitus.

## 5. SIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan karakteristik antara pasien *stroke* usia < 45 tahun dan ≥ 45 tahun pada variabel diabetes mellitus.

Penelitian ini memiliki keterbatasan dalam gambaran karakteristik pasien penderita penyakit pembuluh darah dan *stroke* usia < 45 tahun dan ≥ 45 tahun di RS Atma Jaya periode 1 Januari 2014 sampai 31 Juli 2016 berdasarkan faktor risiko mayor terjadinya *stroke*, karena jumlah sampel tidak sama antara kedua kelompok yang diteliti. Selain itu juga terdapat kemungkinan bias pada data yang diperoleh karena data sekunder dikumpulkan secara cross sectional dan dapat terjadi *recall bias* pada pasien yang memberikan data atau kurangnya pengetahuan pasien mengenai data yang hendak diisi pada *stroke registry*.

Penelitian ini memiliki kelebihan berupa kontribusi data yang diberikan bagi dunia medis di Indonesia, di mana sampai saat ini penelitian epidemiologis masih kurang memadai dalam memaparkan data-data di bidang kedokteran. Data yang diperoleh dari penelitian ini ke depannya juga dapat digunakan lebih lanjut dalam penelitian-penelitian lainnya. Kelebihan lain dari penelitian ini adalah sebelumnya belum terdapat penelitian dengan judul serupa.

## 6. SARAN

Peneliti menyarankan pada penelitian selanjutnya jumlah sampel yang digunakan lebih banyak agar sampel lebih representatif dan dapat dilakukan

analisis lebih lanjut untuk mencari hubungan antar variabel. Peneliti juga menyarankan agar jumlah sampel tiap kelompok dapat disamaratakan, selain itu ada baiknya jika ditambahkan kelompok kontrol dengan sampel non *stroke* selain kelompok kasus. Penggunaan desain penelitian yang lebih baik untuk melakukan analisis seperti *case control* dan analisis yang lebih mendalam terhadap perancu juga dapat dilakukan untuk memperkecil terjadinya bias.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kristensen et al. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in Northern Sweden. *Stroke*. 1997;28(9):1702–9.
2. Putaala et al. Demographic and geographic vascular risk factor differences in european young adults with ischemic stroke the 15 cities young stroke study. *Stroke*. 2012;43(10):2624–30.
3. Sardesai, V. Introduction to clinical nutrition, Third Edition. CRC Press; 2011. p.706
4. Birawa ABP, L Amalia. *Stroke pada usia muda*. <[http://www.kalbemed.com/Portals/6/07\\_233Stroke%20pada%20Usia%20Muda.pdf](http://www.kalbemed.com/Portals/6/07_233Stroke%20pada%20Usia%20Muda.pdf)>.
5. Bevan H, K Sharma, W Bradley. *Stroke in young adults*. *Stroke* 1990; 21: 382-6.
6. Bleic S, J Bogousslavsky. *Stroke in young adults*. In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yasu FM, editors. *Stroke: Pathophysiology, diagnosis, and management*. Churchill Livingstone, Philadelphia; 1998.
7. Kisjanto, J. Risk factors for stroke in young Indonesian women. 1996. <[http://repub.eur.nl/pub/22509/960605\\_Kisjanto,%20Jahja.pdf](http://repub.eur.nl/pub/22509/960605_Kisjanto,%20Jahja.pdf)>.
8. Rath et al. Economics of non-communicable diseases: case study of south africa and india. *Indian Journal of Pharmacy Practice*. 2015;8(3):91.
9. Mackay et al. *The atlas of heart disease and stroke*. World Health Organization; 2004. <<http://books.google.com/books>>.
10. Kesehatan D, RI KK. *Riset Kesehatan Dasar*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan

- Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2013. <[http://dinkes.bantenprov.go.id/upload/article\\_doc/Hasil\\_Riskesdas\\_2013.pdf](http://dinkes.bantenprov.go.id/upload/article_doc/Hasil_Riskesdas_2013.pdf)>.
11. Mozaffarian et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2015 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):434–41.
  12. Burhanuddin et al. Faktor Risiko Kejadian Stroke pada Dewasa Awal (18-40Tahun) di Kota Makassar Tahun 2010-2012. 2013. <<http://repository.unhas.ac.id/handle/123456789/5426>>.
  13. Noviyanti, RD. Faktor risiko penyebab meningkatnya kejadian stroke pada usia remaja dan usia produktif. *MEDIA PUBLIKASI PENELITIAN*. 2013;10(01). Available from: <http://stikespku.ac.id/ejournal/index.php/mpp/article/view/65>
  14. Peters SA, RR Huxley, M Woodward. Smoking as a risk factor for stroke in women compared with men A systematic review and meta-analysis of 81 cohorts, including 3 980 359 individuals and 42 401 strokes. *Stroke*. 2013;44(10):2821–8.
  15. Perry, MJ. Gender, race and economic perspectives on the social epidemiology of HIV infection: implications for prevention. *The Journal of Primary Prevention*. 1998;19(2):97–104.
  16. Nightingale, L. Alison. et. al. 2004. Ischemic stroke in young women a nested case-control study using the UK General Practice Research Database. *Journal Of The American Stroke Association*. (<<http://stroke.ahajournals.org/content/35/7/1574>>).
  17. Windaus, A: Uber den gehalt nirmaler und atheromatoser aorten on cholsterin und cholesterinestern. *Hoppe-Seyler's. Z Physiol Chem* 1910,67:174–176.
  18. Anitschkow, NN: Ueber experimentelle Choleserinsteatose und ihre Bedeutung fur die Entstehung einiger pathologischer Prozesse. *Zentralbl Allg Pathol* 1913, 24:1–9.
  19. Muller, L: Angina pectoris in hereditary xanthomatosis. *Arch Intern Med* 1939, 64:675–700.
  20. Gofman et al: The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis. *Science* 1950, 111:166–171.
  21. Kannel et al: Factors of risk in the development of coronary heart disease—six year follow-up experience. *The Framingham Study. Ann Intern Med* 1961, 55:33–50.
  22. Norrving B. *Oxford Textbook of Stroke and Cerebrovascular Disease*. Oxford University Press; 2014. 307 p.
  23. Misbach, J. *Stroke: Aspek Diagnostik, Patofisiologi, Manajemen*. Badan Penerbit FKUI; 2011.
  24. Gunarathne et al. Ischemic Stroke in South Asians: A Review of the Epidemiology, Pathophysiology, and Ethnicity-Related Clinical Features. *Stroke*. 2009;40(6):e415–23.
  25. Jauch et al. *AHA/ASA Guideline. Stroke*. 2013.
  26. Kisjanto, J. Risk factors for stroke in young Indonesian women. 1996. <[http://repub.eur.nl/pub/960605\\_Kisjanto,%20Jahja.pdf](http://repub.eur.nl/pub/960605_Kisjanto,%20Jahja.pdf)>.
  27. Longo, DL, editor. *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012. 2 p.
  28. Craft et al. *Understanding Pathophysiology - ANZ adaptation*. London: Elsevier Health Sciences APAC; 2013.
  29. Lewis et al. *Medical-Surgical Nursing: Assessment and Management of Clinical Problems*, Single Volume. Elsevier Health Sciences; 2013. 2035 p.
  30. Lindsay et al. *Neurology and neurosurgery illustrated*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2010.
  31. *Peripheral Vascular Disease: Background, Pathophysiology, Prognosis*. 2016. <<http://emedicine.medscape.com/article/>>.

32. Valvular Heart Disease. 2016. <[http://hopkinsmedicine.org/heart\\_valvular\\_institute/coditions/valvular\\_heart\\_disease.html](http://hopkinsmedicine.org/heart_valvular_institute/coditions/valvular_heart_disease.html)>.
33. Katsnelson MJ, D Della-Morte, T Rundek. Stroke in young. 2012;114(3):347–53.
34. Stroke Rehabilitations Young Adult. 2014. <<https://www.google.co.id/?&q=stroke+rehabilitation+young+adults>>.
35. Kokkinos, P. Physical Activity and Cardiovascular Disease Prevention. Jones & Bartlett Publishers; 2010. 434 p.
36. State of the Nation: stroke statistics. Stroke Association. 2015. <<http://stroke.org.uk/resources/state-nation-stroke-statistics>>
37. Fromm et al. Comparison between Ischemic Stroke Patients <math>50</math> Years and  $\geq 50$  Years Admitted to a Single Centre: The Bergen Stroke Study. Stroke Research and Treatment. 2011;2011:1.
38. Kawle et al. Comparative evaluation of risk factors, outcome and biomarker levels in young and old acute ischemic stroke patients. Annals of Neurosciences. 2015;22(2). <<http://annalofneurosciences.org/journal/index.php/annal/article/view/649>>.
39. Jauch et al. AHA/ASA Guideline. Stroke. 2013; evidenc ebased practice.osumc.edu/ Documents/Guidelines/Stroke-2013-Jauch-870-947.pdf
40. Kotila et al. The profile of recovery from stroke and factors influencing outcome. Stroke. 1984;15(6):1039.
41. Chen YM, YJ Lin, HL Po. Comparison of the Risk Factor Profile, Stroke Subtypes, and Outcomes Between Stroke Patients Aged 65 Years or Younger and Elderly Stroke Patients: A Hospital-based Study. International Journal of Gerontology. 2013 ;7(4):205–8.
42. Rohwedder, E. OPERATIONAL CIRCULAR. TECHNICAL BULLETIN. 2005;7.
43. Causes of Stroke in Young Adults. 2012. <<http://physicaltherapy.advanceweb.com/Article/More-Disabilities-Conditions.aspx>>.
44. Sarnowski et al. Lifestyle risk factors for ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults in the Stroke in Young Fabry Patients study. Stroke. 2013;44(1):119–25.
45. Johnston et al. Prevalence and knowledge of transient ischemic attacks among US adults. Neurology 2003; 60: 1424–1428.
46. Wang JC, M Bennett. Aging and Atherosclerosis: Mechanisms, Functional Consequences, and Potential Therapeutics for Cellular Senescence. Circulation Research. 2012 Jul 6;111(2):245–59.
47. Kelly et al. Cigarette Smoking and Risk of Stroke in the Chinese Adult Population. Stroke. 2008;39(6):1688–93.
48. Andersen KK, ZJ Andersen, TS Olsen. Age- and Gender-Specific Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in 40 102 Patients With First-Ever Ischemic Stroke: A Nationwide Danish Study. Stroke. 2010 Dec 1;41(12):2768–74.
49. Putaala et al. Recurrent ischemic events in young adults after first-ever ischemic stroke. Ann Neurol., 68: (2010):661–671. doi:10.1002/ana.22091
50. Rutten et al. Long-term risk of recurrent vascular events after young stroke: The FUTURE study. Ann Neurol., 74: (2013): 592–601. doi:10.1002/ana.23953
51. Mirghani Z, T Zein. Total and LDL cholesterol as risk factors of ischemic stroke in Emirati patients. The Internet Journal of Neurology. 2009. <[www.ispub.com](http://www.ispub.com)>.
52. Anbuselvan et al. Comparative Study of Lipid Profile among Stroke Patients with Gender Variations. Scholars Journal of Applied Medical Sciences (SJAMS) 2014; 2(1B):162-5.
53. Samai AA, S Martin-Schild. Sex differences in predictors of ischemic stroke: current perspectives. Vasc Health Risk Manag. 2015 ;11:427–36.
54. Johnston et al. Short-term Prognosis After Emergency Department Diagnosis of TIA. JAMA.



- 2000;284(22):2901-2906.  
doi:10.1001/jama.284.22.2901
55. Lee GA, D Stub, H Ling. Atrial fibrillation in the elderly – Not a benign condition. *International Emergency Nursing*. 2012 Oct;20(4):221–7.
56. Williamson MA, LM Snyder. *Wallach's Interpretation of Diagnostic Tests*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.



# KEMAMPUAN KOMPONEN FISIK ATLET CABANG OLAHRAGA SENAM KONI JAWA BARAT TAHUN 2012 BERDASARKAN STANDAR KONI PUSAT

Hafsah Nabilah<sup>1</sup>, Ambrosius Purba<sup>2</sup>, Siti Nur Fatimah<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran,  
Bandung, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Anatomi, Fisiologi, dan Biologi Sel, Fakultas  
Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia

<sup>3</sup>Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas  
Kedokteran, Universitas Padiadjaran, Bandung, Indonesia

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Prestasi yang diraih oleh atlet senam Jawa Barat belum maksimal. Dalam periode lima tahun terakhir, atlet senam meraih medali emas hanya pada Pekan Olahraga Nasional XVIII/2012 di Riau. Tiga faktor yang memengaruhi prestasi atlet adalah komponen fisik atlet, teknik atau strategi dan kesiapan mental atlet. Prestasi yang tidak maksimal pada atlet kemungkinan disebabkan karena ketidaksesuaian komponen fisik atlet senam Jawa Barat dengan standar Komite Olahraga Nasional Indonesia Pusat. Sehingga peneliti ingin mengetahui komponen fisik atlet senam PON XVIII Jawa Barat berdasarkan standar KONI Pusat.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan studi desain deskriptif dengan pendekatan potong lintang. Data yang digunakan adalah data sekunder dimana pengambilan data telah dilakukan oleh bagian *Sport Medicine* Komite Olahraga Nasional Indonesia Jawa Barat. Data yang diambil terdiri dari komponen fisik predominan pada atlet senam, yaitu kekuatan otot, daya tahan otot, *power*, kelentukan, kelincahan dan daya tahan jantung – paru yang akan dibandingkan dengan standar KONI Pusat.

**Hasil:** Berdasarkan standar KONI Pusat, komponen fisik atlet senam Jawa Barat yang belum mencapai kategori baik, baik sekali dan sempurna yaitu pada putra, daya tahan otot perut, kelincahan, daya tahan jantung paru dan pada putri, kekuatan otot lengan dan bahu, kekuatan otot tungkai, daya tahan otot perut, daya tahan jantung paru.

**Kesimpulan:** Masih terdapat beberapa komponen fisik yang belum mencapai kategori baik, baik sekali dan sempurna berdasarkan standar KONI Pusat, yaitu pada putra, daya tahan otot perut berada pada kategori kurang, kelincahan berada pada kategori kurang, daya tahan jantung paru berada pada kategori kurang dan pada putri, daya tahan otot perut berada pada kategori kurang, daya tahan jantung paru berada pada kategori kurang, kekuatan otot lengan dan bahu berada pada kategori cukup, kekuatan otot tungkai berada pada kategori cukup. Sehingga diperlukan upaya dalam bentuk latihan fisik untuk meningkatkan komponen fisik tersebut. Pada umumnya, atlet dapat meraih medali emas apabila termasuk ke dalam kategori baik, baik sekali dan sempurna.

**Kata Kunci:** komponen fisik atlet senam

## ABSTRACT

**Background:** The achievements of West Javan gymnasts have not yet fully optimized. In the last 5 years, the gymnasts had only won gold medal in Pekan Olahraga Nasional XVIII / 2012 in Riau. There were 3 factors that affect the athletes' performance: physical components, technique or strategy, and mental preparedness. The suboptimal

achievements of the athletes may be due to a mismatch between the physical components of West Javan gymnasts with Komite Olahraga Nasional Indonesia center standards. Author aims to describe physical components of West Javan PON XVIII gymnasts according to KONI center standards.

**Methods:** This study design used was cross-sectional descriptive study. The data used were secondary data acquired from the sport medicine from West Java KONI. The data consisted of predominant physical components in gymnasts, such as muscular strength, muscular endurance, power, flexibility, agility, and cardiorespiratory endurance. The data were compared to KONI center standards

**Results:** According to KONI center standards, physical components of West Javan gymnasts have not reached the good, excellent, and perfect scores in abdominal muscular endurance, agility, and cardiorespiratory endurance in males; and arm and shoulder strength, trunk muscle strength, abdominal muscular endurance, and cardiorespiratory endurance in females.

**Conclusion:** There were still several physical components that have not reached good, excellent and/or perfect scores according to KONI center standards. In males, abdominal muscular endurance and agility scored as poor; while in females, cardiorespiratory endurance and abdominal muscular endurance scored as poor, arm and shoulder strength scored as average, and trunk muscle strength scored as average. An effort to increase the physical components of the gymnasts are recommended in form of physical exercise. In general, athletes may achieve gold medal when they scored good, excellent, and/or perfect on their physical components score.

**Keywords:** gymnasts' physical components

## 1. PENDAHULUAN

Seorang atlet yang menjalani proses pelatihan yang berjenjang dan berkelanjutan dapat meraih medali emas. Selain itu, terdapat tiga faktor penting yang perlu diperhatikan agar atlet dapat meraih medali emas yaitu komponen fisik atlet, teknik atau strategi dan kesiapan mental atlet.<sup>[1]</sup> Agar seorang atlet bisa mendapatkan medali emas dalam suatu pertandingan nasional maupun internasional, seorang atlet membutuhkan kemampuan atletik yang sempurna, latihan jangka panjang yang progresif, dan melakukan performa yang baik di waktu yang tepat.<sup>[2]</sup>

Prestasi yang dimiliki atlet senam Indonesia masih belum maksimal. Hal tersebut terbukti dari medali yang diraih atlet senam Indonesia. Atlet senam Indonesia hanya meraih medali emas pada *Southeast Asean Games (Sea Games) ke-XXVI* tahun 2011.<sup>[3,4]</sup> Pada *Sea Games ke-XXVIII* hanya meraih medali perunggu. Prestasi yang diraih oleh atlet senam Jawa Barat pun juga belum maksimal.<sup>[5]</sup> Atlet senam Jawa Barat hanya meraih medali emas pada Pekan Olahraga Nasional (PON) XVIII/2012 di Riau.<sup>[4]</sup> Pada PON XIX di Jawa Barat hanya meraih medali perak dan perunggu.<sup>[6]</sup>

Prestasi atlet senam Jawa Barat dapat ditingkatkan dengan memiliki komponen fisik dominan yang baik. Komponen fisik dominan atlet senam dapat tergambarkan dari hasil pemeriksaan fisik terhadap atlet. Menurut KONI Pusat, komponen fisik dominan untuk atlet senam adalah kekuatan otot lengan dan bahu dan otot tungkai, daya tahan otot perut, otot tungkai dan otot lengan, *power* otot tungkai dan otot lengan, kelentukan, kelincuhan, daya tahan jantung paru dan keseimbangan.<sup>[7]</sup> Sehingga prestasi atlet senam yang belum maksimal kemungkinan disebabkan karena komponen fisik dominan atlet senam yang tidak sesuai dengan standar Komite Olahraga Nasional Indonesia (KONI) Pusat.

## 2. METODE

Penelitian dilakukan dari bulan September 2016 sampai bulan Juli 2017 dengan mengambil data atlet dari bidang *Sport Medicine* KONI Jawa Barat dengan studi desain deskriptif pada pendekatan potong lintang. Peneliti menggunakan data sekunder yang berasal dari hasil pengukuran yang dilakukan oleh bidang *Sport Medicine* KONI Jawa Barat pada bulan Maret 2011. Subjek penelitian adalah atlet senam PON XVIII Jawa

Barat dengan kriteria inklusi berupa atlet senam KONI Jawa Barat yang dipersiapkan untuk PON XVIII tahun 2012. Total sampel penelitian ini adalah delapan belas atlet senam yang terdiri dari enam laki-laki dan dua belas perempuan.

Data dari penelitian ini diambil dengan menggunakan alat ukur berupa *astrand test* untuk mengukur daya tahan jantung - paru, *hand dynamometer* untuk mengukur kekuatan otot lengan dan bahu, *leg dynamometer* untuk mengukur kekuatan otot tungkai, *sit – ups* untuk mengukur daya tahan otot perut, *push – ups* untuk mengukur daya tahan otot lengan, *squat jumps* untuk mengukur daya tahan otot tungkai, *vertical jump* untuk mengukur daya ledak atau *power* otot tungkai, *flexometer* untuk mengukur kelentukan, dan *beam side test* untuk mengukur kelincahan.<sup>[7]</sup>

Hasil pengukuran komponen fisik atlet cabang olahraga senam Jawa Barat PON XVIII/2012 di Riau tersebut kemudian akan dibandingkan dengan standar komponen fisik KONI Pusat. Standar komponen fisik atlet senam KONI Pusat adalah kemampuan komponen fisik atlet-atlet yang meraih medali emas pada kejuaraan tingkat Asia ataupun kejuaraan internasional lainnya.<sup>[1]</sup>

### 3. HASIL PENELITIAN

Tabel 1 menggambarkan karakteristik fisik atlet cabang olahraga senam putra Jawa Barat PON XVIII Riau berdasarkan usia, tinggi badan dan berat badan.

**Tabel 1.** Karakteristik Fisik Atlet Senam Jawa Barat PON XVIII Riau

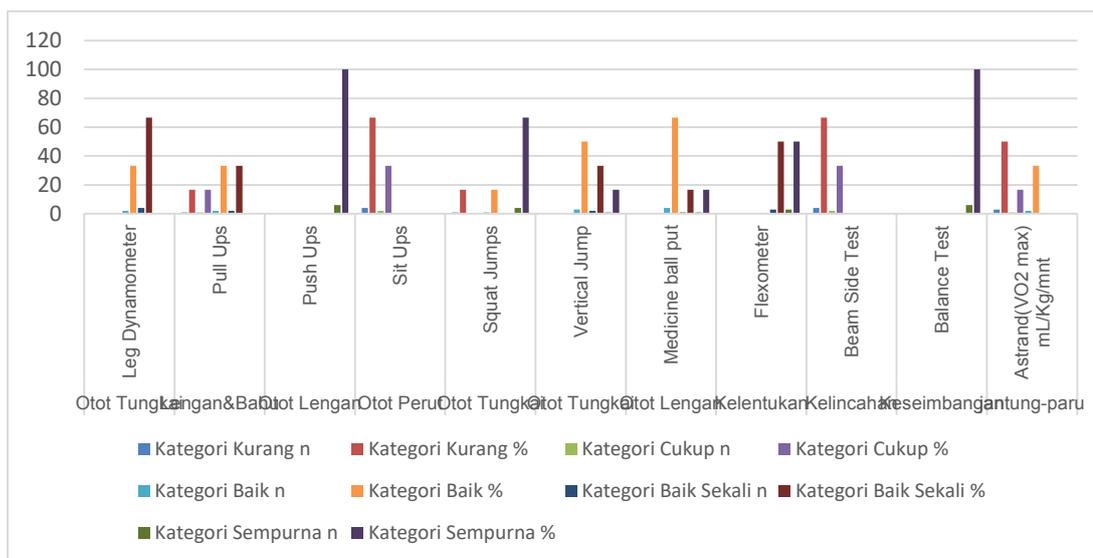
Karakteristik	Rata-rata	Standar Deviasi
Usia (tahun)	18,5	4,58
Tinggi badan (cm)	155,7	6,99
Berat badan (kg)	50,83	7,8

Tabel 2 dan gambar 1 menunjukkan bahwa kemampuan fisik atlet senam putra Jawa Barat PON XVIII Riau berdasarkan standar KONI Pusat yaitu kekuatan otot tungkai berada pada

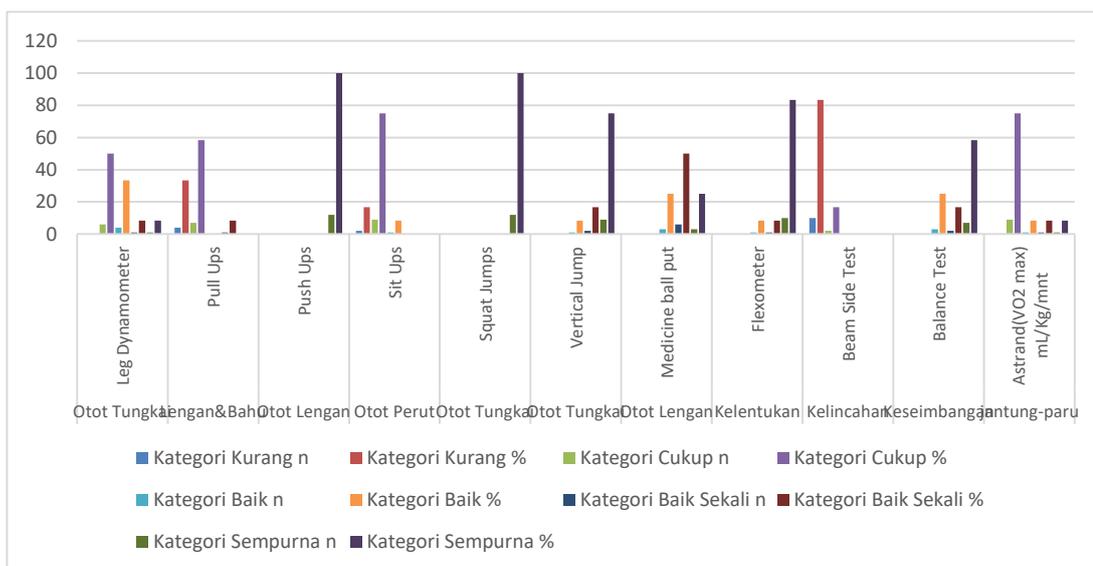
kategori baik sekali (66,67%), kekuatan otot lengan dan bahu berada pada kategori baik dan baik sekali (33,33%), daya tahan otot lengan berada pada kategori sempurna (100%), daya tahan otot perut berada pada kategori kurang (66,67%), daya tahan otot tungkai berada pada kategori sempurna (66,67%), daya ledak otot tungkai berada pada kategori baik (50%), daya tahan otot lengan berada pada kategori baik (66,67%), kelentukan berada pada kategori baik sekali dan sempurna (50%), kelincahan berada pada kategori kurang (66,67%), keseimbangan berada pada kategori sempurna (100%), dan daya tahan jantung-paru berada pada kategori kurang (50%).

Tabel 3 dan gambar 2 menunjukkan bahwa kemampuan fisik atlet senam putri Jawa Barat PON XVIII Riau berdasarkan standar KONI Pusat yaitu kekuatan otot tungkai berada pada kategori cukup (50%), kekuatan otot lengan dan bahu berada pada kategori cukup (58,33%), daya tahan otot lengan berada pada kategori sempurna (100%), daya tahan otot perut berada pada kategori cukup (75%), daya tahan otot tungkai berada pada kategori sempurna (100%), daya ledak otot tungkai berada pada kategori sempurna (75%), daya ledak otot lengan berada pada kategori baik sekali (50%), kelentukan berada pada kategori sempurna (83,33%), kelincahan berada pada kategori kurang (83,33%), keseimbangan berada pada kategori sempurna (58,33%), dan daya tahan jantung-paru berada pada kategori cukup.

Berdasarkan tabel karakteristik kemampuan komponen fisik predomnan atlet putra cabang olahraga senam Jawa Barat PON XVIII/2012 Riau standar deviasi terbesar terdapat pada komponen daya tahan otot tungkai yaitu sebesar 29,51 dan standar deviasi terkecil terdapat pada komponen daya tahan otot perut yaitu sebesar 1,63. Sehingga dari tabel 4 dapat terlihat bahwa kemampuan komponen fisik predomnan atlet senam Jawa Barat PON XVIII/2012 Riau tidak merata. Oleh karena itu, diperlukan pelatihan khusus terhadap komponen fisik predomnan atlet senam putra Jawa Barat agar menjadi lebih baik.



**Gambar 1.** Persebaran dan Persentase Kategori Kemampuan Fisik Atlet Senam Putra Jawa Barat PON XVIII Riau Berdasarkan Standar KONI Pusat



**Gambar 2.** Persebaran dan Persentase Kategori Kemampuan Fisik Atlet Senam Putri Jawa Barat PON XVIII Riau Berdasarkan Standar KONI Pusat

**Tabel 2.** Persebaran dan Persentase Kategori Kemampuan Fisik Atlet Senam Putra Jawa Barat PON XVIII Riau Berdasarkan Standar KONI Pusat

Komponen	Tingkat Pengukuran	Kategori									
		Kurang		Cukup		Baik		Baik Sekali		Sempurna	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Kekuatan</b>											
Otot Tungkai	Leg Dynamometer	0	0	0	0	2	33.33	4	66.67	0	0
Otot Lengan dan Bahu	Pull Ups	1	16.67	1	16.67	2	33.33	2	33.33	0	0
<b>Daya Tahan Otot</b>											
Otot Lengan	Push Ups	0	0	0	0	0	0	0	0	6	100
Otot Perut	Sit Ups	4	66.67	2	33.33	0	0	0	0	0	0
Otot Tungkai	Squat Jumps	1	16.67	0	0	1	16.67	0	0	4	66.67
<b>Power</b>											
Otot Tungkai	Vertical Jump Medicine ball	0	0	0	0	3	50	2	33.33	1	16.67
Otot Lengan	put	0	0	0	0	4	66.67	1	16.67	1	16.67
<b>Kelentukan</b>											
	Flexometer Beam	0	0	0	0	0	0	3	50	3	50
<b>Kelincahan</b>											
	Side Test	4	66.67	2	33.33	0	0	0	0	0	0
<b>Keseimbangan</b>											
	Balance Test	0	0	0	0	0	0	0	0	6	100
<b>Daya Tahan jantung-paru</b>											
	Astrand (VO <sub>2</sub> max) mL/Kg/mnt	3	50	1	16.67	2	33.33	0	0	0	0

**Tabel 3.** Persebaran dan Persentase Kategori Kemampuan Fisik Atlet Senam Putri Jawa Barat PON XVIII Riau Berdasarkan Standar KONI Pusat

Komponen	Tingkat Pengukuran	Kategori									
		Kurang		Cukup		Baik		Baik Sekali		Sempurna	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Kekuatan</b>											
Otot Tungkai	Leg Dynamometer	0	0	6	50	4	33.33	1	8.33	1	8.33
Otot Lengan dan Bahu	Pull Ups	4	33.33	7	58.33	0	0	1	8.33	0	0
<b>Daya Tahan Otot</b>											
Otot Lengan	Push Ups	0	0	0	0	0	0	0	0	2	100
Otot Perut	Sit Ups	2	16.67	9	75	1	8.33	0	0	0	0
Otot Tungkai	Squat Jumps	0	0	0	0	0	0	0	0	2	100
<b>Power</b>											
Otot Tungkai	Vertical Jump Medicine ball put	0	0	0	0	1	8.33	2	16.67	9	75
Otot Lengan	Flexometer	0	0	0	0	3	25	6	50	3	25
<b>Kelentukan</b>	Beam	0	0	0	0	1	8.33	1	8.33	1	8.33
<b>Kelincahan</b>	Side Test	1	8.33	2	16.67	0	0	0	0	0	0
<b>Keseimbangan</b>	Balance Test	0	0	0	0	3	25	2	16.67	7	58.33
<b>Daya Tahan jantung-</b>	Astrand (VO2 max)	0	0	9	75	1	8.33	1	8.33	1	8.33

**Tabel 4.** Karakteristik Kemampuan Komponen Fisik Predominan Atlet Cabang Olahraga Senam Putra Jawa Barat PON XVIII/2012 Riau

Karakteristik		Rata – rata ± SD	Kategori
<b>Kekuatan</b>			
Otot Lengan dan Bahu	<i>Push Dynamo meter</i>	44 ± 10,75	Baik Sekali
	<i>Pull Dynamo meter</i>	39 ± 8,17	Baik
	<i>Leg Dynamo meter</i>	282,16 ± 29,28	Baik
<b>Daya Tahan Otot</b>			
Otot Perut	<i>Sit Ups</i>	28,33 ± 1,63	Kurang
Otot Lengan	<i>Push Ups</i>	49,5 ± 8,64	Sempurna
Otot Tungkai	<i>Squat Jumps</i>	104 ± 29,51	Sempurna
<b>Power</b>			
Otot Tungkai	<i>Vertical Jump</i>	62,66 ± 5,6	Baik Sekali
<b>Kelentukan</b>			
	<i>Flexometer</i>	23,08 ± 3,37	Baik Sekali
<b>Kelincahan</b>			
	<i>Beam Side Test</i>	36 ± 3,16	Kurang
<b>Daya Tahan Jantung Paru</b>			
	Astrand test (VO <sub>2</sub> max) mL/Kg/mnt	40,66 ± 6,97	Kurang

Berdasarkan tabel karakteristik kemampuan komponen fisik predominan atlet putra cabang olahraga senam Jawa Barat PON XVIII/2012 Riau standar deviasi terbesar terdapat pada komponen daya tahan otot tungkai yaitu sebesar 29,51 dan standar deviasi terkecil terdapat pada komponen daya tahan otot perut yaitu sebesar 1,63. Sehingga dari tabel 4 dapat terlihat bahwa kemampuan komponen fisik predominan atlet senam Jawa Barat PON XVIII/2012 Riau tidak merata. Oleh karena itu, diperlukan pelatihan khusus terhadap komponen fisik predominan atlet senam putra Jawa Barat agar menjadi lebih baik.

**Tabel 5.** Karakteristik Kemampuan Komponen Fisik Predominan Atlet Cabang Olahraga Senam Putri Jawa Barat PON XVIII/2012 Riau

Karakteristik		Rata – rata ± SD	Kategori
<b>Kekuatan</b>			
Otot Lengan dan Bahu	<i>Push Dynamo meter</i>	21,33 ± 5,15	Cukup
	<i>Pull Dynamo meter</i>	21,08 ± 6,52	Cukup
Otot Tungkai	<i>Leg Dynamo meter</i>	144,16 ± 57,43	Cukup
<b>Daya Tahan Otot</b>			
Otot Perut	<i>Sit Ups</i>	27,18 ± 3,65	Kurang
Otot Lengan	<i>Push Ups</i>	34,5 ± 4,14	Sempurna
Otot Tungkai	<i>Squat Jumps</i>	95,91 ± 28,16	Sempurna
<b>Power</b>			
Otot Tungkai	<i>Vertical Jump</i>	49,16 ± 3,43	Sempurna
<b>Kelentukan</b>			
	<i>Flexometer</i>	27,3 ± 4,56	Sempurna
<b>Daya Tahan Jantung Paru</b>			
	Astrand test (VO <sub>2</sub> max) mL/Kg/mnt	38,5 ± 6,57	Kurang

Berdasarkan tabel karakteristik kemampuan komponen fisik predominan atlet putri cabang olahraga senam Jawa Barat PON XVIII/2012 Riau standar deviasi terbesar terdapat pada komponen kekuatan otot tungkai yaitu sebesar 57,43 dan standar deviasi terkecil terdapat pada komponen *power* otot tungkai yaitu sebesar 3,43. Sehingga dari tabel 5 dapat terlihat bahwa kemampuan komponen fisik predominan atlet senam Jawa Barat PON XVIII/2012 Riau tidak merata. Oleh karena itu, diperlukan pelatihan khusus

terhadap komponen fisik predominan atlet senam putri Jawa Barat agar menjadi lebih baik.

#### 4. PEMBAHASAN

Komponen fisik predominan seorang atlet senam harus berada pada kategori baik hingga sempurna agar dapat berprestasi dalam kejuaraan nasional.

Berdasarkan hasil penelitian yang tertera di tabel 6, rata-rata kelincuhan dari atlet putra cabang olahraga senam Jawa Barat PON XVIII/2012 di Riau masih berada pada kategori kurang dengan nilai rata-rata 36.

Kelincuhan penting dimiliki oleh atlet senam agar dapat meningkatkan keterampilan gerak tubuh dan prestasi.<sup>[8]</sup> Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan terhadap atlet senam putra yang meraih medali pada Pekan Olahraga Provinsi (PORDA) menunjukkan kelincuhan relatif rendah, sedangkan kelincuhan diperlukan untuk meraih prestasi/medali emas.<sup>[9]</sup> Pada penelitian ini, komponen kelincuhan atlet masih kurang sehingga perlu peningkatan dengan melakukan latihan antara lain berupa *shuttle run*, *zig zag run*, *dot drill*.<sup>[7]</sup>

Berdasarkan hasil penelitian yang tertera di tabel 6, rata-rata daya tahan otot perut atlet putra dan putri cabang olahraga senam Jawa Barat PON XVIII/2012 Riau masih berada pada kategori kurang dengan nilai 28,33 dan 27,18

Secara fisiologis terdapat beberapa gerak dominan yang memerlukan daya tahan otot perut, diantaranya adalah gerak mengayun. Pada gerak mengayun, kemampuan sekelompok otot dibutuhkan untuk menggunakan kekuatan eksternal yang disebut daya tahan otot.<sup>[10]</sup> Sehingga daya tahan otot yang kuat dapat meningkatkan prestasi atlet dengan meningkatkan performa pada atlet saat pertandingan. Hasil dari penelitian ini menunjukkan daya tahan otot perut yang masih kurang sehingga perlu adanya peningkatan antara lain dengan latihan beban 15-25 RM.<sup>[7]</sup>

Berdasarkan hasil penelitian yang tertera di tabel 6, rata-rata daya tahan jantung paru atlet putra dan putri cabang olahraga senam Jawa Barat PON XVIII/2012 Riau masih berada pada

kategori kurang dengan nilai 40,66 dan 38,5.

Menurut penelitian Harms, kemampuan otot otot pernapasan paru yang kurang baik dapat menyebabkan respon yang tidak maksimal pada sistem kardiovaskular sehingga akan memengaruhi penampilan seorang atlet.<sup>[11]</sup> Daya tahan jantung paru yang kurang baik dapat menyebabkan kelelahan fisik yang berarti dan dapat mengganggu pembentukan energi.<sup>[12,13]</sup> Sehingga penampilan atlet pun akan menurun dan dapat memengaruhi prestasi atlet. Peningkatan daya tahan jantung paru dapat dilakukan dengan latihan terprogram yaitu 8x latihan anaerob laktasid (latihan interval panjang dengan intensitas tinggi, repetisi 5-10x dan istirahat pada denyut nadi 120-130x/menit) dan 2x latihan anaerob laktasid (latihan lari kecepatan tinggi selama 70-140 detik).<sup>[7]</sup>

Berdasarkan hasil penelitian yang tertera di tabel 6, rata-rata kekuatan otot lengan dan bahu dan tungkai atlet putri cabang olahraga senam Jawa Barat PON XVIII/2012 Riau masih berada pada kategori cukup dengan nilai 21,33; 21,08 dan 144,16.

Menurut Harsono dan Unestahl, kekuatan otot merupakan dasar dari semua komponen fisik dan merupakan ciridominan dari seorang atlet senam.<sup>[14,15]</sup> Kekuatan dan otot tungkai yang baik sangat diperlukan oleh seorang atlet senam. Hal tersebut dikarenakan pada saat melakukan gerakan tolakan, yaitu situasi ketika seseorang melontarkan dirinya ke udara, atlet senam menggunakan anggota tubuhnya, baik tangan, kaki ataupun keduanya sebagai alat pelontar, juga pada saat melakukan gerakan mendarat, mengayun dan masih banyak lagi.<sup>[10]</sup> Sehingga kekuatan otot yang baik dapat meningkatkan performa atlet dan dapat berpengaruh terhadap prestasi atlet. Kekuatan otot dari hasil penelitian ini masih perlu ditingkatkan antara lain dengan latihan beban 8-12 RM.<sup>[7]</sup>

Keterbatasan dari penelitian ini adalah peneliti hanya meneliti salah satu faktor yang memengaruhi prestasi seorang atlet, yaitu komponen fisik, sedangkan kemampuan teknik strategi dan kemampuan psikologis, peneliti tidak melakukan penelitian terhadap faktor

tersebut. Kemungkinan salah satu faktor penyebab atlet senam tidak berprestasi karena kemampuan komponen fisik yang rendah.

## 5. SIMPULAN

Kesimpulan dari penelitian ini adalah masih terdapat beberapa komponen fisik dominan atlet cabang olahraga senam Jawa Barat PON XVIII/2012 Riau yang belum maksimal, belum mencapai kategori baik sekali bahkan sempurna. Komponen fisik dominan yang belum maksimal tersebut yaitu pada putra, daya tahan otot perut berada pada kategori kurang, kelincinan berada pada kategori kurang, daya tahan jantung paru berada pada kategori kurang dan pada putri, daya tahan otot perut berada pada kategori kurang, daya tahan jantung paru berada pada kategori kurang, kekuatan otot lengan dan bahu berada pada kategori cukup, kekuatan otot tungkai berada pada kategori cukup. Sehingga komponen fisik dominan atlet perlu ditingkatkan lagi, melalui pelatihan yang terukur dan terprogram dengan baik.

## 6. SARAN

Penelitian selanjutnya diharapkan dapat melakukan penelitian dengan mempertimbangkan faktor lain selain komponen fisik, yang dapat memengaruhi prestasi seorang atlet, yaitu teknik atlet dan kesiapan mental atlet.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Purba A. *Penerapan Faal Olahraga untuk Prestasi Atlet, Asupan Gizi, Penatalaksanaan Cedera Olahraga Taping*. Bandung: Universitas Padjadjaran, 2016.
2. Tonnessen E, Sylta , Haugen TA, Hem E, Svendsen IS, Seiler S. *The Road to Gold : Training and Peaking Characteristics in the Year Prior to a Gold Medal Endurance Performance*. PLoS One. 9:7(2014):15–7.
3. *Gymnastics at the 2011 Southeast Asian Games*. *Wikipedia*. 2012. 9 Mei 2017. <[https://en.wikipedia.org/wiki/Gymnastics\\_at\\_the\\_2011\\_Southeast\\_Asian\\_Games](https://en.wikipedia.org/wiki/Gymnastics_at_the_2011_Southeast_Asian_Games)>
4. *Senam pada Pekan Olahraga Nasional XVIII*. *Wikipedia*. 10 Desember 2016. 2012. <[id.wikipedia.org/wiki/Senam\\_pada\\_Pekan\\_Olahraga\\_Nasional\\_XVIII](http://id.wikipedia.org/wiki/Senam_pada_Pekan_Olahraga_Nasional_XVIII)>
5. Council SS. *Official Result Publication Gymnastics (Artistic)*. Sport Singapore. 6 Juni 2015. 9 Mei 2017. <<https://www.myactivesg.com/~/media/sea%20games/files/results%20book/resultsbookgav3020150616.pdf>>
6. *Senam pada Pekan Olahraga Nasional XIX*. *Wikipedia*. 10 Desember 2016. 2016. <[id.wikipedia.org/wiki/Senam\\_pada\\_Pekan\\_Olahraga\\_Nasional\\_XIX](http://id.wikipedia.org/wiki/Senam_pada_Pekan_Olahraga_Nasional_XIX)>
7. (PAIFORI) PAIFOI. *Prosedur Pelaksanaan Tes Kondisi Fisik/Tes Fisiologi Atlet*. Jakarta: Komite Olahraga Nasional, 2014.
8. Bompa, T.O. *Theory and Methodology of Training*. Dubuque, Iowa : Kendall/ Hunt Publishing Company, 1983.
9. Simangunsong DMT. *PORPROV X Jawa Barat di Karawang*: Universitas Padjadjaran; 2007.
10. Mahendra A. *Pembelajaran Senam di Sekolah Dasar Sebuah Pendekatan Pembinaan Pola Gerak Dominan*. Jakarta: Direktorat Jenderal Olahraga Depdiknas, 2001.
11. Harms, Craig A., Thomas J.Wetter, Claudette M.St.Croix, David F.Pegelow, and Jerome A.Dempsey. *Effect of Respiratory Muscle Work on Exercise Performance*. *Journal of Applied Physiology* 89(2000):131-138.
12. Foss, M.L. & Keteyian, S.J. *Fox's Physiological Basis for Exercise and Sport*. Edisi keempat. New York : W.B. Saunders Company, 1998. : 259-261.
13. Spriet,L.L. *Regulation of Skeletal muscle Fat Oxidation During Exercise in Humans*. *MedSci.Sport Exerc.* 34:9(2002)1:477-1484
14. Harsono. *Coaching dan Aspek-Aspek Psikologis dalam Coaching*. Jakarta: CV Tambak Kesuma, 1988.
15. Unestahl, L. E. *Mental Training for A Gymnastics Career, The Mental Aspect of Gymnastics*. Sweden: VEJE Publ. Inc, 1983



# KORELASI ANTARA PORSI DAN JUMLAH MAKANAN ASIN YANG SERING DIKONSUMSI DI JATINANGOR DENGAN KADAR NATRIUM DALAM URIN

Harisnan Arbharian,<sup>1</sup> Yulia Sofiatin,<sup>2</sup> Henhen Heryaman,<sup>3</sup> Rully M.A. Roesli<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Bandung

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Bandung

<sup>3</sup>Departemen Biokimia dan Biologi Molekuler, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Bandung

<sup>4</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Hipertensi adalah peningkatan tekanan darah arteri sistemik yang terjadi secara kronis. Salah satu faktor yang dapat menyebabkan hipertensi adalah tingginya asupan garam (natrium). Diperlukan cara edukasi yang mudah dipahami oleh masyarakat untuk mengurangi asupan garam misalnya menggunakan makanan asin. Natrium diekskresikan melalui urin, sehingga asupan natrium dapat diukur melalui kadar natrium urin. Untuk menggunakan makanan asin sebagai bahan edukasi diperlukan bukti ilmiah yakni hubungan makanan asin dengan ekskresi natrium urin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi antara porsi dan jumlah makanan asin yang sering dikonsumsi dengan kadar natrium dalam urin.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan metode analitik korelatif potong lintang. Populasi penelitian adalah Masyarakat Desa Cipacing dan Cilayung, Kecamatan Jatinangor yang mengikuti survey hipertensi tahun 2014. Penelitian dilakukan pada bulan Maret-Mei 2017. Data yang digunakan adalah hasil wawancara frekuensi makanan asin selama satu bulan terakhir dan pengukuran kadar natrium urin. Data dianalisis dengan menggunakan analisis korelasi *Spearman*.

**Hasil:** Subjek penelitian ini adalah 167 orang, tetapi 10 orang dieksklusi karena data yang kurang lengkap. Hasilnya adalah tidak terdapat korelasi yang bermakna antara porsi makanan asin yang sering dikonsumsi dengan kadar natrium dalam urin ( $r_s = 0.107$ , 95% IK 32.56; 42.66,  $p > 0.05$ ) dan terdapat korelasi yang sangat lemah antara jumlah makanan asin yang dikonsumsi dengan kadar natrium dalam urin ( $r_s = 0.196$ , 95% IK 3.39; 4.02,  $p < 0.05$ ).

**Simpulan:** Korelasi antara ekskresi natrium dalam urin dengan jumlah jenis makanan asin lebih kuat daripada dengan porsi total makanan asin yang sering dikonsumsi.

**Kata Kunci:** hipertensi, makanan asin, ekskresi natrium urin

## ABSTRACT

**Background:** Hypertension is an chronically increase in systemic arterial blood pressure. One factors can cause hypertension is high sodium intake. Reduced intake of sodium can lower blood pressure. There is a need for proper education to reduce sodium intake, but there is not a way of education which easily understood by community yet. Sample of salty foods to be avoided is one of ways for education. Sodium is excreted through urine, so sodium intake can be measured through urinary sodium levels. In order to use salty foods

for salt reduction education, scientific proof is required to look the relationship of salty foods with urinary sodium excretion. This study aims to determine the correlation between portion and amount of salty food frequently consumed in Jatinangor with urinary sodium level.

**Methods:** This research a correlative analytic study with cross sectional approach. The research population is Cipacing and Cilayung Village Community, Jatinangor Sub District which follow the hypertension survey in 2014. The research was conducted in March-May 2017. The data used is the result of salt food frequency interview during the last month and the measurement of urinary sodium level. Data were analyzed by using Spearman correlation analysis.

**Results:** Subjects in this study were 167 persons, but 10 were excluded due to incomplete data. After analysis there was no significant correlation between the portion of salty food consumed frequently with urinary sodium level ( $r_s = 0.107$ , 95% IK 32.56; 42.66,  $p > 0.05$ ) and there was a very weak correlation between the amount of salty food consumed frequently with urinary sodium level ( $r_s = 0.196$ , 95% IK 3.39, 4.02,  $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** The correlation between urinary sodium excretion and amount of salty foods frequently consumed is stronger than total portion of salty food.

**Keywords:** hypertension, salty foods, urinary sodium excretion.

## 1. PENDAHULUAN

Hipertensi adalah peningkatan tekanan darah arteri sistemik secara kronik. Hipertensi merupakan salah satu faktor yang berpengaruh terhadap timbulnya penyakit jantung, ginjal dan stroke. Terdapat dua jenis hipertensi yaitu hipertensi primer/esensial dan hipertensi sekunder. Sekitar 90% penderita hipertensi merupakan jenis hipertensi primer yang penyebabnya belum diketahui pasti, sedangkan salah satu penyebab hipertensi sekunder antara lain fungsi ginjal yang terganggu.<sup>[1]</sup> Prevalensi hipertensi di Jatinangor tahun 2014 adalah 37,8%, ini lebih tinggi jika dibandingkan dengan prevalensi nasional yang hanya 25,8%.<sup>[2]</sup>

Hipertensi disebabkan oleh beberapa faktor diantaranya asupan garam sehari-hari.<sup>[1]</sup> Pengurangan asupan garam dapat menurunkan risiko hipertensi. Untuk mengurangi asupan garam yang mengandung natrium diperlukan edukasi yang sederhana dan mudah dipahami oleh masyarakat tentang pengurangan asupan garam dalam kehidupan sehari-hari. Salah satu sumber asupan garam di masyarakat berasal dari makanan asin yang dikonsumsi. Berdasarkan *The United Kingdom Food Standard Agency Strategic Plan*, langkah pertama untuk mengurangi asupan natrium dalam populasi adalah menilai dan mengukur makanan apa yang berhubungan dengan asupan natrium di masyarakat.<sup>[5]</sup> Sehingga, salah satu cara pemberian edukasi tersebut dengan

memberikan contoh-contoh makanan asin yang sering dikonsumsi dalam kehidupan sehari-hari.

Makanan asin merupakan makanan yang mengandung natrium (garam).<sup>[3]</sup> Sumber utamanya garam dapur (NaCl), soda kue (natrium bikarbonat), penyedap rasa monosodium glutamat (MSG), serta bahan-bahan pengawet yang digunakan pada pangan olahan, seperti natrium nitrit dan natrium benzoate.<sup>[10]</sup> Adapun contoh makanan asin yang banyak dikonsumsi di daerah Jatinangor berdasarkan penelitian terdahulu antara lain kerupuk, seblak, keripik tradisional, sosis, *chicken nugget*, kentang goreng, mi instan, kecap manis, kecap asin, abon, dendeng, ayam goreng, saus tomat, sambal dan ikan asin. Berdasarkan Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2007 diketahui bahwa 24,5% masyarakat Indonesia yang berusia >10 tahun mengonsumsi makanan asin setiap hari, satu kali/lebih. Kadar garam yang dikonsumsi juga akan dipengaruhi oleh besarnya porsi makanan.<sup>[15]</sup>

Natrium diekskresikan dalam urin, sehingga asupan natrium dapat diukur dengan mengukur kadar natrium dalam urin 24 jam. WHO menetapkan bahwa pengukuran kadar natrium dalam urin 24 jam merupakan "baku emas" untuk mengukur asupan natrium dalam suatu populasi karena menggambarkan sekitar 85-90% total asupan natrium, namun pada pelaksanaannya pengukuran 24 jam level natrium urin ini memiliki beberapa

kekurangan.<sup>[7]</sup> Akhirnya, dilakukan penelitian tentang bagaimana estimasi ekskresi natrium urin 24 jam dengan menggunakan sampel urin sewaktu.<sup>[7]</sup>

Agar dapat menggunakan makanan asin sebagai bahan edukasi kepada masyarakat untuk mengurangi asupan natrium diperlukan landasan ilmiah, sehingga penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui korelasi antara porsi dan jumlah makanan asin yang sering dikonsumsi dengan kadar natrium dalam urin.

## 2. METODE

Penelitian ini menggunakan desain analitik korelatif dengan pendekatan potong lintang. Penelitian ini menggunakan data sekunder yang diperoleh dari "Penelitian Epidemiologi Hipertensi dan Albuminuria dalam masyarakat di Kecamatan Jatinangor Tahun 2014". Data yang dikumpulkan adalah nama, umur, jenis kelamin, hasil pemeriksaan urin dan data asupan makanan asin yang sering dikonsumsi (jenis, porsi dan frekuensi). Adapun populasi dalam penelitian ini adalah masyarakat di Desa Cipacing dan Cilayung, Kecamatan Jatinangor yang sudah mengikuti survey hipertensi pada tahun 2014.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah data hasil wawancara dari warga Desa Cipacing dan Cilayung yang memiliki kebiasaan sering mengonsumsi makanan asin ( $\geq 3x$ /minggu) dan telah mengumpulkan sampel urin sewaktu. Kriteria eksklusinya adalah data hasil wawancara yang tidak lengkap. Penentuan jumlah sampel minimal pada penelitian ini dihitung menggunakan rumus sampel analitik korelatif, sehingga didapatkan total sampel minimal yang dibutuhkan adalah 68 orang. Sampel dalam penelitian adalah 167 orang yang dipilih secara acak proporsional dari penelitian sebelumnya, namun yang memenuhi kriteria inklusi berjumlah 157 orang (cilayung 67 orang dan cipacing 90 orang) dan yang dieksklusi berjumlah 10 orang.

Variabel dalam penelitian ini antara lain porsi dan jumlah makanan asin yang sering dikonsumsi serta kadar natrium dalam urin. Porsi makanan asin adalah porsi total makanan asin yang merupakan hasil perkalian antara

frekuensi dengan bagian/keutuhan makanan asin yang dikonsumsi dalam seminggu yang diukur dengan ukuran rumah tangga. Jumlah makanan asin adalah banyaknya jenis makanan asin yang dikonsumsi dengan porsi "cukup" sesuai dengan ukuran rumah tangga. Kadar Natrium dalam urin adalah jumlah natrium yang diekskresikan dalam urin. Sampel urin yang digunakan adalah sampel urin sewaktu yang selanjutnya dikonversi menjadi estimasi urin 24 jam dengan menggunakan formula Tanaka. Tanaka mengonversi natrium dalam urin sewaktu menjadi estimasi 24 jam ekskresi dengan menggunakan rasio urin sewaktu sodium:kreatinin sebagai sarana untuk mengontrol konsentrasi urin. Tanaka memperkirakan ekskresi kreatinin 24-jam (CrPr-24h) berdasarkan usia, berat badan dan tinggi badan menggunakan persamaan yang sama untuk kedua jenis kelamin. Setelah mendapatkan hasil kreatinin 24-jam dan rasio natrium/kreatinin dalam urin sewaktu (Na/CrUr), maka dapat diperkirakan kandungan natrium total dalam urin 24 jam (Na-24h).<sup>[13]</sup>

Penelitian ini terdiri dari beberapa tahap antara lain pemilihan data dari penelitian sebelumnya, pengolahan data sesuai kriteria inklusi dan eksklusi, statistika pengolahan data dan penyusunan laporan hasil penelitian. Penelitian ini telah disetujui oleh Komite Izin Etik Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran. Pengolahan dan Analisis Data adalah jenis Analisis bivariabel yang bertujuan untuk menguji adakah korelasi antara porsi dan jumlah makanan asin yang sering dikonsumsi dengan kadar natrium dalam urin. Adapun analisis data dilakukan dengan menggunakan analisis *Spearman* dikarenakan distribusi data tidak normal.

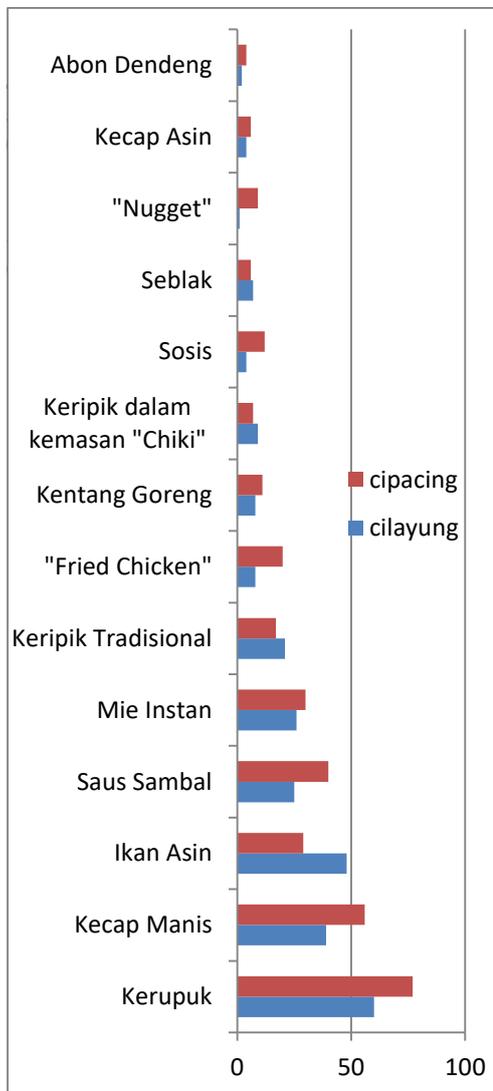
## 3. HASIL PENELITIAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan terhadap 157 orang responden yang berasal dari Desa Cilayung dan Cipacing Kecamatan Jatinangor diperoleh hasil sebagai berikut:

**Tabel 1.** Karakteristik Subjek Penelitian

No	Karakteristik	Jumlah (Persentase) (n = 157)
1	Jenis Kelamin	
	Laki-laki	37 (23,6%)
	Perempuan	120 (76,4%)
2	Usia responden (tahun)	
	< 30 tahun	9 (5,7%)
	30-40 tahun	31 (19,7%)
	40-50 tahun	39 (24,8%)
	50-60 tahun	35 (22,3%)
>60 tahun	43 (27,4%)	

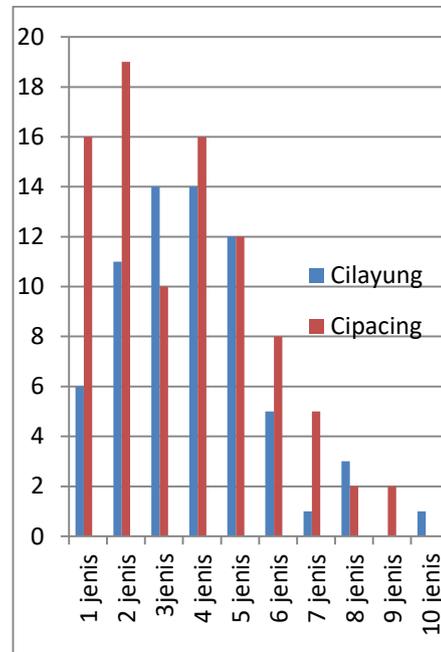
Dari tabel 1 terlihat bahwa populasi penelitian didominasi oleh perempuan dan usia diatas 50 tahun.



**Grafik 1.** Distribusi konsumsi makanan asin yang sering dikonsumsi

Grafik 1 menunjukkan distribusi konsumsi tiap jenis makanan asin. Grafik

tersebut menunjukkan bahwa 4 jenis makanan asin yang paling banyak dikonsumsi di Jatinangor antara lain kerupuk, kecap manis, ikan asin dan saus sambal yang dikonsumsi lebih dari 40% responden.



**Grafik 2.** Distribusi konsumsi jumlah jenis makanan asin yang sering dikonsumsi

Grafik 2. menunjukkan banyaknya jenis makanan asin yang dikonsumsi. Grafik tersebut menunjukkan bahwa dari total 157 responden terdapat 22 responden yang hanya mengonsumsi 1 jenis makanan asin dan sebagian besar mengonsumsi lebih dari 1 jenis makanan asin bahkan ada yang sampai mengonsumsi 10 jenis makanan asin.

**Tabel 2.** Karakteristik Porsi Total dan Garam dalam Urin

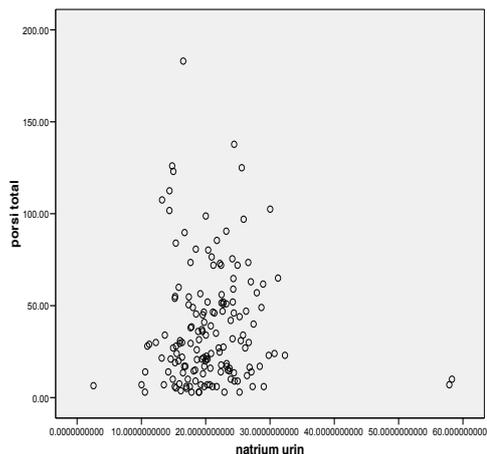
No	Indikator	Jumlah
1	Porsi Total	
	Median	28.0000
	Varian	1026.382
	Standar Deviasi	32.03719
	Minimum	3.00
	Maksimum	183.00
2	Pengukuran Garam dalam Urin	
	Minimum	2.55
	Maksimum	58.30
	Rata-rata	20.7502
	Standar Deviasi	6.46222
	Median	41.760

Pada tabel 2 didapatkan bahwa nilai maksimum untuk porsi total makanan asin adalah 183, ini merupakan hasil perkalian antara frekuensi konsumsi dengan porsi makanan asin dalam seminggu yang bermakna bahwa responden mengonsumsi makanan asin 7 jenis setiap harinya dengan porsi yang banyak. Adapun rata-rata ekskresi garam dalam urin sekitar 20 gram/hari.

**Tabel 3.** Korelasi antara Porsi dan Jumlah Makanan Asin dengan Kadar Natrium dalam Urin

No	Korelasi	$r_s$	Nilai p
1	Porsi Makanan Asin dengan Kadar Natrium dalam Urin	0,107	0,183
2	Jumlah Makanan Asin dengan Kadar Natrium dalam Urin	0,196	0,014

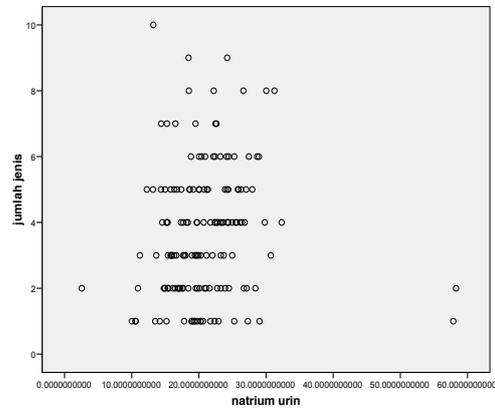
Keterangan  $r_s$  = koefisien korelasi spearman



**Gambar 1.** Korelasi antara Porsi Makanan Asin dengan Kadar Natrium dalam Urin

Tabel 3 menunjukkan korelasi antara porsi dan jumlah makanan asin dengan kadar natrium dalam urin. Korelasi antara porsi makanan asin dengan kadar natrium dalam urin menunjukkan tidak adanya korelasi yang bermakna diantara keduanya ( $r_s = 0.107$ ;  $p > 0,05$ ) tetapi terdapat korelasi yang sangat lemah antara jumlah makanan asin dengan kadar natrium dalam urin ( $r_s = 0.196$ ;  $p < 0,05$ ). Hal tersebut sesuai dengan hasil diagram pencar yang terdapat pada gambar 1 dan 2 yang menggambarkan korelasi yang sangat

lemah atau bahkan tidak ada antara porsi dan jumlah makanan asin yang sering dikonsumsi dengan kadar natrium dalam urin.



**Gambar 2.** Korelasi antara Jumlah Makanan Asin dengan Kadar Natrium dalam Urin

#### 4. PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk melihat korelasi antara porsi dan jumlah makanan asin yang sering dikonsumsi di Jatinangor dengan kadar natrium dalam urin yang dianalisis menggunakan *Spearman*. Subjek dalam penelitian ini didominasi oleh perempuan, hal ini disebabkan karena saat pengambilan data primer pada survey hipertensi di Jatinangor tahun 2014 dilakukan pada saat jam kerja sehingga subjek laki-laki yang berada di rumah menjadi lebih sedikit bila dibandingkan dengan perempuan. Usia subjek penelitian didominasi usia  $>50$  tahun, hal ini dikarenakan pada usia tersebut sebagian besar responden sudah tidak bekerja ataupun jika bekerja hanya di sekitar rumah saja.

Hasil penelitian yang terdapat dalam grafik 1 dan 2 menunjukkan bahwa hanya 14% yang mengonsumsi satu jenis saja makanan asin dan sebagian besar lainnya mengonsumsi lebih dari satu jenis makanan asin bahkan ada yang sampai 9 atau 10 jenis makanan asin. Korelasi antara tiap jenis makanan asin dengan ekskresi natrium tidak dapat dilakukan karena sangat sedikit responden yang mengonsumsi 1 jenis makanan asin saja. Makanan asin terbanyak yang dikonsumsi di Jatinangor adalah lebih dari 85% responden mengonsumsi kerupuk, karena kerupuk mudah didapatkan

dengan harga yang sangat terjangkau, kemudian makanan asin lain yang terbanyak dikonsumsi setelah kerupuk antara lain lebih dari 60% responden mengonsumsi kecap manis, 49% responden mengonsumsi ikan asin dan lebih dari 41% responden mengonsumsi saus sambal. Kerupuk dan ikan asin termasuk dalam kategori makanan asin yang banyak dikonsumsi, kenyataan ini menarik karena berkaitan dengan kebiasaan setempat yang dapat menjadi simpul penting untuk bahan edukasi pengurangan asupan garam. Dalam penelitian ini, mie instan tidak termasuk makanan asin yang banyak dikonsumsi sehingga mendukung penelitian sebelumnya yang mengidentifikasi korelasi antara mie instan dengan ekskresi natrium dalam urin. Dalam penelitian tersebut didapatkan hasil bahwa tidak adanya korelasi antara kebiasaan menggunakan bumbu dalam mie instan dengan ekskresi natrium dalam urin ( $r = -0.185$ ;  $p=0.312$ ) dan terdapat korelasi yang tidak signifikan antara frekuensi mengonsumsi mie instan dengan kadar natrium dalam urin ( $r=0.345$ ;  $p=0.053$ ).<sup>[18]</sup> Berdasarkan penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa mie instan saja tidak dapat digunakan sebagai bahan edukasi kepada masyarakat untuk mengurangi asupan garam dalam kehidupan sehari-hari dan perlu dilakukannya penelitian lain yang menganalisis jenis makanan yang lebih bervariasi. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengidentifikasi korelasi antara porsi dan jumlah makanan asin yang sering dikonsumsi di Jatinangor dengan kadar natrium dalam urin.

Tabel 2 menggambarkan porsi total makanan asin tertinggi adalah 183 yang berarti bahwa responden mengonsumsi makanan asin setiap hari dengan jumlah jenis dan porsi yang banyak. Rata-rata ekskresi garam dalam urin adalah 20,75 gram/hari, angka ini terhitung tinggi bila dibandingkan angka nasional yang hanya 17 gram/hari atau bahkan sangat tinggi bila merujuk ke rekomendasi WHO yang kurang dari 4 gram/hari.

Terdapat penelitian yang menghubungkan antara ambang rasa asin dengan kadar natrium dalam urin. Dalam penelitian tersebut didapatkan

hasil bahwa terdapat korelasi yang sedang antara ambang rasa asin dengan kadar natrium dalam urin ( $r = 0,597$ ,  $p<0,01$ ). Asupan garam yang tinggi setiap hari dapat mengubah selera rasa terhadap garam. Selera terhadap rasa garam yang tinggi akan membuat seseorang mengonsumsi garam dalam jumlah yang lebih banyak.<sup>[16]</sup> Hasil dari penelitian ini pun memberikan hasil yang sama, karena banyak responden yang mengonsumsi makanan asin lebih dari satu jenis makanan yang berarti ada perubahan selera rasa terhadap garam yang dipengaruhi oleh konsumsi makanan asin.

Garam yang mengandung natrium berhubungan dengan tekanan darah. Tingginya asupan natrium berhubungan dengan peningkatan risiko hipertensi.<sup>[1]</sup> Peranan natrium dalam terjadinya hipertensi adalah melalui peningkatan volume plasma dan tekanan darah. Mengonsumsi garam (natrium) menimbulkan sensasi haus sehingga timbul dorongan untuk minum. Hal ini menyebabkan terjadinya peningkatan volume darah di dalam tubuh sehingga membuat jantung bekerja lebih keras untuk mengalirkan darah ke pembuluh darah yang berakibat pada peningkatan tekanan darah. Selain itu, konsumsi natrium yang berlebihan menyebabkan konsentrasi natrium didalam cairan ekstraseluler meningkat. Untuk menormalkannya kembali, maka cairan intraseluler ditarik keluar, sehingga volume cairan ekstraseluler meningkat. Meningkatnya volume cairan menyebabkan meningkatnya volume darah sehingga berdampak pada timbulnya hipertensi.<sup>[11]</sup> Sodium (natrium) adalah mineral dan salah satu unsur kimia yang ditemukan dalam garam. Garam, juga dikenal sebagai natrium klorida yang berbentuk seperti kristal dan banyak ditemukan di alam yang digunakan dalam proses penyajian makanan.<sup>[9]</sup>

Hasil penelitian ini adalah tidak adanya korelasi bermakna antara porsi makanan asin yang sering dikonsumsi dengan kadar natrium dalam urin ( $r_s= 0.107$ ;  $p>0,05$ ) dan terdapat korelasi yang sangat lemah antara jumlah jenis makanan asin yang dikonsumsi dengan kadar natrium dalam urin ( $r_s= 0.196$ ;  $p<0,05$ ). Bila korelasi yang lemah ini dikaitkan dengan tidak meratanya

frekuensi konsumsi makanan asin, maka dapat dipertimbangkan untuk mengukur korelasi antara makanan asin yang terbanyak dikonsumsi saja, karena hanya makanan asin itulah yang harus dikurangi dalam populasi penelitian ini. Hal ini juga menunjukkan bahwa edukasi pengurangan asupan garam dengan menggunakan sejumlah makanan asin tidak dapat diseragamkan, karena hal ini akan sangat tergantung pada kebiasaan setempat. Korelasi antara asupan dan ekskresi natrium berdasarkan penelitian Intersalt juga berhubungan dengan asupan dan ekskresi kalium. Adapun dalam penelitian ini, asupan dan ekskresi kalium tidak diperhitungkan, faktor ini juga yang dapat menjadi penyebab lemahnya korelasi antara makanan asin dengan ekskresi natrium.

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah *recall bias* karena kemungkinan memori responden dalam mengingat makanan asin apa saja yang dikonsumsi itu tidak sesuai, persepsi porsi yang berbeda antara apa yang diungkapkan oleh responden dengan persepsi porsi yang telah ditentukan oleh peneliti berdasarkan standar ukuran rumah tangga. Selain itu, makanan asin yang ada dalam penelitian ini ada yang merupakan produk rumah tangga yang dalam penyajiannya tidak memiliki standar kandungan garam yang sama. Kemudian, mungkin ada faktor lain yang tidak ikut diteliti dalam penelitian ini misalnya ada makanan lain yang sering dikonsumsi tapi tidak termasuk ke dalam daftar kuesioner penelitian ini serta tidak menganalisis faktor perbedaan *merk* dari makanan asin yang dikonsumsi.

## 5. SIMPULAN

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa korelasi antara ekskresi natrium dalam urin dengan jumlah jenis makanan asin lebih kuat daripada dengan porsi total makanan asin yang sering dikonsumsi.

## 6. SARAN

Saran untuk penelitian selanjutnya adalah untuk memperkuat bukti hubungan makanan asin dengan ekskresi natrium, dapat dilakukan penelitian lanjutan dengan membatasi jenis makanan asin yakni menggunakan makanan asin yang paling banyak

dikonsumsi saja serta melakukan *food dairy questionnaire* untuk meminimalisir *recall bias*.

## DAFTAR PUSTAKA

- McCance, L.Kathryn; Hueter, S.Sue; Brasher, S.Valentina; Rote, S.Neal. *Pathophysiology The Biologi Basic for Disease in Adults and Children*. 6th Edition. 2010.
- Fihaya, Faris Yuflih; Sofiatin, Yulia; Ong, Paulus Anam; Sukandar, Hadyana; Roesli, Rully M.A. "Prevalence of Hypertension and Its Complications in Jatinangor 2014". *Journal of hypertension*. 2015;33:e35. [http://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2015/06002/Prevalence\\_of\\_Hypertension\\_and\\_Its\\_Complications.131.aspx](http://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2015/06002/Prevalence_of_Hypertension_and_Its_Complications.131.aspx)
- Pandey; Prajapati; Madhav. "An Overview on Taste Physiology and Masking of Bitter Drugs". *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. 2010:1-10. <http://www.ijpbs.net/issue-3/52.pdf>
- Sofiatin, Yulia; Roesli, Rully M.A. "Salt Intake in Urban and Rural Community in Jatinangor, Sumedang". *Journal of hypertension*. 2015;33:e33. [http://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2015/06002/Salt\\_Intake\\_in\\_Urban\\_and\\_Rural\\_Community\\_in.122.aspx](http://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2015/06002/Salt_Intake_in_Urban_and_Rural_Community_in.122.aspx)
- WHO. "Reducing Salt Intake in Populations". Switzerland. 2007. [http://www.who.int/dietphysicalactivity/Salt\\_Report\\_VC\\_april07.pdf](http://www.who.int/dietphysicalactivity/Salt_Report_VC_april07.pdf)
- T.H.Chan H. Salt and sodium. *The Nutrition Source*. 2014. <https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/salt-and-sodium/>
- Samuel, J.Mann M; Linda, M.Gerber. Estimation of 24 hour Sodium Excretion From Spot Urine Samples. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2009. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.17517176.2009.00241.x/full>
- Sheerwood, Lauralee. *Human Physiology*. 8th edition. 2014.
- Haendra, F.N. Faktor yang Berhubungan Dengan Tekanan Darah di Puskesmas Telaga Murni.



- Jurnal Ilmiah Kesehatan .2013;5.[http://ip3m.thamrin.ac.id/upload/artikel%204.%20vol%205%20no%201\\_feby](http://ip3m.thamrin.ac.id/upload/artikel%204.%20vol%205%20no%201_feby)
10. Arisman. Gizi Dalam Daur Kehidupan. Jakarta:EGC;2010.<<http://etd.repository.ugm.ac.id>>
  11. Maria, G; Dewi Ratna; Sulityowati, Yeny. Relationship Between Sodium and Potassium Intake With Blood Pressure on Hypertension Patient at Outpatient Units in Dili's Guido Valaderes Hospital of Timor Leste. 2012. <[journal.respati.ac.id/index.php/medika/article/viewFile/73/69](http://journal.respati.ac.id/index.php/medika/article/viewFile/73/69)>
  12. McLean, RM. Measuring Population Sodium Intake: A Review of Methods. *Nutrients*.2014;6(11):465162.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4245554>
  13. José, Geraldo Mill SLR; Marcelo, Perim Baldo; Deborah, Carvalho Malta CLS. Validation study of the Tanaka and Kawasaki equations to estimate the daily sodium excretion by a spot urine sample. Department of Physiological Sciences, Center of Health Sciences, Universidade Federal do Espírito Santo – Vitória (ES) Brazil.<[www.mdpi.com/2072-6643/6/6/2360/pdf](http://www.mdpi.com/2072-6643/6/6/2360/pdf)>
  14. José, Alberto Soto-Escageda; Bruno, Estañol Vidal, Carlos, Alejandro VidalVictoria; Anaclara, Michel Chávez; Manuel, Antonio SierraBeltran; Héctor, Bourges Rodríguez. Does Salt Addiction Exist?. Review Article. 2016;39(3):175-181.<<http://www.redalyc.org/pdf/582/58246493010.pdf>>
  15. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS).Tahun2007.2007.<<http://digilib.stikesmuhgombong.ac.id/files/disk1/30/jtstikesmuhgo-gdl-mugiyonoa2-1481-1-bab1-3-o.pdf>>
  16. Wati, Yayik Andini Eko; Hamied, Lola Ilona Abdul; S, Anna Martiana; Sofiatin, Yulia; Roesli, Rully M.A. “Moderate Correlation Between High Salt Taste Preference and High Sodium Intake.” *Journal of Hypertension*:June.2015.[http://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2015/06002/Moderate\\_Correlation\\_Between\\_High\\_Salt\\_Taste.130.aspx](http://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2015/06002/Moderate_Correlation_Between_High_Salt_Taste.130.aspx)
  17. Andrew Mente, Ph.D., Martin J. O'Donnell, M.B., Ph.D. “Association of Urinary Sodium and Potassium Excretion with Blood Pressure”. *The New England Journal of Medicine*. August 20,2014.<<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1311989#t=article>>
  18. Naimah, Fatin; Sofiatin, Yulia; Heryaman, Henhen. “Correlation between instant noodle consumption, frequency and amount of seasoning, with estimated level of sodium urine excretion among non-hypertensive residence of Jatinangor”.

## HUBUNGAN TINGKAT KEBERSIHAN DIRI TERHADAP KEJADIAN KECACINGAN PADA SISWA SEKOLAH DASAR DI KOTA MAKASSAR

Muthiah Nur Afifah<sup>1</sup>, Multazam<sup>1</sup>, A. Dwiki Cahyadi<sup>1</sup>,  
Muh. Auliyah Fadly<sup>1</sup>, Itzar Chaidir Islam<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin

### ABSTRAK

Kecacingan merupakan salah satu penyakit berbasis lingkungan yang menjadi masalah bagi kesehatan masyarakat. Kecacingan dapat disebabkan oleh sejumlah cacing perut yang ditularkan melalui tanah disebut *Soil Transmitted Helminths* (STH) seperti cacing gelang (*Ascaris lumbricoides*), cacing tambang (*Ancylostoma duodenale* dan *Necator americanus*) dan cacing cambuk (*Trichuris trichiura*). Kebersihan diri yang kurang baik pada anak-anak merupakan faktor yang memudahkan penularan kecacingan. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan Kebersihan diri dengan kejadian kecacingan pada siswa SD di Kota Makassar. Jenis penelitian yang digunakan adalah deskriptif analitik, dengan rancangan potong lintang. Diperoleh sebanyak 71 sampel kemudian dilakukan pemeriksaan tinja dengan metode langsung *kato-katz*. Analisa data menggunakan uji statistik *chi-square*. Hasil penelitian diperoleh siswa positif kecacingan sebanyak 16%, infeksi kecacingan terbanyak adalah *Ascaris lumbricoides* 66,7%, *Trichuris trichiura* 25% dan infeksi campuran yang disebabkan oleh dua spesies atau lebih sebanyak 8,3%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak ada hubungan Kebersihan diri dengan kejadian kecacingan pada siswa SD di Kota Makassar. (*P Value* = 0,38)

**Kata kunci:** Kebersihan diri, kecacingan

### ABSTRACT

*Helminths infection is an environmental based diseases that become a public health problem. Helminths infection caused by a number of helminths transmitted through soil called Soil Transmitted Helminths (STH) such as roundworm (Ascaris lumbricoides), hookworm (Ancylostoma duodenale and Necator americanus) and whipworm (Trichuris trichiura). Impaired personal hygiene in child is a transmission factor of helminths infection. The aim of the research is to identify the relation between personal hygiene and the incidence of helminths infection in elementary students on Makassar. An analytic and cross sectional study was conducted . There were seventy one samples collected and examine direct by kato-katz method. Data was analyzed using chi-square test. Result: 16% samples have helminths infection. 66.7% Ascaris lumbricoides, 25% Trichuris trichiura and 8.3% have mixed infections. No relation between personal hygiene and worm infection among elementary students on Makassar. (P Value = 0.38)*

**Keywords:** Helminthiasis, Personal Hygiene

## 1. PENDAHULUAN

Penyakit infeksi kecacingan (*helminthiasis*) merupakan salah satu penyakit infeksi akibat parasit yang sampai saat ini masih sangat sering dijumpai pada masyarakat khususnya di negara-negara beriklim tropis.<sup>[1]</sup> Menurut laporan World Health Organization (WHO) tahun 2016, diketahui bahwa terdapat sekitar 24% dari total populasi di dunia menderita infeksi kecacingan, dimana mayoritas kasus terjadi pada anak usia sekolah.<sup>[2]</sup> Di Indonesia, prevalensi kecacingan pada anak tahun 2012 menunjukkan angka diatas 20% dengan prevalensi tertinggi mencapai 76,67% di beberapa wilayah. Prevalensi penyakit ini disemua umur berkisar antara 40%-60% sedangkan pada siswa SD mencapai 60-80%.<sup>[3]</sup>

Penyakit kecacingan pada umumnya ditularkan melalui tanah oleh golongan *Soil Transmitted Helminth* (STH) yaitu spesies cacing gelang (*Ascaris lumbricoides*), Cacing tambang (*Necator americanus*) serta Cacing cambuk (*Trichuris trichiura*).<sup>[4]</sup> Kejadian kecacingan dipengaruhi oleh beberapa faktor, diantaranya yaitu kebersihan lingkungan dan kebersihan diri. Beberapa kebiasaan seperti anak yang tidak mencuci makan sebelum makan, jajanan yang terkontaminasi, frekuensi memotong kuku dan kebiasaan bermain di tanah dilaporkan berpengaruh dalam penularan infeksi kecacingan.<sup>[5][6]</sup>

Tingginya angka kejadian infeksi kecacingan pada dasarnya merupakan kondisi yang sangat penting untuk diperhatikan lebih jauh, hal ini disebabkan oleh karena jika seseorang telah menderita infeksi kecacingan derajat berat, maka penderita tersebut berisiko untuk mengalami komplikasi berupa migrasi larva cacing pada organ-organ vital seperti jantung dan paru-paru.<sup>[7]</sup> Hal inilah yang mendorong peneliti untuk melakukan penelitian mengenai penyakit kecacingan pada anak khususnya pada faktor yang berhubungan dengan kebersihan perorangan.

## 2. METODE

Jenis penelitian ini adalah deskriptif analitik, dengan disain penelitian *cross sectional*. Penelitian dilakukan pada 4 Sekolah Dasar (SD) di

Kota Makassar, yaitu SD Inpres Kampus Unhas, SD Inpres Mariso, SD Inpres Pannampu dan SD Inpres Kassi-kassi. Penentuan sekolah berdasarkan persebaran wilayah. Dilaksanakan selama bulan Januari 2017. Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh siswa SD kelas 3 dan 4 secara *total sampling*. Pada penelitian ini didapatkan 71 responden.

### 2.1 Alat dan Cara Penelitian

#### 2.1.1 Pengambilan Sampel Tinja

Sampel diambil langsung dari setiap responden dengan mengunjungi SD. Setiap SD dikunjungi sebanyak minimal dua kali. Kunjungan pertama dilakukan wawancara dan pengisian kuesioner oleh siswa SD, pembagian pot feses dan penyuluhan perilaku hidup sehat. Pada kunjungan kedua dilakukan pengumpulan pot yang telah terisi feses dan pembagian bingkisan kepada siswa yang mengumpulkan pot feses. Feses kemudian dibawa ke laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

#### 2.1.2 Pemeriksaan Tinja

Sampel tinja dibuat menjadi sediaan menggunakan metode *kato-katz* untuk kemudian diinterpretasi menggunakan mikroskop. Pemeriksaan dimulai dengan mendata kode setiap stool kit untuk disesuaikan dengan hasil wawancara dari responden. Setelah itu feses disaring dan diletakkan pada kaca objek. Setelah itu, sediaan dilapisi dengan selotip yang telah direndam dalam larutan *malacite green*. Sediaan kemudian disimpan beberapa saat

kemudian melihat keberadaan dan jumlah telur cacing menggunakan mikroskop.

### 2.2 Analisis Data

Data yang diperoleh kemudian dilakukan editing dan coding untuk mengecek kelengkapan isian kuesioner, setelah itu data ditabulasi. Analisis data menggunakan statistik univariat untuk melihat frekuensi dan distribusi responden yang terinfeksi kecacingan. Analisis bivariat menggunakan statistik *Chi square* dilakukan untuk melihat adanya hubungan antara variabel Kebersihan diri siswa SD dengan kejadian infeksi kecacingan.

### 3. HASIL PENELITIAN

#### 3.1 Infeksi Kecacingan

Distribusi infeksi kecacingan pada siswa sekolah dasar dapat dilihat pada tabel 1. Kelompok umur 9-10 tahun paling banyak terinfeksi cacingan (75%). Adapun kelompok umur 7-8 tahun 16,7% terinfeksi cacingan dan sebanyak 8.6% pada kelompok umur 11-12 tahun.

Sedangkan spesies cacing yang banyak menginfeksi siswa SD adalah *Ascaris lumbricoides* 66,7%, *Trichuris trichiura* 25% dan infeksi campuran yang disebabkan oleh dua spesies atau lebih sebanyak 8,3%. (lihat Tabel 2).

**Tabel 2.** Distribusi Jenis Cacing pada kejadian kecacingan siswa SD Kota Makassar

Jenis Cacing	Jumlah Responden	%
<i>Ascaris lumbricoides</i>	8	66.7
<i>Trichuris trichiura</i>	3	25.0
Campuran 2 cacing/lebih	1	8.3
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>100.0</b>

#### 3.2 Kebersihan Diri

Kebersihan diri siswa SD di Kota Makassar dikelompokkan menjadi baik dan kurang melalui wawancara dan jawaban dari kuesioner yang dibagikan.

Total nilai di atas 50% dikategorikan higiene baik dan kurang 50% dikategorikan higiene kurang. Hasil penelitian dapat dilihat pada Tabel 3. Diperoleh sebanyak 64 responden dengan kategori kebersihan diri yang baik (90.1%) dan hanya 7 responden dengan kebersihan diri kategori kurang (9.9%).

**Tabel 3.** Distribusi Responden Menurut Kebersihan diri pada Siswa SD di Kota Makassar

Kebersihan Diri	Jumlah (N)	%
Kurang	7	9.9
Baik	64	90.1
<b>Total</b>	<b>71</b>	<b>100.0</b>

Adapun gambaran kebersihan diri siswa SD di Kota Makassar dapat dilihat pada tabel 4. Hasil penelitian menunjukkan Siswa SD kota Makassar memiliki kesadaran untuk menjaga kebersihan kuku yang cukup baik (69%), kebiasaan menggunakan sendok saat makan (87.3%), perilaku memotong kuku yang baik (73.2 %), tidak memasukkan jari kedalam mulut (77.5%), tidak mandi hanya sekali dalam sehari (91.5%), kebiasaan mencuci tangan sebelum makan yang sudah baik (83.1%) dan menggunakan air yang mengalir saat mencuci tangan (76.1%) serta mencuci kaki dan tangan setelah bermain tanah (83.1%).

Namun masih ada sebagian anak sekolah yang tidak menggunakan alas kaki ketika masuk ke dalam kamar mandi (54.9%) dan ketika sedang berada diluar rumah (56,3%) bahkan masih ada sebagian kecil siswa tidak mencuci kaki maupun tangannya setelah bermain di tanah (16.9%). Selain itu sebanyak 29.6% siswa pernah bermain tanah dalam seminggu terakhir.

Diketahui pula bahwa sebanyak 28.2% siswa menyatakan pernah melihat cacing keluar ketika buang air besar. Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa 53.5% siswa telah meminum obat cacing dalam 3 bulan terakhir.

#### 3.3 Kebersihan Diri dan Infeksi Kecacingan

Hubungan kebersihan diri dan kejadian infeksi kecacingan dapat dilihat

**Tabel 1.** Distribusi Kejadian Kecacingan siswa SD Kota Makassar

Umur	Kecacingan				Total	
	Negatif		Positif		Jumlah	%
	Jumlah	%	Jumlah	%		
7-8 Tahun	14	23.7	2	16.7	16	22.5
9-10 Tahun	41	69.5	9	75	50	70.4
11-12 Tahun	4	6.8	1	8.6	5	7.1
<b>Total</b>	<b>59</b>	<b>100</b>	<b>12</b>	<b>100</b>	<b>71</b>	<b>100</b>

pada Tabel 5. Hasil penelitian



menunjukkan bahwa dari 71 responden, yang memiliki kebersihan diri yang kurang dengan positif kecacingan yaitu sejumlah 1 responden saja (14.3%) dan yang negatif kecacingan sebanyak 6 responden (85.7%). Sedangkan yang mempunyai kebersihan diri yang baik dengan positif kecacingan sebanyak 11 (17.2%) dan yang negatif kecacingan sebanyak 53 (82.8%). Oleh karena itu, maka diketahui P value 0.38 (>0.05).

#### 4. PEMBAHASAN

##### 4.1 Infeksi Kecacingan

Infeksi kecacingan merupakan masalah kesehatan masyarakat di

negara berkembang termasuk negara Indonesia. Infeksi kecacingan merupakan masalah kesehatan masyarakat di negara berkembang termasuk Indonesia. Pada umumnya infeksi kecacingan tidak menyebabkan penyakit berat dan juga tidak mematikan sehingga sering kali diabaikan, tetapi dalam jangka panjang dapat menurunkan derajat kesehatan.<sup>[3]</sup> Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa dari 71 responden yang diperiksa fesusnya secara laboratoris, ditemukan yang positif kecacingan sebanyak 12 (16,9%) responden. Infeksi kecacingan terbanyak adalah cacing gelang (*Ascaris*

**Tabel 5.** Hubungan Kebersihan Diri dan Kejadian Kecacingan pada Siswa SD Kota Makassar

Kebersihan Diri	KejadianKecacingan				Total		p value
	Negatif		Positif		Jumlah	%	
	Jumlah	%	Jumlah	%			
Kurang	6	85.7	1	14.3	7	100	0.38
Baik	53	82.8	11	17.2	64	100	
Total	59	83.1	12	16.9	71	100	

**Tabel 4.** Gambaran kebersihan diri siswa SD Kota Makassar

Kebersihan Diri	Jumlah	%
Tidak menjaga kebersihan kuku	22	31.0
Menjaga kebersihan kuku	49	69.0
Tidak menggunakan sendok saat makan	9	12.7
Menggunakan sendok saat makan	62	87.3
Tidak memotong kuku dalam seminggu terakhir	19	26.8
Memotong kuku dalam seminggu terakhir	52	73.2
Memasukkan jari ke dalam mulut dalam seminggu terakhir	16	22.5
Tidak memasukkan jari ke mulut dalam seminggu terakhir	55	77.5
Mandi sehari sekali	6	8.5
Mandi lebih dari sekali sehari	65	91.5
Tidak mencuci tangan dengan sabun sebelum makan	12	16.9
Mencuci tangan dengan sabun sebelum makan	59	83.1
Tidak mencuci tangan setelah buang air besar dengan sabun	8	11.3
Mencuci tangan setelah buang air besar dengan sabun	63	88.7
Tidak mencuci tangan dengan air mengalir	17	23.9
Mencuci tangan dengan air mengalir	54	76.1
Pernah bermain tanah dalam seminggu terakhir	21	29.6
Tidak pernah bermain tanah dalam seminggu terakhir	50	70.4
Tidak mencuci tangan setelah bermain tanah	12	16.9
Mencuci tangan setelah bermain tanah	59	83.1
Pernah berjalan kaki tanpa alas dalam seminggu terakhir	40	56.3
Tidak pernah berjalan kaki tanpa alas dalam seminggu terakhir	31	43.7
Tidak mencuci kaki setelah bermain	12	16.9
Mencuci kaki setelah bermain	59	83.1
Tidak menggunakan alas kaki di kamar mandi	39	54.9
Menggunakan alas kaki di kamar mandi	32	45.1
Pernah melihat cacing dari pantatnya saat BAB	20	28.2
Tidak pernah melihat cacing dari pantatnya saat BAB	51	71.8
Tidak minum obat cacing dalam 3 bulan terakhir	33	46.5
Pernah Minum obat cacing dalam 3 bulan terakhir	38	53.5

*lumbricoides*) 66,7%, cacing cambuk (*Trichuris trichiura*) 25% dan infeksi campuran yang disebabkan oleh dua spesies atau lebih sebanyak 8,3%.

Tingginya kasus infeksi cacing gelang dan cacing cambuk pada penelitian ini mengindikasikan bahwa penularan berlangsung melalui oral. Kebersihan diri yang kurang akan meningkatkan infeksi cacingan khususnya faktor kebiasaan mencuci tangan sebelum makan dan sehabis buang air besar dan menjaga kebersihan kuku tangan dan kaki.<sup>[7]</sup>

Penyakit cacingan dapat menyerang semua golongan umur dan jenis kelamin. Infeksi kecacingan yang disebabkan oleh STH terjadi pada semua golongan umur sebesar 40%- 60%, sedangkan pada usia Sekolah Dasar (7-15) tahun sebesar 60%- 80%.<sup>[6]</sup> Hasil penelitian ini menunjukkan distribusi infeksi cacingan terbanyak pada kelompok umur 9-10 tahun. Pada usia ini frekuensi bermain anak cukup tinggi, sering bermain tanpa alas kaki, bermain di tanah, dan kebersihan diri yang kurang.<sup>[8] [9]</sup> Kebiasaan bermain di tanah tanpa menggunakan alas kaki memiliki risiko untuk terinfeksi cacing yang ditularkan melalui tanah.<sup>[10]</sup>

#### 4.2 Kebersihan Diri

Infeksi kecacingan dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor salah satunya yaitu faktor kebersihan perorangan. Kebersihan perorangan khususnya pada usia anak Sekolah Dasar sangat penting mengingat pada usia ini infeksi cacing usus yang ditularkan melalui tanah sangat tinggi. Buruknya personal hygiene seseorang menyebabkan kecacingan yang sering dipengaruhi oleh perilaku anak yang tidak baik seperti tidak mencuci tangan setelah buang air besar, setiap kali mandi tidak menggunakan sabun, tidak mencuci kaki dan tangan dengan sabun setelah bermain di tanah, tidak menggunakan alas kaki ketika bermain dan keluar dari rumah, kebersihan kuku tidak dijaga dengan baik. Hygiene yang baik merupakan syarat penting dalam mencegah dan memutuskan mata rantai penyebaran penyakit menular seperti kecacingan. Lingkungan dan personal hygiene buruk akan memperberat kejadian kecacingan pada anak Sekolah

Dasar, karena pada usia Sekolah Dasar ini belum mampu mandiri untuk mengurus kebersihan diri.<sup>[11] [14]</sup>

Namun, dalam penelitian ini ditemukan personal hygiene yang baik justru mengalami infeksi lebih banyak dari pada anak yang memiliki personal hygiene yang buruk yaitu dengan selisih sebesar 2.9%. Maka dari itu disimpulkan bahwa terdapat faktor lain yang mempengaruhi hasil penelitian. Diketahui, bahwa selain kebersihan diri seseorang, penggunaan obat cacing juga berperan dalam melawan kejadian infeksi kecacingan pada anak.<sup>[12]</sup> Pada penelitian ini diketahui bahwa 53.5% siswa telah meminum obat cacing dalam 3 bulan terakhir.

#### 4.3 Kebersihan Diri dan Infeksi Kecacingan

Dari 71 responden didapatkan bahwa responden yang memiliki kebersihan diri yang kurang hanya positif kecacingan 14,3% dibandingkan dengan murid yang memiliki kebersihan diri perorangan yang baik tetapi positif kecacingan sebanyak 17.2%. Hal ini tidak sejalan dengan hasil penelitian Martila di SD Negeri Abe Pantai Jayapura yang mendapatkan responden dengan personal hygiene yang buruk mengalami infeksi lebih banyak dari pada anak yang memiliki personal hygiene yang baik.<sup>[13]</sup>

Hasil uji statistik menunjukkan bahwa hubungan Kebersihan diri dengan kejadian kecacingan tidak bermakna dengan  $P\ value = 0,38$ . Berdasarkan hasil Uji *Chi Square* diperoleh  $p > 0,05$  berarti tidak ada hubungan yang bermakna antara Kebersihan diri dengan kejadian kecacingan pada siswa SD di Kota Makassar. Hal ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Syam di SD Negeri Koya Koso yang menyatakan ada hubungan antara kebersihan diri dengan kejadian kecacingan dengan  $P\ value = 0,0001$ ,  $RP = 2,82$ .<sup>[14]</sup>

Selain itu, dari 71 responden diperoleh distribusi frekuensi kebersihan diri diperoleh kategori kebersihan diri yang baik jauh lebih banyak yaitu 64 responden (90.1%) dan hanya 7 responden dengan kebersihan diri kategori kurang (9.9%).

Keterbatasan penelitian ini adalah bisa terdapat bias dalam jawaban setiap pertanyaan pada kuesioner. Oleh karena itu, observasi langsung terhadap responden diperlukan untuk mengukur tingkat kebersihan diri secara lebih akurat. Selain itu, dibutuhkan pula penelitian lanjutan agar responden yang diperoleh mencakup seluruh SD di Kota Makassar. Selain itu, perlu pemeriksaan secara kuantitatif untuk menentukan beratnya infeksi cacingan.

## 5. SIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan proporsi infeksi cacing yang ditularkan melalui tanah tidak begitu tinggi pada kelompok usia sekolah dasar kelas 3 dan 4 di Kota Makassar dan tingkat pengetahuan Kebersihan diri pada murid SD sudah baik. Berdasarkan hasil uji *Chi Square* tidak diperoleh hubungan bermakna antara Kebersihan diri dengan infeksi kecacingan yang ditularkan melalui tanah pada murid SD di Kota Makassar.

## 6. SARAN

Diharapkan bagi pihak puskesmas setempat maupun sekolah, agar senantiasa melakukan kegiatan pencegahan dengan melakukan pemeriksaan kebersihan diri pada siswa dan pemberian obat cacing secara berkala.

Selain itu, diperlukan adanya penelitian serupa ataupun terkait di masa yang akan datang untuk melihat tingkat kebersihan masyarakat serta keberhasilan dari program pemberian obat cacing dari Pemerintah.

## DAFTAR PUSTAKA

- Dunn JC, et al. "Epidemiological Surveys Of, And Research On, Soil-Transmitted Helminths In Southeast Asia: A Systematic Review". *Parasites & Vectors* 9:31(2016).
- WHO | Soil-transmitted helminth infections. WHO. 2016
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013. Lap Nas 2013. 2013;1-384.
- Pullan RL, Brooker SJ. "The Global Limits And Population At Risk Of Soil-Transmitted Helminth Infections in 2010", 2012:1-14.
- Ziegelbauer K, Speich B, Mäusezahl D, Bos R, Keiser J, Utzinger J. "Effect Of Sanitation On Soil-Transmitted Helminth Infection: Systematic Review And Meta-Analysis". 2012 Jan.
- Sandy S, Sumarni S, Soeyoko S. "Footwear As A Risk Factor Of Hookworm Infection In Elementary School Students". *Universa Med.* 33:2(2015):133-40.
- Sudoyo A. IPD (Ilmu Penyakit Dalam). Jakarta, 2006.
- OR Adikankwu, OO Odikamnoru, Uhuo,Nwuzo AC. "The Prevalence Of Intestinal Nematode In School Children In Ebonyi Local Government Area, Ebonyi State, Nigeria". *Continental J. Biomedical Sciences* 6:1(2016):13-17.
- SB Avhad and CJHware. "Soil Transmitted Helminthiasis Among School Age Children In Aurangabad District, Maharashtra State, India". *Trend in Parasitology Research* 1:2(2012):32-34.
- Ahmed A, Al-Mekhlafi HM, Choy SH, Ithoi I, Al-Adhroey AH, Abdulsalam AM and Surin J. "The Burden Of Moderate-To-Heavy Soiltransmitted Helminth Infections Among Rural Malaysian Aborigines: An Urgent Need For An Integrated Control Programme". *Journal Parasite and Vectors.*2011;4:242.doi:10.1186/1756-3305-4-242.
- Kundaian F, Umboh JML dan Kepel BJ. *Hubungan antara Sanitasi Lingkungan dengan Infestasi CacingMurid Sekolah Dasar di Desa Teling Kecamatan Tombariri Kabupaten Minahasa.* Manado: FKM-Universitas Samratulangi Manado, 2011.
- Depkes RI. Pedoman Pengendalian Cacingan, Kepmenkes RI nomor 424/MENKES/SK/V/2006. Jakarta. 2007
- Martila, Semuel Sandy , Nopita Paembonan. "Hubungan Higiene Perorangan dengan Kejadian Kecacingan pada Murid SD Negeri Abe Pantai Jayapura". *PLASMA*, 1:2 (2015) : 87-96
- Syam, I. *Hubungan Kejadian Kecacingan dengan Hygiene Perorangan pada Anak SD Negeri*



*Koya Koso di Wilayah Kerja  
Puskesmas Abepura, 2007.*



# GAMBARAN KEJADIAN INFEKSI PADA PENYANDANG TALASEMIA- $\beta$ MAYOR PASCA SPLENEKTOMI DI RSUP DR. HASAN SADIKIN PERIODE JANUARI 2012- DESEMBER 2016

Nahri Salsabila<sup>1</sup>, Agnes Rengga Indrati<sup>2</sup>, Nur Suryawan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Bandung.

<sup>2</sup>Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Bandung.

<sup>3</sup>Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Bandung.

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Keadaan hipersplenisme pada penyandang talasemia- $\beta$  mayor merupakan indikasi untuk dilakukan splenektomi. Komplikasi pasca splenektomi yang paling utama ialah infeksi yang memiliki tingkat mortalitas dan morbiditas yang tinggi. Tujuan dari penelitian ini yaitu menggambarkan kejadian infeksi pasca splenektomi yang berguna untuk pencegahan dan penanganan penyandang talasemia- $\beta$  mayor.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan studi desain deskriptif kuantitatif. Subjek penelitian adalah penyandang talasemia- $\beta$  mayor pasca splenektomi antara Januari 2012-Desember 2016 di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung. Data sekunder dan wawancara diambil pada subjek penelitian. Karakteristik penyandang, jenis infeksi, keparahan infeksi, frekuensi infeksi, serta organ terkait infeksi merupakan variabel penelitian.

**Hasil:** 14 subjek penelitian dari total 37 penyandang yang diwawancara, terdapat 33 kasus jenis kejadian infeksi. Infeksi pasca splenektomi menyerang beberapa organ yaitu 19 kasus pernafasan, 7 kasus pencernaan, 2 kasus kulit, 1 kasus oral, dan 4 infeksi lainnya. Paling banyak ialah infeksi saluran pernafasan akut sekitar 15 kasus, diikuti dengan 7 kasus gastroenteritis. Berdasarkan derajat keparahannya terdapat 38 kasus dengan 14 kasus ringan, 16 kasus sedang, 8 kasus berat. Frekuensi infeksi pada penyandang bervariasi dari yang tidak pernah mengalami infeksi hingga 101 kali episode infeksi pasca splenektomi.

**Kesimpulan:** Infeksi saluran pernafasan akut menjadi jenis infeksi yang paling sering pada kelompok penyandang talasemia- $\beta$  mayor pasca splenektomi. Infeksi derajat sedang memiliki jumlah paling banyak. Frekuensi infeksi pasca splenektomi memiliki jumlah yang bervariasi berdasarkan rentang tahun splenektomi.

**Kata Kunci:** infeksi, talasemia- $\beta$  mayor, pasca splenektomi

## ABSTRACT

**Background:** *Hipersplenism on patients with thalassemia- $\beta$  major was the indication for doing splenectomy. The most common splenectomy complication was infection which has high mortality and morbidity rates. The aim of this study was to describe occurrence of infection post-splenectomy patient that are useful in the prevention and management of thalassemia- $\beta$  major*



**Method:** This study design used descriptive quantitatively. The subjects of the study were thalassemia- $\beta$  major patient post-splenectomy during January 2012-Desember 2016 at RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung. Secondary data and interviews were taken on the subjects of study. Characteristics of subject, type of infection, frequency of infection, severity of infection and also organ associated with infection were the study variables.

**Result:** 14 subjects out of 37 patients were interviewed, had 33 cases type of infection. Infection post-splenectomy attacked several organs, 19 cases of respiratory, 7 cases of digestive, 2 cases of cutaneous, 1 cases of oral, and 4 other infections. Acute respiratory infection is the most infection occurred in subjects, about 15 cases followed by 7 cases of gastroenteritis. Based on severity, there were 38 cases with 14 mild cases, 16 medium cases, and 8 severe cases. The frequency of infection was varied among subjects from never occurs, until 101 times episode of infection post-splenectomy

**Conclusion:** Acute respiratory infection was the most common type of infection among groups of thalassemia- $\beta$  major post-splenectomy. Moderate cases of infection has the highest amount. Infection frequency was varied based on a range of time of splenectomy.

**Keywords:** infection, thalassemia- $\beta$  major, post-splenectomy

## 1. PENDAHULUAN

Talasemia merupakan kelompok hemoglobinopati bawaan yang menghasilkan pengurangan atau tidak adanya sintesis rantai globin sebagai penyusun dari hemoglobin normal.<sup>1</sup> Talasemia menjadi jenis kelainan genetik yang paling sering terjadi di dunia.<sup>2</sup> Menurut Riset Kesehatan Dasar tahun 2007, prevalensi talasemia di Indonesia tercatat 0,1%.<sup>3</sup> Frekuensi pembawa gen talasemia- $\beta$  di Indonesia berkisar antara 6-10%.<sup>4</sup> Diperkirakan sekitar 60,000 bayi dilahirkan dengan talasemia mayor setiap tahunnya.<sup>5</sup> Pengobatannya hanya bersifat suportif yaitu dengan transfusi darah dan kelasi besi.<sup>6</sup>

Komplikasi yang dapat terjadi pada talasemia mayor diantaranya hemolisis kronis, penyakit jantung diakibatkan kelebihan besi, gangguan pertumbuhan, pubertas terlambat, infeksi, dan lainnya. Infeksi juga sangat disoroti karena memiliki kedudukan kedua tertinggi sebagai penyebab mortalitas dan morbiditas pada penyandang talasemia setelah gagal jantung.<sup>7</sup> Penatalaksanaan talasemia mayor bersifat suportif dengan transfusi darah dan kelasi besi. Kondisi kadar besi berlebih pada penyandang akibat transfusi darah secara berkala dapat meningkatkan kerentanan infeksi karena berperan sebagai media yang baik untuk berkembangnya bakteri patogenik dan juga bisa berpengaruh pada pertahanan imun tubuh. Pada talasemia- $\beta$  mayor,

yang mengalami hipersplenisme merupakan indikasi untuk dilakukan splenektomi. hipersplenisme terjadi karena peningkatan kerja limpa untuk menghancurkan sel darah merah sehingga mengakibatkan membesarnya limpa dan meningkatnya frekuensi kebutuhan transfusi darah pertahunnya. Peran limpa yang lainnya yaitu sistem imun. Penelitian terdahulu menyebutkan risiko sepsis pada penyandang talasemia mayor post-splenektomi meningkat lebih dari 30 kali lipat dibandingkan populasi normal.<sup>9</sup>

Penelitian Sari dkk yang dilakukan di Indonesia menunjukkan terdapat perbedaan antara penyandang talasemia mayor dengan dan tanpa splenektomi, dimana post-splenektomi menjadi lebih rentan terhadap infeksi.<sup>10</sup> Infeksi pasca splenektomi memiliki mortalitas dan morbiditas yang tinggi. Penelitian Bisharat dkk menunjukkan bahwa 3,2% dari 19.680 penyandang splenektomi memiliki infeksi dengan mortalitas 1,4%. Mortalitas tertinggi terjadi pada penyandang talasemia mayor dibandingkan dengan penyakit hematologi yang lainnya seperti *sickle-cell anemia*.<sup>11</sup> Berdasarkan beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, penelitian ini dilakukan untuk menggambarkan kejadian infeksi pada penyandang talasemia- $\beta$  mayor pasca splenektomi dari segi jenis infeksi, keparahan infeksi, dan frekuensi infeksi sebagai upaya pencegahan dan

penanganan pada kelompok penyandang.

## 2. METODE

Pengambilan data penelitian dilakukan dari bulan April-Juni 2017 di RSUP Dr. Hasan Sadikin menggunakan studi desain deskriptif kuantitatif dengan pendekatan potong lintang. Data diambil secara retrospektif dari rekam medis penyandang talasemia- $\beta$  mayor pasca splenektomi yang dirawat inap dan rawat jalan di Departemen Ilmu Kesehatan Anak dan Ilmu Penyakit Dalam periode Januari 2012 - Desember 2016, kemudian dilakukan wawancara kuesioner terkait infeksi pada penyandang atau wali penyandang pada anak baik via telepon atau langsung.

Sampel penelitian diambil secara *total sampling* dan variabel penelitian yang diteliti yaitu karakteristik penyandang, jenis infeksi, keparahan infeksi, frekuensi infeksi, dan organ terkait infeksi pasca splenektomi. Pembagian derajat keparahan infeksi diklasifikasikan berdasarkan kriteria WHO (*World Health Organization*) mengenai penilaian dan penatalaksanaan infeksi yaitu ringan, hanya mendapatkan perawatan suportif dirumah, sedang yaitu melakukan pengobatan ke dokter, dan berat yaitu butuh penatalaksanaan rawat inap. Frekuensi infeksi yang terjadi merupakan banyaknya jumlah infeksi yang dialami penyandang pasca splenektomi rentang 6 bulan hingga 5 tahun pasca splenektomi.

Kuesioner yang digunakan merupakan hasil modifikasi dan pengembangan dari RISKESDAS (Riset Kesehatan Dasar) tahun 2007 mengenai infeksi penyakit menular. Penelitian ini diawali dengan mengelompokan rekam medis rawat inap dan rawat jalan penyandang talasemia- $\beta$  mayor pasca splenektomi. Rekam medis yang tertera nomor telepon menjadi kriteria inklusi, kemudian dihubungi dan dimintai persetujuan untuk wawancara pada penyandang maupun wali penyandang jika dibawah umur. Hasil dari rekam medis dan wawancara dilakukan pengolahan data dengan mencari variabel yang diteliti. Penyandang yang tidak bisa dihubungi dan meninggal dikeluarkan dari penelitian.

Studi penelitian ini telah disetujui sebelumnya oleh pihak Komisi Izin Etik Fakultas Keokteran Universitas Padjadjaran. Pengambilan data dilakukan setelah mendapatkan surat izin dari Direktorat Jendral Pelayanan Kesehatan Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin No: LB.02.01/X.2.2.1/9160/2017

## 3. HASIL PENELITIAN

### 3.1 Karakteristik Penyandang

Terdapat 14 dari total 37 penyandang talasemia- $\beta$  mayor pasca splenektomi di RSUP Dr. Hasan Sadikin periode Januari 2012-Desember 2016 yang bisa diwawancara sebagai subjek penelitian. Wawancara secara tatap muka dilakukan pada 1 penyandang, dan 13 lainnya via telepon dikarenakan keterbatasan waktu dari penelitian. Sekitar 23 penyandang dikeluarkan dari penelitian, yaitu 13 data tidak lengkap, 8 penyandang tidak bisa dihubungi, dan 2 penyandang meninggal.

**Tabel 1.** Karakteristik Penyandang Talasemia- $\beta$  Mayor Pasca splenektomi

Karakteristik		Penyandang (N=14)
Umur (tahun)	Median, (rentang)	18.5 (8-28)
	$\leq 14$	6
	$> 14$	8
Jenis Kelamin	Perempuan	8
	Laki-laki	6
Frekuensi transfusi (kali/tahun) median, (rentang)		
Sebelum splenektomi		24 (24-72)
Sesudah splenektomi		12 (4-14)
Rentang waktu pasca splenektomi (tahun)		
$< 1$		1
1		2
2		2
3		4
4		0
5		5
Besarnya Limpa	S-IV	5
	S-V	4
	S-VI	3
	S-VII	1
S-VIII		1
Kelompok Besi	Deferasirox	7
	Deferiprone	4
	Deferoxamine	3

Tabel 1 menunjukkan gambaran karakteristik penyandang talasemia- $\beta$

mayor pasca splenektomi. Subjek penelitian yang diteliti sebanyak 14 penyandang, dibagi berdasarkan kriteria anak-anak dan dewasa, dimana penyandang pasca splenektomi dewasa lebih mendominasi dibanding anak-anak, serta terdiri dari 8 perempuan dan 6 laki-laki. Terdapat perubahan frekuensi transfusi setelah splenektomi menjadi lebih jarang dibandingkan sebelum splenektomi. Rentang waktu yang diamati berkisar 6 bulan hingga 5 tahun pasca splenektomi, dari 2012 hingga 2016, paling banyak yaitu 5 tahun pasca splenektomi dengan jumlah 5 penyandang. Ukuran limpa sebelum dilakukan splenektomi berdasarkan garis schuffner yaitu dari schuffner IV-VIII. Kebanyakan penyandang mendapatkan obat kelasi Deferasirox dan seluruhnya mendapatkan vaksinasi yaitu vaksin *Streptococcus pneumonia* dan *Haemophilus influenza* 2 minggu sebelum dilakukan splenektomi.

**Tabel 2.** Jumlah Penyandang yang mengalami infeksi berdasarkan karakteristik

Karakteristik	Ada Infeksi	Tidak ada Infeksi
<b>Jenis kelamin</b>		
Perempuan	8	0
Laki-laki	5	1
<b>Umur</b>		
≤14 tahun	6	0
>14 tahun	7	1
<b>Besar Limpa</b>		
S-IV	5	0
S-V	3	1
S-VI	3	0
S-VII	1	0
S-VIII	1	0
<b>Kelasi Besi</b>		
Deferasirox	6	1
Deferiprone	4	0
Deferoxamine	3	0

Tabel 2 menunjukkan jumlah penyandang yang mengalami infeksi pasca splenektomi berdasarkan karakteristik. Secara keseluruhan, 13 penyandang mengalami infeksi, namun terdapat 1 penyandang pada kelompok laki-laki berusia dewasa yang menggunakan kelasi deferasirox tidak mengalami infeksi pasca splenektomi.

### 3.2 Jenis dan Organ terkait Infeksi

14 subjek penelitian mengalami

33 kasus infeksi berdasarkan jenisnya yang dibagi berdasarkan organ yang terlibat. Tiap penyandang memungkinkan untuk mengalami lebih dari 1 jenis infeksi. Total kejadian kasus didapatkan dari wawancara dan dibandingkan dengan rekam medis.

**Tabel 3.** Jenis Infeksi Berdasarkan Organ yang Terlibat pada Penyandang Talasemia-β Mayor Pasca Splenektomi

Jenis infeksi	Total Kasus (N=33)
Pernafasan	15
Infeksi Saluran Pernafasan Akut	
Bronkhitis Akut	3
Tuberkulosis	1
Paru	
Pencernaan	7
Kulit	1
Pityriasis versicolor	
Dermatitis	1
Oral	1
Lainnya	1
Demam degue	
Campak	2
Demam typhoid	1

Hasil dari tabel 3 yang merupakan hasil dari rekam medis dan wawancara rentang 6 bulan hingga 5 tahun pasca splenektomi menunjukkan terdapat 33 total kasus infeksi yang terjadi pada 14 penyandang, Paling banyak terdapat pada organ pernafasan yaitu infeksi saluran pernafasan akut, dengan kejadian 15 kasus. Infeksi paling sedikit terjadi pada organ oral, kulit, dan infeksi lainnya seperti demam dengue, campak, dan demam thypoid.

**Tabel 4.** Organ Terkait Infeksi Berdasarkan Karakteristik Jenis Kelamin Penyandang Pasca Splenektomi

Organ terkait Infeksi	Jenis Kelamin	
	Perempuan	Laki-laki
Pernafasan	11	8
Pencernaan	4	3
Oral	1	0
Kulit	0	2
Infeksi lainnya	2	2
Total kasus (N=33)	18	15

Tabel 4 menunjukkan pada perempuan mengalami 18 kasus infeksi dan laki-laki 15 kasus, organ

pernafasan paling banyak terjadi pada kelompok perempuan yaitu 11 kasus.

**Tabel 5.** Organ terkait infeksi berdasarkan Karakteristik Umur Penyandang Pasca Splenektomi

Organ terkait Infeksi	Umur (tahun)	
	≤14	>14
Pernafasan	9	10
Pencernaan	2	5
Oral	0	1
Kulit	1	1
Infeksi lainnya	3	1
Total kasus (N=33)	15	18

Pada tabel 5 menunjukkan, usia dewasa yaitu lebih dari 14 tahun terdapat 18 kasus infeksi dan anak-anak terdapat 15 kasus infeksi, keduanya juga paling banyak menyerang pada sistem pernafasan.

### 3.3 Frekuensi Infeksi

Frekuensi infeksi yang dialami oleh 14 subjek penelitian bervariasi. Frekuensi didapatkan dengan menanyakan rata-rata kejadian infeksi pertahunnya kemudian dikalikan dengan rentang tahun pasca splenektomi.

**Tabel 6.** Frekuensi Infeksi pada Penyandang Talasemia-β Mayor Pasca Splenektomi

Frekuensi Infeksi (kali)	Penyandang (N=14)
0-20	8
21-40	2
41-60	0
61-80	2
81-100	1
101-120	1
Median (0-101) kali pasca splenektomi	17,5

Tabel 6 menunjukkan jumlah frekuensi infeksi yang terjadi pada penyandang pasca splenektomi berbeda-beda berdasarkan rentang 6 bulan hingga 5 tahun pasca splenektomi. Didapatkan bahwa salah satu penyandang yang memiliki rentang waktu 5 tahun pasca splenektomi memiliki kejadian infeksi yang paling banyak yaitu

101 kali episode infeksi. Frekuensi rentang 0-20 paling banyak dialami oleh 8 penyandang yang salah satunya tidak pernah mengalami infeksi pasca splenektomi, hal tersebut dikarenakan rentang waktu pasca splenektomi hanya berkisar 6 bulan atau kurang dari 1 tahun.

### 3.4 Keparahan Infeksi

38 kasus berdasarkan keparahan infeksi dibagi atas ringan, sedang, berat. Jumlah kasus didapatkan karena 1 penyandang memungkinkan untuk mengalami 1 jenis infeksi yang sama dengan derajat keparahan yang berbeda

**Tabel 7.** Derajat Keparahan Infeksi pada Penyandang Talasemia-β Mayor Pasca Splenektomi

Derajat Keparahan	Total Kasus (N=38)
Ringan	14
Sedang	16
Berat	8

Tabel 7 menunjukkan terdapat 38 kasus infeksi berdasarkan derajat keparahannya rentang 6 bulan hingga 5 tahun pasca splenektomi. Paling banyak yaitu derajat sedang sebanyak 16 yang mendapatkan pengobatan dokter, diikuti kasus ringan, yaitu perawatan suportif di Rumah dan berat, yaitu perawatan rumah sakit (rawat inap).

**Tabel 8.** Organ terkait infeksi berdasarkan derajat keparahan infeksi

Organ terkait Infeksi	Keparahan		
	Ringan	Sedang	Berat
Pernafasan	9	11	4
Pencernaan	4	2	1
Oral	1	0	0
Kulit	0	2	0
Infeksi lainnya	0	1	3
Total kasus (N=38)	14	16	8

Tabel 8 menunjukkan dari ketiga derajat keparahan infeksi berdasarkan penatalaksanaannya, infeksi pada pernafasan memiliki angka paling tinggi di antara infeksi pada organ lainnya. Infeksi pernafasan derajat sedang merupakan yang paling banyak yaitu terdapat 11 kasus infeksi.

#### 4. PEMBAHASAN

Infeksi pasca splenektomi pada penyandang talasemia- $\beta$  mayor dapat disebabkan oleh pengangkatan organ limpa yang salah satunya sebagai fungsi pertahanan tubuh melawan antigen yang bersirkulasi dan mensintesis komplemen, antigen opsonisasi, tuftsin, properdin, dan immunoglobulin, terutama IgM.<sup>12,17</sup> Beberapa penelitian yang telah dilakukan, menunjukkan bahwa pada penyandang talasemia- $\beta$  mayor pasca splenektomi memiliki kerentanan infeksi yang lebih tinggi dibandingkan penyandang non-splenektomi.<sup>10</sup> Namun, penatalaksanaan splenektomi bisa menurunkan frekuensi transfusi darah pertahun pada penyandang.<sup>8</sup> Dimana pada penelitian ini, didapatkan frekuensi sebelum splenektomi (median=24) dan setelah splenektomi menjadi (median=12). Penelitian Murti dkk juga menunjukkan rerata frekuensi transfusi darah pra-splenektomi 15 kali per tahun, kisaran 6-24 kali per tahun, pasca-splenektomi menjadi 8 kali per tahun, kisaran 0-14 kali per tahun.<sup>6</sup>

Ukuran limpa pada penelitian rentang schuffner IV sampai schuffner VIII, Schuffner IV merupakan kondisi klinis yang paling banyak ditemukan yaitu terdapat 8 penyandang. Hal ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Murti dkk di RS Cipto Mangunkusumo, Jakarta.<sup>6</sup> Selain dari ukuran limpa yang terus membesar, indikasi dilakukan splenektomi juga dilihat dari kondisi lainnya yang terkait, seperti keluhan penyandang akan sesak nafas yang mengganggu aktifitas, dan frekuensi transfusi darah yang kian meningkat. Deferasirox merupakan kelasi besi yang banyak digunakan pada subjek penelitian, yaitu sekitar 7 penyandang, dimana 6 penyandang mengalami infeksi, sedangkan 1 penyandang tidak mengalami infeksi. Tidak ada hubungan yang jelas antara penggunaan deferasirox terhadap kejadian infeksi pasca splenektomi pada talasemia- $\beta$  mayor. Terdapat 3 penyandang yang menggunakan deferoxamine yang ketiganya mengalami kejadian infeksi, salah satunya terinfeksi oleh *Yersinia* dan *Amoeba*. Pada penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, penggunaan

deferoxamine bisa menjadi media yang baik untuk berkembangnya bakteri seperti *Vibrio vulnificus*, *Yersinia enterocolitica*, dan *Mucorales*.<sup>16</sup> *Yersinia* tidak dapat memproduksi siderophore yang berfungsi mengikat besi untuk pertumbuhannya, namun bisa menggunakan siderophore eksogen seperti deferoxamin untuk mengikat besi yang berguna untuk pertumbuhan bakteri tersebut.<sup>17</sup>

Penelitian ini menggambarkan mengenai jenis infeksi, organ terkait infeksi, keparahan infeksi, dan frekuensi terjadinya infeksi pada penyandang talasemia- $\beta$  mayor pasca splenektomi. Data dari wawancara dan rekam medis didapatkan bahwa infeksi pada organ pernafasan memiliki kejadian paling banyak dan hampir dialami oleh seluruh subjek penelitian. 2 minggu sebelum dilakukan splenektomi, penyandang diberikan vaksin berupa *Streptococcus pneumonia* dan *Haemophilus influenza tipe B* karena berdasarkan penelitian sebelumnya, patogen yang paling banyak menyerang penyandang talasemia mayor pasca splenektomi yaitu *Streptococcus pneumonia*, *Haemophilus influenza tipe B* yang bisa menyerang organ pernafasan, selain itu juga ada *Neisseria meningitidis* yang merupakan salah satu patogen penyebab meningitis, namun pada penelitian ini tidak ditemukan kasus meningitis pada penyandang, serta tidak diketahui secara jelas mengenai etiologi dari kejadian infeksi yang dialami.<sup>13</sup> Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa virus demam dengue pada talasemia bisa ditransmisikan melalui transfusi darah.<sup>14</sup> Kejadian infeksi demam dengue pada penelitian ini hanya terdapat 1 kasus. Kasus hepatitis tidak ditemukan pada penelitian ini. Hepatitis berhubungan dengan kejadian infeksi pada penyandang talasemia yang bisa ditransmisikan melalui transfusi darah.<sup>13</sup>

Sekitar 13 penyandang mengalami kejadian infeksi pasca splenektomi, namun terdapat 1 penyandang yang tidak mengalami infeksi. Hal tersebut dikarenakan jarak waktu splenektomi hanya berkisar 6 bulan saat pengambilan data. Pada salah satu penyandang yang memiliki rentang splenektomi yang lebih jauh

yakni pada tahun 2012, mengalami frekuensi infeksi yang lebih banyak yaitu 101 episode kejadian infeksi, hal tersebut dikarenakan hilangnya peran limpa sebagai sistem imun yang cukup lama, juga faktor lainnya seperti lingkungan dan asupan nutrisi.<sup>12,15</sup> Pada *guideline* talasemia yang menyebutkan munculnya risiko infeksi paling banyak yaitu 1-4 tahun setelah splenektomi. Usia yang paling rentan untuk terjadinya infeksi pasca splenektomi yaitu anak-anak kurang dari 2 tahun, namun pada penelitian ini, penyandang usia anak-anak hanya berkisar usia 8 hingga 14 tahun.<sup>13</sup>

Berdasarkan derajat keparahannya, infeksi derajat sedang memiliki angka yang paling tinggi, diikuti dengan derajat ringan dan berat. Terdapat 5 penyandang yang pernah mengalami jenis infeksi dengan tingkat derajat ringan dan derajat sedang. 1 penyandang selalu berobat ke dokter jika mengalami infeksi, karena beranggapan pada penyandang talasemia harus menjaga obat yang digunakan, sehingga harus dikonsultasikan pada dokter terlebih dahulu. Derajat keparahan infeksi dan juga frekuensi jenis infeksi berbeda-beda pada tiap penyandang, hal tersebut bergantung pada kondisi tubuh masing-masing individu, asupan nutrisi, dan juga lingkungan sekitar.

Keterbatasan pada penelitian ini yaitu adanya *recall bias*, karena penyandang ataupun wali penyandang yang diwawancarai harus mengingat kembali kejadian infeksi yang telah terjadi setelah dilakukan splenektomi, berkisar 6 bulan hingga 5 tahun yang lalu dari diambilnya data penelitian. Selain itu, etiologi dari infeksi yang sulit untuk diketahui karena tidak selalu dilakukan pemeriksaan dan tertulis pada rekam medis. Hanya terdapat satu penyandang yang diketahui etiologi dari salah satu kasus infeksi, yaitu gastroenteritis derajat berat et causa *Yersinia* dan *Amoeba*.

## 5. SIMPULAN

Infeksi pada penyandang talasemia- $\beta$  mayor paling banyak menyerang organ pernafasan yaitu pada kasus infeksi saluran pernafasan akut. Tiap penyandang memiliki frekuensi

kejadian infeksi yang berbeda-beda berdasarkan rentang waktu pasca splenektomi, paling banyak mengalami 101 kali episode infeksi. Tingkat keparahan infeksi paling banyak yaitu derajat sedang dimana pengobatan dilakukan oleh dokter.

## 6. SARAN

Mengingat penelitian ini masih memiliki kekurangan, disarankan untuk penelitian selanjutnya agar mengikuti perjalanan penyakit penyandang dengan metode penelitian kohort agar lebih jelas dalam mendapatkan informasi terkait infeksi, seperti etiologi, frekuensi, dan juga keparahan infeksi pada penyandang talasemia- $\beta$  mayor pasca splenektomi sehingga upaya pencegahan infeksi dapat dilakukan pada penyandang. Selain itu, disarankan untuk penelitian selanjutnya membandingkan antara infeksi sebelum dan sesudah splenektomi agar mengetahui peran splenektomi terhadap infeksi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Martin A, Thompson AA. Thalassemiias. *Pediatric Clinics of North America*. 2013. p. 1383–91. 2013
2. Aydinok. *Thalassemia*. *Hematology*. 2012;5332
3. Riset Kesehatan Dasar. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan, Republik Indonesia; 2008.
4. Mengenal Penyakit Talasemia. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2014. 14 nov 2014 <<http://pptm.depkes.go.id/cms/frontend/?p=newsother&id=122-mengenal-penyakit-thalassemia>>
5. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Galanello Origa Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:1–15.
6. Andriastuti M, Sari TT, Wahidiyat PA, Putriasih SA. Kebutuhan transfusi darah pasca-splenektomi pada talasemia mayor. *Sari Pediatri*. 2011;13(4):244–9.
7. Vento S, Cainelli F, Cesario F. Infections and thalassaemia. *Lancet Infectious Diseases*. 2006. p. 226–33.
9. Cappellini M-D, Cohen A, Eleftheriou A, Al. E. *Guidelines for the Clinical*



- Management of thalassaemia. 3rd ed. Nicosia (CY):Thalassaemia International Federation; 2008.: 106-120 p.
10. Singer DB. Postsplenectomy sepsis. Perspect Pediatr Pathol. 1973;1:285–311
  11. Sari TT, Gatot D, Akib AAP, et al. Immune response of thalassaemia major patients in Indonesia with and without splenectomy. Acta Med Indones. 2014;46(3):217–25.
  12. Bisharat N, Omari H, Lavi I, Raz R. Risk of infection and death among post-splenectomy patients. J Infect. 2001;43(3):182–6.
  13. Mebius RE, Kraal G. Structure and function of the spleen. Nat Rev Immunol 2005;5(8):606–16.
  14. Michael A, Emanuele A, Pierre B, Domenica CM. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT). 3rd ed. Nicosia: Thalassaemia International Federation; 2014. 28-135 p.
  15. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. 2016;113(15):3406–18.
  16. Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 13th ed. Textbook of Medical Physiology. 2016. 505-512 p.
  17. Neupane GP, Kim D. Transfusion complications. 2009;49(August):1762
  18. Gallant T, Freedman M.H, Vellend H, Francombe W. Yersinia sepsis in patients with iron overload treated with deferoxamine. New Engl. J. Med. 314:1643 (1986)

# HUBUNGAN JUMLAH CD4 DAN RISIKO KANDIDIASIS ORAL PADA PASIEN HIV/AIDS DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH KOTA BANDUNG

Rahmaniyah Syifaah Hidayani<sup>1</sup>, Agung Dinasti Permana<sup>2</sup>, Kurnia Wahyudi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Kesehatan THT-KL, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin, Bandung, Indonesia

<sup>3</sup>Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Infeksi *Human immunodeficiency virus* menyebabkan penurunan sistem kekebalan tubuh sehingga rentan terhadap infeksi oportunistik, salah satunya adalah kandidiasis oral. Prevalensi kandidiasis oral pada pasien AIDS diperkirakan 9-31%. Infeksi ini menandakan penurunan status imunitas dari seorang pasien dan kejadiannya dihubungkan dengan penurunan jumlah limfosit CD4+. Penelitian ini bertujuan untuk mencari hubungan jumlah CD4 dan risiko kandidiasis oral pada pasien HIV/AIDS.

**Metode:** Penelitian dilakukan di Klinik VCT (*Voluntary Counselling and Testing*) Rumah Sakit Umum Daerah kota Bandung dari bulan April sampai Mei 2017. Penelitian menggunakan desain observasional analitik dengan rancangan kasus kontrol. Subjek penelitian direkrut sesuai jadwal kunjungan ke poliklinik (*consecutive sampling*) dan juga diambil dari catatan rekam medis, kemudian dilihat riwayat paparan sebelum terjadinya kandidiasis oral yaitu jumlah CD4. Data dianalisis menggunakan uji Chi-kuadrat dengan alternatif uji Fisher's exact, dan regresi logistik berganda.

**Hasil:** Total 31 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dengan rincian 15 orang pasien dengan kandidiasis oral dan 16 pasien tanpa kandidiasis oral. Sebagian besar pasien dengan kandidiasis oral adalah laki-laki dengan rerata usia 31,6 tahun. Pendidikan terakhir paling banyak adalah SMA/SMK dan hanya enam pasien yang memiliki riwayat TB. Rasio odds log CD4 setelah mengendalikan variabel perancu usia dan jenis kelamin adalah 0,22 (Interval Kepercayaan 95% 0,08;0,63) dengan nilai  $p=0,005$ .

**Simpulan:** Terdapat hubungan yang bermakna antara jumlah CD4 dengan kejadian kandidiasis oral pada pasien HIV/AIDS. Semakin rendah jumlah CD4 akan meningkatkan risiko kejadian kandidiasis oral.

**Kata Kunci:** CD4, HIV/AIDS, kandidiasis oral

## ABSTRACT

**Background:** This study is conducted to analyze the relationship between CD4 and candidiasis oral in HIV/AIDS patients. Human immunodeficiency virus infection causes a decrease in immune system so that the patient is prone to opportunistic infection, such as candidiasis oral. The prevalence of candidiasis oral in AIDS patients is about 9-31%. This infection is a sign of a decrease in patients' immune status and the incidence is related to a decrease in CD4+ lymphocyte level.

**Method:** This research was conducted in VCT clinic, Bandung General Hospital. Using study design of observational analytic with case-control method. The subjects were

recruited on a consecutive basis and also from medical record to know the incidence of candidiasis oral. Then, we looked for the exposure that is CD4 before candidiasis oral was happened. Data was analyzed by chi-square test with alternative Fisher's exact test and multiple logistic regression.

**Result:** Thirty one subjects were included in this study. 15 patients with candidiasis and 16 patients without candidiasis. Most of the patient with candidiasis oral are men with the mean age 31,6 years. Most recent education was Senior High School and there are only six patients that had history of tuberculosis. Odds ratio for log CD4 after controlling the confounding is 0,22 (CI 95% 0,08;0,63) with P value=0,005.

**Conclusion:** There is an association between CD4 and candidiasis oral in HIV/AIDS-infected patients. The lower the CD4 level will increase the risk of candidiasis oral.

**Keywords:** CD4, HIV/AIDS, candidiasis oral

## 1. PENDAHULUAN

Manifestasi oral merupakan salah satu gejala penyakit pada infeksi dini *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). Infeksi virus ini menyebabkan penurunan sistem kekebalan tubuh pasien sehingga rentan terhadap infeksi oportunistik, khususnya lesi di regio rongga mulut, salah satunya adalah kandidiasis oral.<sup>[1]</sup> Pasien dengan HIV/AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*) berisiko terhadap kejadian kandidiasis oral yang berulang. Frekuensi dan keparahannya semakin meningkat pada kondisi HIV yang sudah progresif menjadi AIDS. Berdasarkan hasil penelitian di India, hanya tiga orang dari dua puluh lima kasus kandidiasis oral yang mengalami nyeri ketika mengunyah, hal ini menandakan bahwa kandidiasis oral pada kebanyakan kasus tidak bergejala.<sup>[2]</sup> Insidensi *Candida albicans* yang diisolasi dari rongga mulut pasien HIV dilaporkan mencapai 95%.<sup>[3]</sup> Prevalensi kandidiasis oral pada pasien AIDS diperkirakan 9-31%.<sup>[4]</sup> Prevalensi kandidiasis oral pada pasien HIV / AIDS di UPIPI RSUD Dr. Soetomo Surabaya tahun 2014 yaitu 54,17%.<sup>[5]</sup>

Kandidiasis oral merupakan salah satu penyebab morbiditas pasien karena lesi yang ditimbulkan dapat menyebabkan nyeri sehingga menurunkan asupan nutrisi karena nafsu makan yang menurun. Keadaan tersebut dapat memperburuk proses penyembuhan dan menyebabkan penurunan kualitas hidup pasien.<sup>[4,6]</sup> Terjadinya lesi di regio oral pada pasien yang terinfeksi HIV menandakan status imunitas dari pasien tersebut dan kejadiannya dihubungkan dengan penurunan jumlah limfosit CD4+ (<200 sel/mL), adanya beban virus yang

tinggi (HIV), dan progresivitas penyakit (AIDS).<sup>[6,7]</sup>

Karena terjadi deplesi CD4 maka akan ada penurunan produksi sitokin-sitokin, salah satunya adalah IL-17 yang terjadi pada infeksi HIV kronik. Berkurangnya produksi sitokin akan meningkatkan jumlah jamur di mukosa rongga mulut dan ketidakseimbangan dalam proses pembersihan jamur oleh sistem imun. Hal ini dapat menentukan perkembangan penyakit kandidiasis oral.<sup>[8]</sup> Penelitian ini bertujuan untuk mencari hubungan jumlah CD4 dan risiko kandidiasis oral pada pasien HIV/AIDS. Diharapkan deteksi dini kandidiasis oral pada pasien HIV/AIDS menjadi hal yang rutin untuk dilakukan.

## 2. METODE

Penelitian ini dilakukan pada bulan April-Mei 2017 di Klinik VCT rumah sakit umum daerah kota Bandung menggunakan desain penelitian observasional analitik dengan rancangan kasus kontrol dengan rasio kelompok kasus dan kontrol 1:1. Kasus insidensi didefinisikan sebagai pasien HIV/AIDS yang baru terdiagnosis kandidiasis oral ketika kunjungan, sedangkan kasus prevalensi didefinisikan sebagai pasien HIV/AIDS yang terdiagnosis kandidiasis oral dalam 1 tahun terakhir berdasarkan catatan rekam medis. Kontrol didefinisikan sebagai pasien HIV/AIDS yang tidak terdiagnosis kandidiasis oral. Populasi target pada penelitian ini adalah pasien HIV/AIDS dewasa di Kota Bandung dan populasi terjangkau adalah pasien HIV/AIDS yang datang secara konsektif ke Klinik VCT RSUD Kota Bandung. Pengambilan data yang dilakukan telah mendapatkan izin dari

Komite Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Umum Daerah kota Bandung dengan nomor surat 070/898-RSUD/17.

Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu pasien HIV/AIDS dewasa di RSUD Kota Bandung yang memiliki variabel bebas berupa data nilai leukosit CD4 dan variabel perancu yaitu usia, jenis kelamin, status tuberkulosis, dan pendidikan terakhir. Kriteria eksklusi berupa data rekam medis pasien yang tidak lengkap. Analisis dilakukan untuk mencari hubungan antara jumlah CD4 terhadap kejadian kandidiasis oral dengan analisis bivariabel yang menggunakan uji statistik regresi logistik sederhana dan analisis multivariabel yang menggunakan uji statistik regresi logistik berganda. Analisis statistik akan dibantu dengan piranti lunak IBM SPSS versi 20 untuk sistem operasi Windows. Semua uji statistik dilakukan pada taraf signifikansi 5% ( $p < 0,05$ ).

Pengambilan data dimulai dengan merekrut subjek penelitian secara konsekutif sampling dan dilakukan pemeriksaan klinis pada rongga mulut pasien untuk melihat kejadian kandidiasis oral yang dilakukan oleh dokter di klinik tersebut. Subjek penelitian juga diambil dari catatan rekam medis kemudian dilihat data kejadian kandidiasis oral dari pasien tersebut. Pasien dengan kandidiasis oral dikelompokkan sebagai kasus dan yang tidak kandidiasis oral sebagai kelompok kontrol. Setelah diketahui status kandidiasis oralnya, kemudian melihat riwayat paparan sebelum terjadinya kandidiasis oral yaitu jumlah CD4 melalui rekam medis pasien.

### 3. HASIL PENELITIAN

#### 3.1 Berdasarkan karakteristik pasien

Terdapat 35 pasien HIV/AIDS pada saat proses perekrutan di klinik VCT RSUD kota Bandung. Namun hanya 31 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dengan rincian 15 orang pasien dengan kandidiasis oral dan 16 pasien tanpa kandidiasis oral. Terdapat satu pasien pada kelompok kasus yang tidak diketahui status tuberkulosisnya. Kemudian empat pasien pada kelompok kontrol dieksklusi dikarenakan dua pasien tidak diketahui status tuberkulosis dan pendidikannya sedangkan dua pasien lainnya tidak diketahui jumlah CD4nya.

Tabel 1 menunjukkan karakteristik pasien HIV/AIDS di klinik VCT RSUD kota Bandung berdasarkan usia, jenis kelamin, pendidikan, dan status Tuberkulosis. Pada tabel tersebut didapatkan bahwa usia pasien pada kelompok kasus memiliki rerata 31,6 tahun dan pada kelompok kontrol memiliki rerata 26,3 tahun. Data usia memiliki distribusi normal ( $p < 0,05$ ). Pada tabel tersebut didapatkan bahwa baik kelompok kasus maupun kontrol paling banyak berjenis kelamin laki-laki. Jumlah laki-laki sebanyak 10 orang dan perempuan lima orang pada kelompok kasus, sedangkan jumlah laki-laki 14 orang dan perempuan dua orang pada kelompok kontrol ( $p > 0,05$ ).

Pendidikan terakhir pasien HIV/AIDS dengan kandidiasis oral paling banyak adalah sekolah menengah atas/kejuruan (SMA/SMK), kemudian diikuti sekolah menengah pertama (SMP) sebanyak lima orang dan perguruan tinggi sebanyak dua orang dan paling sedikit adalah sekolah dasar (SD) sebanyak satu orang. Kemudian pendidikan terakhir pasien HIV/AIDS pada kelompok kasus dan kontrol paling banyak adalah SMA/SMK ( $p < 0,05$ ). Kelompok yang berpendidikan tinggi cenderung terdapat di kelompok kontrol. 10 pasien memiliki riwayat TB dengan rincian enam pasien pada kelompok kasus dan empat pasien pada kelompok kontrol ( $p > 0,05$ ).

**Tabel 1.** Karakteristik dasar subjek penelitian

Variabel	Kasus (n=15)	Kontrol (n=16)	Nilai p
Usia (tahun), rerata (SB)	31,6 (6,7)	26,3 (5,4)	0,021 <sup>†</sup>
Kelamin, frekuensi			
Laki-laki	10	14	0,220 <sup>#</sup>
Perempuan	5	2	
Pendidikan, frekuensi			
SD	1	0	0,022 <sup>§</sup>
SMP	5	0	
SMA/SMK	7	12	
Diploma/PT	2	4	
TB paru <sup>a</sup> , frekuensi			
Ya	6	4	0,442 <sup>#</sup>
Tidak	8	12	

SB=simpangan baku; <sup>a</sup> satu pasien di kelompok kasus tidak diketahui status TB parunya;

<sup>†</sup>Uji t tidak berpasangan; <sup>#</sup>Uji Fisher's exact;

<sup>§</sup>Uji trend Cochran-Armitage



**Tabel 2.** Hubungan jumlah CD4 dan risiko kejadian kandidiasis oral pada pasien HIV/AIDS di RSUD kota Bandung

Variabel	Bivariabel		Multivariabel	
	Crude-OR (IK 95%)	Nilai p	Adjusted-OR (IK 95%)	Nilai p*
Log CD4	0,23 (0,08;0,67)	0,007 <sup>§</sup>	0,22 (0,08; 0,63)	0,005
Usia	1,29 (1,01;1,35)	0,034 <sup>§</sup>	1,24 (0,10; 1,55)	0,051
Jenis kelamin	0,29 (0,05; 1,78)	0,220 <sup>#</sup>	0,71 (0,05; 10,84)	0,804

#Uji Fisher's exact <sup>§</sup> Uji regresi logistik sederhana\*Uji regresi logistik berganda

### 3.2 Berdasarkan persamaan logistik

Tabel 2 menunjukkan hubungan jumlah CD4 dan risiko kandidiasis oral pada pasien HIV/AIDS di klinik VCT RSUD kota Bandung. Berdasarkan analisis bivariabel didapatkan nilai rasio odds kasar untuk usia sebesar 1,29 (IK 95% 1,01;1,35), jenis kelamin sebesar 0,29 (IK 95% 0,05;1,78) dan CD4 sebesar 0,23 (IK 95% 0,08;0,67). Setelah variabel perancu yaitu usia dan jenis kelamin dikendalikan, maka rasio odds *adjusted* log CD4 sebesar 0,22 (IK 95% 0,08;0,63),  $p = 0,005$ .

Pada tabel tersebut variabel pendidikan tidak dimasukkan ke persamaan regresi logistik walaupun pada tabel 1 terlihat seperti memiliki pengaruh dikarenakan tidak dimungkinkan adanya sel yang kosong. Ketika sel tersebut digabung dan dibuat menjadi dua kategori pendidikan yaitu pendidikan dasar dan pendidikan tinggi, hasilnya menjadi tidak bermakna. Pada kelompok kasus terdapat 13 pasien berpendidikan dasar dan 2 pasien berpendidikan tinggi. Pada kelompok kontrol terdapat 12 pasien berpendidikan dasar dan 4 pasien berpendidikan tinggi. Sehingga jika diamati, nilainya seimbang pada kelompok kasus dan kontrol.

## 4. PEMBAHASAN

Hasil penelitian yang dilakukan di klinik VCT RSUD kota Bandung didapatkan pasien HIV/AIDS dengan kandidiasis oral paling banyak diderita oleh pasien berjenis kelamin laki-laki yaitu

10 orang kemudian perempuan sebanyak lima orang dengan rerata usia pasien adalah 31,6 tahun. Pada penelitian yang dilakukan oleh Innes Angita dkk di Bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr. Kariadi Semarang didapatkan bahwa pasien HIV/AIDS dengan kandidiasis oral paling banyak diderita oleh laki-laki yaitu sebanyak 69% dengan usia pasien sebagian besar berkisar antara 30-39 tahun.<sup>[9]</sup>

Ditinjau dari segi usia, hasil penelitian yang dilakukan oleh S.R More dkk di India bahwa pasien HIV dengan infeksi kandidiasis oral paling banyak terjadi pada usia 31-45 tahun.<sup>10</sup> Berdasarkan data tersebut kandidiasis oral pada pasien HIV/AIDS banyak ditemukan pada laki-laki dibandingkan wanita dan terjadi pada usia produktif. Semakin tinggi usia, semakin meningkatkan peluang terjadinya kandidiasis oral.

Ditinjau dari segi pendidikan, hasil penelitian menunjukkan pasien dengan kandidiasis oral paling banyak memiliki pendidikan terakhir SMA/SMK yaitu sebanyak tujuh orang. Hal ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Innes Angita dkk di Bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr. Kariadi Semarang didapatkan pasien HIV/AIDS dengan kandidiasis orofaringeal memiliki data paling banyak berpendidikan terakhir sekolah dasar (SD) : 30, 95% sedangkan SMA sebesar 28,57%.<sup>[9]</sup>

Berdasarkan data status tuberkulosis, didapatkan pasien dengan kandidiasis oral yang memiliki riwayat TB sebanyak enam orang sedangkan delapan pasien lainnya tidak memiliki riwayat TB ( $p > 0,05$ ). Status TB pada penelitian ini tidak memiliki hasil yang signifikan. Pada penelitian yang dilakukan oleh Panida Thanyasrisung dkk di Thailand, pasien HIV dengan kandidiasis oral sebagian besar memiliki riwayat infeksi tuberkulosis (76,5%).<sup>11</sup> Pada penelitian lain oleh C. H. Shiboski dkk di China didapatkan bahwa odds terjadinya tuberkulosis 2,4 kali lebih tinggi diantara pasien dengan kandidiasis oral ketika mengendalikan kadar CD4 dan anti jamur.<sup>[12]</sup>

Kemudian, dari hasil analisis didapatkan bahwa setelah mengendalikan variabel perancu usia, jenis kelamin, dan pendidikan, kadar CD4

memiliki hubungan dengan kejadian dari kandidiasis oral pada pasien HIV/AIDS. Rasio odds log CD4 setelah dilakukan pengendalian variabel perancu adalah 0,23 (IK 95% 0,08;0,67) dengan nilai koefisien regresi -1,525. Hal tersebut menyatakan bahwa setiap penurunan satu unit log CD4 maka log odds risiko kejadian kandidiasis oral meningkat sebesar 1,525.

Nilai CD4 yang tinggi bersifat protektif terhadap kandidiasis oral, sehingga semakin rendah nilainya peluang terjadinya kandidiasis oral akan semakin besar. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Martina Nanteza dkk di Uganda dengan hasil penelitian bahwa semakin turun jumlah CD4 yang menandakan rendahnya kondisi sistem imun seorang pasien maka cenderung untuk terkena kandidiasis oral.<sup>[7]</sup> Berdasarkan penelitian oleh Shiva Kumar K.L dkk di India bahwa pasien dengan nilai CD4 yang lebih rendah akan mudah terekspos terhadap insidensi dari kandidiasis oral.<sup>[2]</sup> Kemudian ada pula penelitian yang dilakukan oleh X Liu dkk di Cina dengan hasil penelitian yaitu pasien HIV dengan defisiensi imun seluler merupakan penyebab utama kandidiasis oral dibuktikan bahwa pada pasien HIV dengan jumlah CD4 <200 mm<sup>3</sup> didapatkan prevalensi kandidiasis oral 53,6%.<sup>[13]</sup>

Berdasarkan hal tersebut dapat diketahui bahwa CD4 membawa peranan penting dalam membangun dan menjaga sistem imunitas terutama pada pasien HIV/AIDS. Sehingga, jumlah CD4 pasien HIV/AIDS dapat menggambarkan kondisi kekebalan tubuh, seberapa baik tubuh pasien dalam melawan patogen-patogen yang ada dan menunjukkan kerentanan pasien terhadap infeksi oportunistik seperti kandidiasis oral.

## 5. SIMPULAN

Setelah mengendalikan variabel perancu berupa usia dan jenis kelamin, terdapat hubungan antara jumlah CD4 dan risiko kejadian kandidiasis oral pada pasien HIV/AIDS yang bermakna secara klinis maupun statistik. Semakin rendah jumlah CD4, akan meningkatkan risiko terjadinya kandidiasis oral. Sehingga, deteksi dan pengobatan dini menjadi hal yang penting untuk dilakukan untuk

mencegah terjadinya komplikasi lebih lanjut.

Adapun keterbatasan dalam penelitian ini yaitu dari segi waktu yang terbatas dan intensitas kunjungan ke klinik tempat penelitian yang sedikit, sehingga subjek penelitian yang didapatkan masih sedikit.

## 6. SARAN

Perlu penelitian dengan desain kohort dengan keterlibatan beberapa layanan kesehatan untuk pasien HIV/AIDS setidaknya di Jawa Barat untuk memperkuat simpulan dari penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Peppes CP, Silvia A, Lemos P, Lins R, Araujo F, Eline M, dkk. Oral lesions frequency in HIV-positive patients at a tertiary hospital, Southern Brazil. *Braz J Oral Sci.* 2013;12(3):216–222.
2. L, Shiva Kumar K, dkk. Incidence of Oral candidiasis among HIV infected. *Int J Sci Res Publ.* 2013;3(12):1–6.
3. Chellammal R. Oral Candidiasis in HIV Infected Patients. *Int J Curr Res Rev.* 2014;6(10):100–7.
4. Patil S. Clinical Appearance of Oral Candida Infection and Therapeutic Strategies. *Front Microbiol.* 2015;6(December):1–10.
5. Patera A, K MD, P AE, Triyono EA, Prasetyo RA, Budi S. Prevalensi Manifestasi Oral Pada Penderita HIV / AIDS di UPIPI RSUD . Dr. Soetomo Surabaya Tahun 2014. *Oral Med Dent J.* 2014;6(2):9–15.
6. Callejas-negrete OA, Clark-ord I, Mouri RR, Ar ET. Candida species diversity and antifungal susceptibility patterns in oral samples of HIV / AIDS patients in Baja California, Mexico. *Int Soc Hum Anim Mycol.* 2016;1–10.
7. Nanteza M, Tusiime JB, Kalyango J, Kasangaki A. Association between oral candidiasis and low CD4 + count among HIV positive patients in Hoima Regional Referral Hospital. *BioMed Cent Oral Heal.* 2014;1–6.
8. Pirofski L, Casadevall A. Rethinking T cell immunity in oropharyngeal candidiasis. *J Exp Med.* 2009;269–73.
9. Angita I, Sofro MAU, Isbandrio B. Karakteristik Pasien HIV/AIDS

- dengan Kandidiasis Orofaringeal di RSUP dr. Kariadi Semarang. 2011;
10. More SR, Sharma PC, Raut SS, Rathod VS, V. M. Gujar. Oropharyngeal and oesophageal candidiasis in HIV infected patients. *Asian J Biomed Pharm Sci.* 2013;4–7.
  11. Thanyasrisung P, Kesakomol P, Pipattanagovit P, Youngnak-piboonratanakit P, Pitiphat W. Oral Candida carriage and immune status in Thai human immunodeficiency virus-infected individuals. *J Med Microbiol.* 2017;(2014):753–9.
  12. Shiboski CH, Chen H, Ghannoum MA, Komarow L, Evans S. Role of oral candidiasis in TB and HIV co-infection: AIDS Clinical Trial Group Protocol A5253 C. *Natl Institutes Heal.* 2014;18(6):682–8.
  13. Liu X, Liu H, Guo Z, Luan W. Association of asymptomatic oral candidal carriage, oral candidiasis and CD4 + lymphocyte count in HIV-positive patients in China. *Blackwell Munksgaard.* 2006;(October 2004):41–4.

## THYMOQUINONE SEBAGAI AGEN ANTIKANKER MEKANISME KERJA DAN PERANNYA DALAM TERAPI KOMBINASI PADA PENYAKIT KANKER

Syarif Luthfil Fadhli Alkadri<sup>1</sup>, Kevin Chikrista<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universitas Tanjungpura

<sup>2</sup>Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak

### ABSTRAK

**Latar belakang:** Kanker adalah salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia dan lebih dari 50% orang di dunia yang terdiagnosis kanker diobati dengan kemoterapi. Peningkatan kejadian kegagalan kemoterapi, resistensi dan kekambuhan tumor, serta penurunan kualitas hidup pasien membatasi keberhasilan nyata dari kemoterapi dalam terapi kanker. *Thymoquinone* (TQ), salah satu kandungan bioaktif utama yang terdapat pada minyak jintan hitam memiliki aktivitas antikanker yang signifikan dan dapat memperkuat aktivitas antitumor dari agen antikanker lain serta mencegah toksisitas yang ditimbulkan oleh antikanker lainnya. Sifat antikanker TQ diperankan melalui mekanisme antiproliferatif dan proapoptotik, sedangkan efek protektif TQ terhadap toksisitas yang diinduksi agen antikanker diperankan oleh aktivitas antioksidan dan perbaikan metabolisme energi.

**Objektif:** Penelitian ini bertujuan untuk menginvestigasi mekanisme TQ sebagai agen antikanker, sinergisme kombinasi TQ dan agen antikanker, dan peran TQ dalam mencegah toksisitas yang disebabkan oleh agen antikanker.

**Hasil:** *Thymoquinone* dapat mensupresi E2F-1, Polo-kinase 1, Cyclin D1, Cyclin B1, reseptor androgen, regulasi NF- $\kappa$ B dan memblokir sinyal PI3K/Akt. TQ juga dapat meningkatkan kadar inhibitor kinase tergantung Cyclin (p16, p21, p27), regulasi pRB, aktivitas caspase-3, caspase-8, dan caspase-9, ekspresi gen proapoptotik (BAX/BAK) pada jalur p53-dependent dan depolimerisasi mikrotubulus pada jalur p53-independent, sistem pertahanan antioksidan enzimatik maupun nonenzimatik.

**Metode:** Metode yang digunakan adalah pendekatan konseptual. Pengumpulan data dilakukan dengan menggunakan data sekunder. Masalah yang didapat dari data/informasi dianalisis secara objektif.

**Kesimpulan:** *Thymoquinone* memiliki efek antikanker berupa antiproliferatif dan proapoptosis serta efek antioksidan melalui berbagai jalur mekanisme. *Thymoquinone* juga dapat meningkatkan efek terapi pada penyakit kanker. Peran TQ dalam mencegah toksisitas adalah melalui efek antioksidannya. *Thymoquinone* bekerja memperkuat sistem pertahanan antioksidan baik enzimatik maupun nonenzimatik, inhibisi disfungsi mitokondria (perbaikan metabolisme energi) dan eliminasi radikal bebas.

**Kata Kunci:** antikanker, kombinasi, protektif, *thymoquinone*

### ABSTRACT

**Background:** Cancer is one of the leading causes of death worldwide and over 50% of people in the world diagnosed with cancer are treated with chemotherapy. Increased incidence of chemotherapy failure, resistance, and tumor recurrence, as well as decreased in quality of life of patients limits the apparent success of

chemotherapy in cancer therapy. Thymoquinone (TQ), one of the major bioactive ingredients found in black cumin oil, has significant antineoplastic activity and can strengthen antitumor activity from other antineoplastic agents and prevent the toxicity caused by other antineoplastic agents. The antineoplastic nature of TQ is roled by antiproliferative and proapoptotic mechanisms, whereas the TQ protective effect on antineoplastic agent-induced toxicity is roled by antioxidant activity and improvement of energy metabolism.

**Objective:** This study aims to investigate the mechanism of TQ as an antineoplastic agent, TQ combination synergism and antineoplastic agents, and the role of TQ in preventing toxicity caused by antineoplastic agents.

**Method:** The method used is a conceptual approach. Data collection is done by using secondary data. Problems obtained from data / information are analyzed objectively.

**Results:** Thymoquinone can suppress E2F-1, Polo-kinase 1, cyclin D1, cyclin B1, androgen receptor, NF-kB regulation and block PI3K / Akt signal. TQ may also increase the levels of Cyclin-dependent kinase inhibitors (p16, p21, p27), pRB regulation, caspase-3, caspase-8 and caspase-9, proapoptotic gene expression (BAX / BAK) on p53-dependent pathways and microtubule depolymerization On p53-independent pathways, enzymatic and nonenzymatic antioxidant defense systems.

**Conclusion:** Thymoquinone has antineoplastic effects by their antiproliferative and proapoptosis as well as antioxidant effects through various mechanisms. Thymoquinone can also increase the therapeutic effect of cancer disease. The role of TQ in preventing toxicity is through its antioxidant effects. Thymoquinone works to strengthen both enzymatic and nonenzymatic antioxidant defense systems, inhibition of mitochondrial dysfunction (improvement of energy metabolism) and free radical elimination.

**Keywords:** anticancer, combination, protective, Thymoquinone

## 1. PENDAHULUAN

Kanker adalah salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia dan lebih dari 50% orang di dunia yang terdiagnosis kanker diobati dengan kemoterapi.<sup>[1,2]</sup> Peningkatan kejadian kegagalan kemoterapi, resistensi dan kekambuhan tumor, serta penurunan kualitas hidup pasien membatasi keberhasilan nyata dari kemoterapi dalam terapi kanker.<sup>[3]</sup>

Terdapat berbagai jalur molekuler yang berbeda dalam menyebabkan suatu sel berkembang menjadi sel kanker. Dari berbagai mekanisme tersebut, umumnya berakhir dengan peningkatan aktivitas proliferasi dan antiapoptotik pada sel kanker. Selain itu, resistensi suatu sel kanker terhadap agen antikanker juga melibatkan jalur molekuler yang berbeda dari jalur molekuler awal yang menyebabkan suatu sel normal menjadi sel kanker.<sup>[4-11]</sup>

Nigella sativa yang dikenal di Indonesia sebagai jintan hitam telah digunakan untuk mengobati berbagai penyakit dan menjaga kesehatan selama 2000 tahun terakhir.<sup>[12]</sup> Thymoquinone (TQ), salah satu kandungan bioaktif utama yang terdapat di minyak jintan hitam dilaporkan pada berbagai penelitian memiliki kemampuan dalam menghambat tumorigenesis melalui mekanisme molekuler yang beragam, salah satunya efek antiproliferatif dan proapoptosis.<sup>[13,14]</sup> Selain itu melalui mekanisme molekuler yang berbeda TQ dapat memperkuat efek antitumor, menurunkan toksisitas dan mencegah resistensi obat-obat antikanker.<sup>[11,15-17]</sup>

Berbagai kemampuan tersebut memperkuat nilai TQ sebagai sebuah agen pengobatan pada kanker. Berdasarkan penjelasan di atas maka penulis tertarik untuk menganalisis dan memperluas



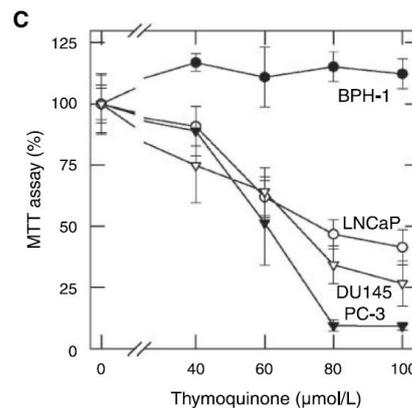
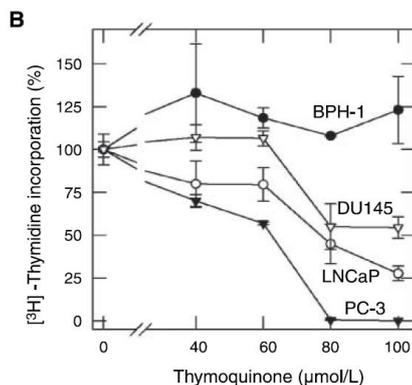
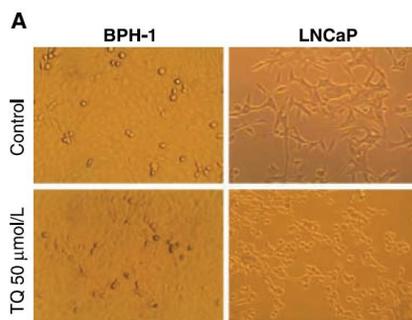
bahasan mengenai potensi TQ sebagai agen pengobatan pada penyakit kanker. Diharapkan dengan adanya penulisan ini dapat memberikan solusi baru untuk pengobatan kanker sehingga menurunkan kejadian kegagalan kemoterapi, resistensi dan kekambuhan tumor, serta penurunan kualitas hidup pasien.

## 2. METODE

Metode yang digunakan adalah pendekatan konseptual. Pengumpulan data dilakukan dengan menggunakan data sekunder. Masalah yang didapat dari data/informasi dianalisis secara objektif.

## 3. HASIL PENELITIAN

### 3.1 Efektivitas *Thymoquinone* pada Berbagai Jenis Kanker



**Gambar 1.** Perbedaan efek TQ pada proliferasi dan viabilitas sel epitel prostat normal (BPH-1) dan sel epitel prostat kanker (LNCaP, DU145 dan PC-3).<sup>[13]</sup>

Pada kanker prostat, TQ mampu menghambat proliferasi dan viabilitas sel kanker prostat tanpa mempengaruhi sel epitel prostat yang normal seperti ditunjukkan pada Gambar. 1A, TQ memiliki sedikit efek pada morfologi sel BPH-1 yang merupakan sel non kanker. Namun, dalam perlakuan yang serupa, TQ menyebabkan inhibisi (pembulatan) yang signifikan pada sel kanker prostat reseptor androgen positif LNCaP. Pada uji insiminasi timidin, TQ menghambat sintesis DNA pada sel kanker prostat reseptor androgen positif LNCaP serta reseptor androgen negatif DU145 dan PC-3, namun tidak pada sel BPH-1 (Gambar 1B). Hal yang sama juga terdapat uji MTT (Gambar 1C).

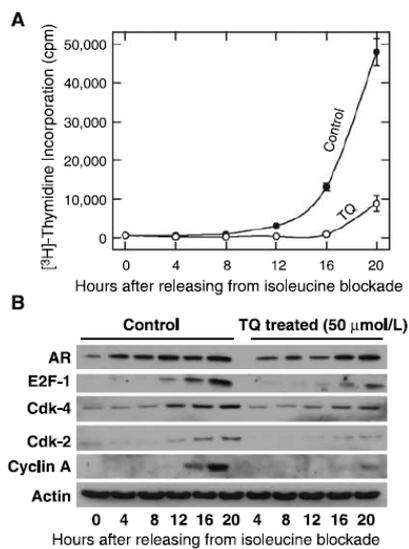
Sel LNCaP yang diobati dengan TQ mengalami kegagalan untuk memasuki fase S sebagaimana ditentukan oleh ketidakmampuannya memasukkan 3H-thymidine (Gambar 2a).

Level AR dan E2F-1 yang seharusnya meningkat karena dibutuhkan untuk memasuki fase S tidak terjadi pada sel kanker prostat yang diberi perlakuan TQ, berbeda dengan sel LNCaP kontrol yang menunjukkan peningkatan. Penurunan signifikan E2F-1 pada sel

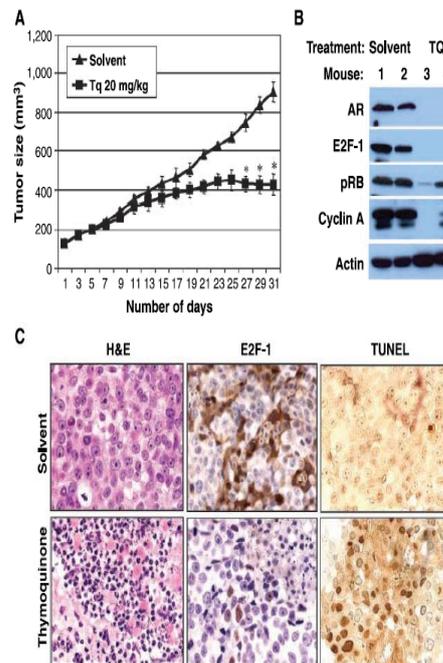
yang diobati dengan TQ dibandingkan dengan sel LNCaP kontrol juga tercermin dalam penurunan ekspresi beberapa protein pengatur siklus sel, termasuk Cdk-4, Cdk-2, dan cyclin A yang semua diatur oleh E2F-1 (Gambar 2B).

Tidak hanya secara *in vitro*, efek antiproliferatif dan proapoptosis tersebut juga dibuktikan secara *in vivo* pada mencit yang memiliki tumor prostat yang berasal dari sel kanker prostat tidak sensitif androgen (C4-2B). Pemberian TQ menekan pertumbuhan sel tumor sampai setengah dari ukuran sel tumor kontrol (Gambar 3A).

Jika dibandingkan dengan tumor yang tidak diberi perlakuan TQ (kontrol), tumor dari tikus dengan perlakuan TQ menunjukkan penurunan signifikan E2F-1 dengan pemeriksaan imunohistokimia & jumlah sel yang hidup dengan pemeriksaan H&E, serta peningkatan aktivitas apoptosis yang masif dengan pemeriksaan TUNEL (Gambar 3A).



**Gambar 2.** Efek TQ terhadap perkembangan sel LNCaP dari fase G1 sampai S.<sup>[13]</sup>

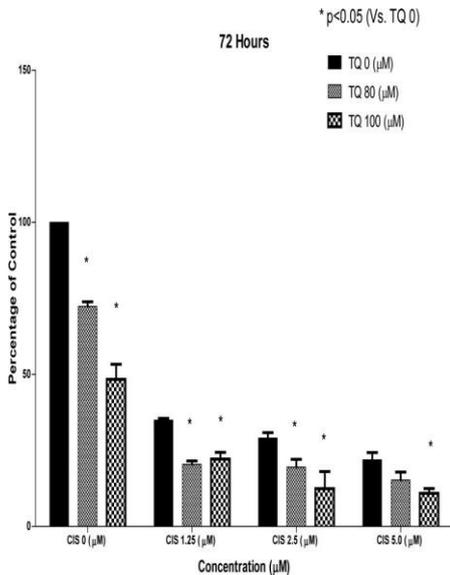


**Gambar 3.** Efek TQ terhadap pertumbuhan tumor yang berasal dari sel kanker prostat (*androgen-independent*) C4-2B pada mencit.<sup>[13]</sup>

### 3.2 Kombinasi TQ dengan Agen Antineoplastik lain

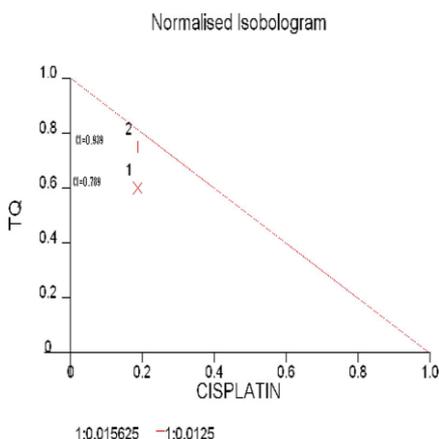
TQ dan cisplatin sebagai kombinasi terapeutik pada kanker paru-paru menunjukkan hasil yang sinergis baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Pada *in vitro*, kombinasi TQ (100 µM) dan cisplatin (CDDP) (5 µM) pada uji MTT setelah 72 jam mampu menghambat 89% proliferasi sel (Gambar 5).

Sinergisme paling terlihat pada kelompok TQ 80 µM dan CDDP 1,25 µM (CI = 0,789) serta TQ 100 µM dan CDDP 2.5 µM (CI = 0,939) (Gambar 6). Nilai Indeks Kombinasi (*Combination Index/CI*) digunakan untuk menentukan apakah suatu kombinasi obat bersifat sinergis atau tidak. Nilai CI < 1 menunjukkan sinergisme, CI > 1 menunjukkan antagonisme dan CI = 1 menunjukkan aditif.

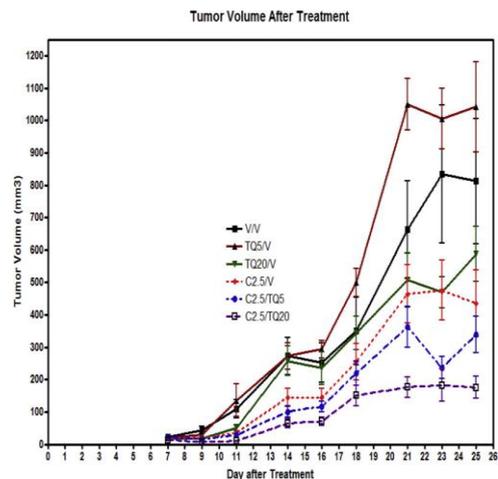


**Gambar 4.** Uji MTT untuk proliferasi sel menggunakan *non-small cell lung cancer* (NSCLC).<sup>[15]</sup>

Pada *in vivo*, dengan menggunakan model mencit xenograft jenis NSCLC, kombinasi TQ dan CDDP dapat ditoleransi dengan baik dan secara signifikan mengurangi volume tumor dan berat tumor tanpa toksisitas tambahan pada tikus. Pada kombinasi TQ 5 mg/kg dan CDDP 2,5 mg/kg, volume tumor berkurang sebesar 59%, sedangkan kombinasi TQ 20 mg/kg dan CDDP 2,5 mg/kg sebesar 79% dibandingkan dengan kontrol. Hasil tersebut konsisten dengan data *in vitro* (Gambar 7).



**Gambar 5.** Indeks Kombinasi (CI) antara TQ dan CDDP pada 72 jam menggunakan NSCLC.<sup>[15]</sup>



**Gambar 7.** Volume tumor terkait waktu. <sup>[15]</sup>

Xenograft dievaluasi untuk efek TQ terhadap ekspresi NF- $\kappa$ B dengan tumor dari xenograft yang dianalisis melalui western blot untuk tingkat Penurunan signifikan pada Rasio pNF- $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B terlihat pada xenograft dari tikus yang diobati dengan kombinasi TQ (20 mg/kg) dan CDDP (2,5 mg/kg) (gambar 8).

### 3.3 Efek Protektiv *Thymoquinone* Terhadap Toksisitas Diinduksi Agen Antineoplastik

Efek toksisitas yang diinduksi CDDP dinilai pada sistem antioksidan dan MDA. Pemberian CDDP menyebabkan peningkatan yang sangat besar dalam produksi malondialdehyde (MDA), produk akhir peroksidasi lipid. Total -SH dan GSH ditemukan menurun secara signifikan pada tikus perlakuan CDDP (Tabel 1). Pemberian minyak *Nigella sativa* (yang mengandung terutama TQ) pada tikus yang diobati dengan CDDP secara signifikan mencegah peningkatan MDA dan penurunan GSH pada homogenat hati.

**Tabel 1.** Efek *Nigella sativa* (NSO) pada parameter antioksidan nonenzimatik dari homogenat hati dengan/tanpa perlakuan CDDP.<sup>[17]</sup>

Kelompok	Peroksidasi lipid (nmol/g jaringan)	Total SH (μmol/g jaringan)	GSH (μmol/g jaringan)
Kontrol	258.72 ± 2.00	19.21 ± 0.744	0.98 ± 0.035
CDDP	335.46 ± 5.31 (+229%)	15.55 ± 0.824 (-19%)	0.55 ± 0.039 (-44%)
NSO	210.97 ± 8.03 (-18%)	20.88 ± 0.270 (+8%)	0.87 ± 0.035 (-11%)
CDDP + NSO	274.03 ± 3.28 (+5%)	17.94 ± 0.603 (-6%)	0.79 ± 0.054 (-19%)

#### 4. PEMBAHASAN

##### 4.1 Efektivitas *Thymoquinone* pada Berbagai Jenis Kanker

Kanker dapat terjadi melalui beberapa cara, yaitu abnormalitas protoonkogen, gen pensupresi tumor, gen peregulasi apoptosis, dan gen yang terlibat dalam perbaikan DNA. Secara kolektif, kelainan-kelainan tersebut dapat menyebabkan terjadinya keganasan.<sup>[18]</sup>

Efek penekanan proliferasi dan viabilitas pada sel kanker prostat yang diperankan TQ dicapai melalui supresi ekspresi reseptor androgen (AR), faktor transkripsi E2F-1, dan protein target E2F-1 yang berperan dalam siklus sel (G<sub>1</sub>-S).<sup>[13]</sup> Namun pada sel prostat normal tidak terdapat pengaruh dari pemberian TQ terhadap aktivitas molekular tersebut.

Penurunan level dan aktivitas E2F-1 oleh TQ menyebabkan terjadinya penurunan protein target E2F-1 seperti Cyclin A, Cyclin E dan Cdk yang berperan di siklus sel (G<sub>1</sub>-S).<sup>[19]</sup>

Pada Gambar 3B, AR and E2F-1 dapat segera dideteksi dari sel tumor kontrol namun tidak pada sel tumor yang diberi perlakuan TQ. Juga terdapat penurunan signifikan ekspresi pRb (phospho-pRb) dan cyclin A pada tumor yang diberi perlakuan TQ dibandingkan dengan kontrol, hal ini menunjukkan terjadinya penurunan aktivitas proliferasi.<sup>[20]</sup>

Blokade sel masuk ke fase S dikaitkan dengan penekanan E2F-1, yang diperlukan pada fase G<sub>1</sub> akhir untuk sel berproliferasi.<sup>[21,22]</sup> E2F-1 merupakan faktor transkripsi penting untuk ekspresi sejumlah protein yang terlibat dalam transisi G<sub>1</sub>-S dan sintesis DNA, termasuk Cyclin E, Cyclin A, dan Cdk.<sup>[19,23]</sup> Aktivitas E2F-1 diatur oleh pRb.<sup>[24]</sup> Dalam hal ini TQ mampu menurunkan E2F-1 dan regulator positifnya yaitu phospho-pRb (Gambar 4B).

Hasil ini serupa dengan penurunan level dan aktivitas E2F-1 yang diamati dengan 5-fluorodeoxyuridine pada sel LNCaP.<sup>[25]</sup> Dengan begitu maka cukup berasalan untuk mengatakan bahwa TQ menghambat perkembangan siklus sel dengan menurunkan level dan aktivitas E2F-1 dalam sel LNCaP sebagaimana tercermin dari penurunan yang signifikan pada transisi G<sub>1</sub>-S, Cyclin A, Cdk-2, dan Cdk-4, pada sel kanker yang diberi perlakuan TQ (Gambar 2B). Blokade ekspresi Cyclin dan Cdk dapat menyebabkan kegagalan sel LNCaP memasuki fase S.<sup>[13]</sup>

Aktivitas AR diperlukan untuk sel LNCaP untuk maju dari fase G<sub>1</sub> sampai S.<sup>[26]</sup> Aktivitas AR pada sel LNCaP kontrol meningkat pada fase G<sub>1</sub> pertengahan sampai akhir (yaitu, 8-12 h setelah dilepaskan dari blokade isoleusin), dan peningkatan ini tidak terjadi pada sel LNCaP yang diberi perlakuan TQ (Gambar 2B). Jadi, penurunan regulasi AR, terutama pada fase G<sub>1</sub> sampai akhir G<sub>1</sub>, bisa menjadi mekanisme lain dimana TQ memberi efek antiproliferatif pada sel kanker

prostat.<sup>[13]</sup> Selain itu, AR juga diperlukan untuk kelangsungan hidup sel kanker prostat dan Penurunan regulasi AR dapat memicu kejadian proapoptosis.<sup>[13,27]</sup> Oleh karena itu, pemberian TQ menyebabkan induksi p21 dan p27, yang menyebabkan penghentian siklus sel, dan peningkatan Bax, yang memicu apoptosis (Gambar 4A). Ekspresi berlebih E2F-1 telah dikaitkan dengan penurunan aktivitas AR pada kanker prostat yang resisten hormon.<sup>[28]</sup> *Thymoquinone* terbukti tidak hanya menurunkan E2F-1 tetapi juga menekan AR. Dengan demikian, TQ tampaknya menginduksi efek antiproliferatif dan proapoptosis dengan menekan ekspresi E2F-1 dan AR pada sel kanker prostat.<sup>[13]</sup>

Selain pada kanker prostat, TQ yang merupakan kandungan utama dalam minyak *Nigella sativa*, telah dilaporkan mampu menghentikan pertumbuhan sel papilloma, sel canine osteosarcoma (COS31), dan sel kanker colon manusia (HCT-116) pada fase G1.<sup>[29-31]</sup> Pada sel papiloma, penghentian tersebut dikaitkan dengan peningkatan p16 dan penurunan Cyclin D1, sedangkan di sel kanker colon manusia HCT-116, terkait dengan peningkatan p21 dan p53 serta penurunan yang signifikan pada protein Bcl-2 (antiapoptotik).<sup>[29,30]</sup> *Thymoquinone* juga menyebabkan penghentian fase G2-M pada sel karsinoma spindle terkait dengan peningkatan p53 dan penurunan Cyclin B1.<sup>[30]</sup> Pada sel leukemia myeloplastik HL-60 (p53-null), TQ menginduksi apoptosis dengan mengaktifkan caspase-3, caspase-8, dan caspase-9.<sup>[32]</sup> *Thymoquinone* menghambat proliferasi sel canine osteosarcoma (COS31) dan variannya yang resisten terhadap cisplatin (COS31 /rCDDP), adenokarsinoma payudara manusia (MCF7), dan adenokarsinoma ovarium manusia (BG-1), tetapi memiliki sedikit efek pada sel-sel ginjal normal. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa

*thymoquinone* menunjukkan efek antiproliferatif pada berbagai sel kanker namun tidak pada sel normal.<sup>[13]</sup>

#### 4.2 Kombinasi *Thymoquinone* dengan Agen Antineoplastik lain

Kegagalan suatu agen antineoplastik lain dapat disebabkan oleh peningkatan regulasi NF- $\kappa$ B oleh sel kanker yang menghasilkan protein-protein antiapoptotik. Hal ini menyebabkan agen-agen yang bekerja melalui jalur proapoptosis menjadi tidak efektif. Namun, TQ dapat meningkatkan sensitivitas sel kanker terhadap agen antineoplastik dengan cara menurunkan regulasi NF- $\kappa$ B.<sup>[15],[11]</sup>

*Thymoquinone* mampu menekan aktivasi NF- $\kappa$ B yang merupakan penyebab terjadinya resistensi tumor terhadap CDDP (Gambar 8). Kombinasi TQ dan CDDP diperkirakan menghalangi banyak jalur yang mengaktifkan NF- $\kappa$ B, membuat TQ menjadi senyawa yang menarik untuk dikembangkan dalam kombinasi dengan CDDP. Penurunan regulasi NF- $\kappa$ B oleh TQ pada akhirnya akan menurunkan kadar Bcl-2 yang berperan sebagai antiapoptotik.<sup>[29,30,33,34]</sup> Pada penelitian lain, TQ terbukti meningkatkan aktivitas antitumor Gemcitabine dan Oxaliplatin pada kanker pankreas dengan menurunkan regulasi NF- $\kappa$ B.<sup>[15,35]</sup>

Selain NF- $\kappa$ B, telah dilaporkan bahwa TQ juga dapat menghambat *Polo-like kinases* (PLKs) yang mengontrol langkah-langkah penting dalam melewati fase M dari siklus sel.<sup>[36,37]</sup> PLK1 diekspresikan secara berlebihan di NSCLC.<sup>[38]</sup> Oleh karena itu terapi menggunakan TQ pada NSCLC, tidak hanya ditargetkan pada fase G1-S tetapi juga pada fase M.<sup>[15]</sup> *Thymoquinone* juga dapat memblokir sinyal PI3K/Akt yang digunakan oleh sel-sel kanker untuk menunjang pertumbuhannya melalui peningkatan



sintesis protein. Semua mekanisme tersebut, merupakan faktor yang berperan dalam sinergisme kombinasi TQ dengan agen antineoplastik lainnya.<sup>[16]</sup>

#### 4.3 Efek Protektif *Thymoquinone* Terhadap Toksisitas Diinduksi Agen Antineoplastik

Banyak agen antineoplastik (kemoterapi) menginduksi cedera sel melalui efek sitotoksik secara langsung, seperti berikatan dengan gugus -SH dari berbagai protein membran sel menyebabkan inhibisi transpor yang tergantung ATP dan peningkatan permeabilitas membran.<sup>[18]</sup>

Salah satu agen antineoplastik, yaitu cisplatin, telah dilaporkan menyebabkan toksisitas pada beberapa jaringan, termasuk hepar dan ginjal. Toksisitas tersebut diperantai oleh stress oksidatif dan gangguan metabolisme energi. Penelitian yang dilakukan oleh Yasir *et al* menunjukkan bahwa pemberian cisplatin dapat meningkatkan produksi ROS dan menurunkan sistem pertahanan antioksidan. Hal tersebut ditunjukkan dengan peningkatan MDA, TOS dan penurunan aktivitas SOD, CAT, GPx, GSH.<sup>[17,39]</sup>

Penurunan aktivitas enzim antioksidan disebabkan oleh inhibisi gugus fungsional -SH oleh cisplatin, sedangkan penurunan kadar GSH dapat disebabkan oleh pembentukan ikatan silang dengan cisplatin maupun oksidasi oleh radikal bebas. Ketidakseimbangan antara prooksidan dan antioksidan akan menyebabkan terjadinya stress oksidatif.<sup>[17,39]</sup>

Disfungsi mitokondria juga telah diamati pada hepatotoksisitas yang disebabkan cisplatin. Waseem *et al* dalam penelitiannya memaparkan bahwa cisplatin secara signifikan menurunkan kadar antioksidan nonenzimatik dan enzimatis serta meningkatkan oksidasi lipid dan protein pada mitokondria hepar. Cisplatin juga

menyebabkan perubahan signifikan pada aktivitas enzim rantai pernapasan (kompleks I-III dan V) serta penurunan laju respirasi pada tahap 3 dan 4 di mitokondria hepar. Perubahan pada aktivitas enzim mitokondria kompleks dapat menjadi faktor kunci dalam produksi ROS yang mengarah pada stress oksidatif.<sup>[40]</sup>

Disfungsi mitokondria juga menyebabkan gangguan pada jalur metabolisme energi seperti HMP *shunt*, siklus Krebs dan glikolisis yang berdampak pada penurunan ATP. HMP *shunt* yang terganggu berdampak pada penurunan NADPH yang diperlukan untuk daur ulang GSH. Stress oksidatif dan penurunan ATP akan menyebabkan berbagai abnormalitas sel.<sup>[41]</sup>

Peran TQ dalam mencegah toksisitas yang disebabkan agen neoplastik adalah melalui efek antioksidannya. *Thymoquinone* bekerja dengan cara memperkuat sistem pertahanan antioksidan baik enzimatis maupun nonenzimatik, inhibisi disfungsi mitokondria (perbaikan metabolisme energi) dan eliminasi radikal bebas.<sup>[17,42-44]</sup>

## 5. SIMPULAN

*Thymoquinone* memiliki efek antineoplastik berupa antiproliferatif dan proapoptosis serta efek antioksidan. Efek antiproliferatif TQ muncul dari supresi aktivitas faktor-faktor onkogen seperti E2F-1 dan polo-like kinase 1, Cyclin D1, Cyclin B1 dan reseptor androgen. Selain itu, TQ juga meningkatkan kadar inhibitor kinase tergantung Cyclin (p16, p21, p27) dan regulasi pRB, yang dapat menyebabkan terhentinya proses mitosis. Efek proapoptotik TQ dikaitkan dengan kemampuannya dalam mengaktifkan caspase-3, caspase-8, dan caspase-9, peningkatan ekspresi gen proapoptotik (BAX/BAK) pada jalur p53-dependent dan depolimerisasi mikrotubulus pada jalur p53-independent serta menurunkan protein antiapoptotik seperti Bcl-2. TQ



memberikan efek antioksidan melalui peningkatan kadar antioksidan enzimatis, yaitu SOD, CAT, dan GSH-Px serta nonenzimatis, yaitu GSH.

Senyawa TQ, jika dikombinasikan dengan agen neoplastik, dapat meningkatkan efek terapi pada penyakit kanker. Hal ini dikarenakan TQ memiliki variasi jalur antineoplastik, antara lain menurunkan regulasi NF-kB dan memblokir sinyal PI3K/Akt yang digunakan oleh sel kanker untuk menunjang pertumbuhannya melalui peningkatan sintesis protein.

Peran TQ dalam mencegah toksisitas yang disebabkan agen neoplastik adalah melalui efek antioksidannya. TQ bekerja dengan cara memperkuat sistem pertahanan antioksidan baik enzimatis maupun nonenzimatis, inhibisi disfungsi mitokondria (perbaikan metabolisme energi) dan eliminasi radikal bebas.

## 6. SARAN

Diperlukan adanya penelitian klinis lebih lanjut mengenai pemanfaatan thymoquinone yang terdapat di dalam minyak jintan hitam sebagai terapi kombinasi dengan agen antineoplastik pada manusia.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Yarisman, L. Hubungan Penderita Diabetes Melitus Tipe-2 dengan Terjadinya Gangguan Pendengaran Di Rsup. H. Adam Malik Medan. Tesis. Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. 2014
2. Dawley rat. The international journal of lower extremity wounds. 2007;6(2):76-81.
3. Ambiyani,W. Pemberian Salep Ekstrak Daun Mengkudu (*Morinda citrifolia* L) Meningkatkan Proses Regenerasi Jaringan Luka Pada Tikus Putih Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) Jantan. Thesis. Denpasar: Universitas Udayana. 2013
4. Frye, Northrop. *Anatomy of Criticism: Four Essays*. Princeton: Princeton UP, 1957.
5. Malory, Thomas. *King Arthur and his Knights*. Editor. Eugene Vinaver. London: Oxford UP, 1956.
6. Austen, Jane. *Pride and Prejudice*. Editor Henry Churchyard. 1996. 10 September 1998 <<http://www.pemberley.com/janeinfo/prideprej.html>>.
7. 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>>.
8. Stewart BW, Wild C, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, editors. *World cancer report 2014*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014.
9. Finkel R, Whalen K, Finkel R, Panavelli TA. *Pharmacology*. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.
10. Baer-Dubowska W. Cancer chemopreventive agents-drugs for the 21st century? *Acta Pol Pharm* 2006;63(5):369–73.
11. S. Rajput, B.N. Kumar, K.K. Dey, I. Pal, A. Parekh, M. Mandal, Molecular tar-geting of Akt by thymoquinone promotes G(1) arrest through translationinhibition of cyclin D1 and induces apoptosis in breast cancer cells, *Life Sci*.93 (2013) 783–790.
12. A.M. Shoieb, M. Elgayyar, P.S. Dudrick, J.L. Bell, P.K. Tithof, In vitro inhibitionof growth and induction of apoptosis in cancer cell lines by thymoquinone, *Int. J. Oncol*. 22 (2003) 107–113.
13. H. Gali-Muhtasib, M. Diab-Assaf, C. Boltze, J. Al-Hmaira, R. Hartig, A. Roess-ner, R. Schneider-Stock, Thymoquinone



- extracted from black seed triggers apoptotic cell death in human colorectal cancer cells via a p53-dependent mechanism, *Int. J. Oncol.* 25 (2004) 857–866.
14. A.E. Ashour, A.R. Abd-Allah, H.M. Korashy, S.M. Attia, A.Z. Alzahrani, Q. Saquib, S.A. Bakheet, H.E. Abdel-Hamied, S. Jamal, A.K. Rishi, Thymoquinone suppression of the human hepatocellular carcinoma cell growth involves inhibition of IL-8 expression, elevated levels of TRAIL receptors, oxidative stress and apoptosis, *Mol. Cell. Biochem.* (2014).
  15. M. Roepke, A. Diestel, K. Bajbouj, D. Walluscheck, P. Schonfeld, A. Roessner, R. Schneider-Stock, H. Galimuntasib, Lack of p53 augments thymoquinone-induced apoptosis and caspase activation in human osteosarcoma cells, *Cancer Biol. Ther.* 6 (2007) 160–169.
  16. W.K. Ng, L.S. Yazan, M. Ismail, Thymoquinone from *Nigella sativa* was more potent than cisplatin in eliminating of SiHa cells via apoptosis with down-regulation of Bcl-2 protein, *Toxicol. In Vitro* 25 (2011) 1392–1398.
  17. A. Paramasivam, S. Sambantham, J. Shabnam, S. Raghunandhakumar, B. Anandan, R. Rajiv, J. Vijayashree Priyadharsini, G. Jayaraman, Anti-cancer effects of thymoquinone in mouse neuroblastoma (Neuro-2a) cells through caspase-3 activation with down-regulation of XIAP, *Toxicol. Lett.* 213 (2012) 151–159.
  18. Banerjee S, Kaseb AO, Wang Z, Kong D, Mohammad M, Padhye S, et al. Antitumor Activity of Gemcitabine and Oxaliplatin Is Augmented by Thymoquinone in Pancreatic Cancer. *Cancer Res* 2009;69(13):5575–83.
  19. Al-Bukhari MI. In: Al-Bukhari S, editor. *The Collection of Authentic Sayings of Prophet Mohammad (Peace be Upon Him)*, Division 71 on Medicine. 2nd ed. Ankara, Turkey: Hilal Yayinlari; 1976.
  20. Kaseb AO, Chinnakannu K, Chen D, Sivanandam A, Tejwani S, Menon M, et al. Androgen Receptor and E2F-1 Targeted Thymoquinone Therapy for Hormone-Refractory Prostate Cancer. *Cancer Res* 2007;67(16):7782–8.
  21. Woo CC, Kumar AP, Sethi G, Tan KHB. Thymoquinone: Potential cure for inflammatory disorders and cancer. *Biochem Pharmacol* 2012;83(4):443–51.
  22. Jafri SH, Glass J, Shi R, Zhang S, Prince M, Kleiner-Hancock H. Thymoquinone and cisplatin as a therapeutic combination in lung cancer: In vitro and in vivo. *J Exp Clin Cancer Res CR* 2010;29:87.
  23. 16. Dirican A, Atmaca H, Bozkurt E, Erten C, Karaca B, Uslu R. Novel combination of docetaxel and thymoquinone induces synergistic cytotoxicity and apoptosis in DU-145 human prostate cancer cells by modulating PI3K–AKT pathway. *Clin Transl Oncol* 2015;17(2):145–51.
  24. Zeba Farooquia, Mohammad Afsara, Sana Rizwan, Aijaz Ahmed Khan, Farah Khan. Oral administration of *Nigella sativa* oil ameliorates the effect of cisplatin on membrane enzymes, carbohydrate metabolism and oxidative damage in rat liver. *Elsevier Ireland Ltd* 2016;3:328–335.
  25. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Robbins SL, editors. *Robbins basic pathology*. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2013.
  26. Song YJ, Stinski MF. Effect of the human cytomegalovirus IE86 protein on expression of E2F-responsive genes: a DNA



- microarray analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:2836–41.
27. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Robbins SL, editors. *Robbins basic pathology*. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2013.
  28. Pardee AB, Li CJ, Reddy GP. Regulation in S phase by E2F. *Cell Cycle* 2004;3:1091–4.
  29. Reddy GPV, Cifuentes E, Bai U, Menon M, Barrack ER. Onset of DNA synthesis and S phase. In: Stein GS, Pardee AB, editors. *Cell cycle and growth control: biological regulation and cancer*. 2nd ed. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons, Inc.; 2004. p. 149–200.
  30. DeGregori J, Kowalik T, Nevins JR. Cellular targets for activation by the E2F1 transcription factor include DNA synthesis- and G1/S-regulatory genes. *Mol Cell Biol* 1995; 15:4215–24.
  31. La Thangue NB. DRTF1/E2F: an expanding family of heterodimeric transcription factors implicated in cellcycle control. *Trends Biochem Sci* 1994;19:108–14.
  32. Wang A, Li CJ, Reddy GP, Pardee AB. Cancer chemotherapy by deoxynucleotide depletion and E2F-1 elevation. *Cancer Res* 2005;65:7809–14.
  33. Cifuentes E, Croxen R, Menon M, Barrack ER, Reddy GP. Synchronized prostate cancer cells for studying androgen regulated events in cell cycle progression from G1 into S phase. *J Cell Physiol* 2003;195:337–45.
  34. Reddy GP, Barrack ER, Dou QP, et al. Regulatory processes affecting androgen receptor expression, stability, and function: potential targets to treat hormone-refractory prostate cancer. *J Cell Biochem* 2006;98:1408–23.
  35. Davis JN, Wojno KJ, Daignault S, et al. Elevated E2F1 inhibits transcription of the androgen receptor in metastatic hormone-resistant prostate cancer. *Cancer Res* 2006;66:11897–906.
  36. Gali-Muhtasib H, Diab-Assaf M, Boltze C, Al-Hmaira J, et al. Thymoquinone extracted from black seed triggers apoptotic cell death in human colorectal cancer cells via a p53-dependent mechanism. *Int. J. Oncol.* 2004a; 25: 857-866.
- Gali-Muhtasib HU, Abou Kheir WG, Kheir LA, Darwiche N, et al. Molecular pathway for thymoquinone-induced cell-cycle arrest and apoptosis in neoplastic keratinocytes. *Anticancer Drugs*. 2004b; 15: 389-399.
37. Shoieb AM, Elgayyar M, Dudrick PS, Bell JL, et al. In vitro inhibition of growth and induction of apoptosis in cancer cell lines by thymoquinone. *Int. J. Oncol.* 2003; 22: 107-113.
  38. El-Mahdy MA, Zhu Q, Wang QE, Wani G, et al. Thymoquinone induces apoptosis through activation of caspase-8 and mitochondrial events in p53-null myeloblastic leukemia HL-60 cells. *Int. J. Cancer*. 2005; 117: 409-417.
  39. Padhye S, Banerjee S, Ahmad A, Mohammad R, et al. From here to eternity - the secret of Pharaohs: Therapeutic potential of black cumin seeds and beyond. *Cancer Ther.* 2008; 6: 495-510.
  40. Kaseb A, Chinnakannu K, Chen D, Sivanandam A, et al. Androgen receptor and E2F-1 targeted thymoquinone therapy for hormonerefractory prostate cancer. *Cancer Res.* 2007; 67: 7782-7788.
  41. Banerjee S, Kaseb A, Wang Z, Kong D, Mohammad M, Padhye S, et al: Anti tumor activity of Gemcitabine and Oxaliplatin is augmented by Thymoquinone in



- Pancreatic Cancer. *Cancer Res* 2009, 69(13):5575-5583.
42. Reindl W, Yuan J, Kramer A, Srebhardt K, Berg T: Inhibition of Polo-like kinase 1 by blocking Polo-Box Domain-dependant Protein-protein interactions. *Chemistry & Biology* 2008, 15:459-466.
  43. Srebhardt K, Ullrich A: Targeting polo-like kinase 1 for cancer Therapy. *Nature reviews cancer* 2006, 6:321-330.
  44. Wolf G, Elez R, Doermer A, Holtrich U, Ackermann H, Stutte H, et al: Prognostic significant of polo-like kinase (PLK) expression in Non-small cell lung cancer. *Oncogene* 1997, 14:543-549.
  45. Cagin YF, Erdogan MA, Sahin N, Parlakpınar H, Atayan Y, Polat A, et al. Protective Effects of Apocynin on Cisplatin-induced Hepatotoxicity in Rats. *Arch Med Res* 2015;46(7):517–26.
  46. Waseem M, Bhardwaj M, Tabassum H, Raisuddin S, Parvez S. Cisplatin hepatotoxicity mediated by mitochondrial stress. *Drug Chem Toxicol* 2015;38(4):452–9.
  47. Waseem M, Pandey P, Tomar B, et al. Ameliorative action of curcumin in cisplatin-mediated hepatotoxicity: an in vivo study in Wistar rats. *Arch Med Res* 2014;45:462e468.
  48. M.L. Salem, Immunomodulatory and therapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed, *Int. Immunopharmacol.* 5 (2005) 1749–1770.
  49. Z.S. Ibrahim, M. Ishizuka, M. Solman, K. El Bohi, W. Sobhy, K. Muzandu, A.M.Elkattawy, K.Q. Sakamoto, S. Fujita, Protection by *Nigella sativa* against carbontetrachloride-induced downregulation of hepatic cytochrome P450 isozymes in rats, *Jpn. J. Vet. Res.* 56 (2008) 119–128.
  50. H. Kaatabi, A.O. Bamosa, A. Badar, A. Al-Elq, B. Abou-  
Hozaifa, F. Lebda, A.Al-Khadra, S. Al-Almaie, *Nigella sativa* improves glycemic control and ameliorates oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus: placebocontrolled participant blinded clinical trials, *PLoS One* 10 (2015) 0113486.



**METODE SCREENING RINGKAS UNTUK  
DETEKSI SINDROM *BURNOUT* DI  
KALANGAN MAHASISWA  
KEDOKTERAN SEBAGAI UPAYA  
MENJAGA KESEHATAN MENTAL  
SELAMA PENDIDIKAN**

**Arlawan Arsadi Ali<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Mahasiswa Profesi Dokter Fakultas Kedokteran Universitas  
Hasanuddin Makassar

Pelaksana pendidikan kedokteran bertanggung jawab untuk memastikan bahwa calon dokter di masa depan siap untuk memberikan perawatan pasien berkualitas, menjunjung tinggi cita-cita profesi dan menjadi pemimpin dalam sistem pelayanan kesehatan. Idealnya, para peserta pendidikan kedokteran juga harus memiliki kesehatan mental yang baik, optimis tentang masa depan, dan puas dengan pilihan karir mereka. Pelaksana pendidikan diwajibkan merancang dan mengimplementasikan kurikulum untuk memastikan tujuan ini tercapai.<sup>[1]</sup> Namun demikian, tidak dapat dihindari bahwa beberapa komponen dalam proses pendidikan kedokteran memiliki dampak yang kurang baik bagi kesehatan mental peserta didik. Sebagian besar dari mahasiswa kedokteran mengalami stress dan burnout terkait lingkungan pendidikan.<sup>[2]</sup>

Burnout dapat menghambat perilaku profesionalisme mahasiswa kedokteran, merugikan pasien dalam pelayanan kesehatan, dan berakibat buruk bagi pribadi mahasiswa itu sendiri. Mengingat tingginya prevalensi burnout dan dampak serius yang diakibatkannya, diperlukan tindakan preventif untuk mendeteksi burnout di kalangan mahasiswa kedokteran agar segera mendapatkan perawatan yang diperlukan.<sup>[2]</sup>

Burnout adalah istilah psikologi yang digunakan untuk menggambarkan perasaan kegagalan dan kelesuan akibat tuntutan yang terlalu membebani tenaga dan kemampuan seseorang. Burnout dapat terjadi pada individu yang tidak mampu mengatasi tekanan pekerjaan yang luas yang menuntut energi, waktu, dan sumber daya.<sup>[3]</sup>

Maslach Burnout Inventory adalah pemeriksaan baku emas dalam mengukur kadar burnout seorang individu, dimana Maslach mengemukakan tiga dimensi burnout, yaitu:<sup>[4]</sup>

- a. Kelelahan Emosional (emotional exhaustion), yaitu timbulnya perasaan lelah dan kehabisan energi ketika seseorang merasa pekerjaannya terlalu berlebihan dan terlalu berat baik secara emosional dan fisik.
- b. Depersonalisasi (Cynicism), yaitu adanya sikap sinis terhadap orang-orang yang berada dalam lingkup pekerjaan, menjaga jarak dari lingkungan kerja, dan cenderung menarik diri serta mengurangi keterlibatan diri dalam bekerja. Perilaku ini merupakan upaya untuk melindungi diri dari perasaan kecewa, karena penderitanya menganggap bahwa dengan berperilaku seperti itu maka mereka akan aman dan terhindar dari ketidakpastian dalam bekerja.

- c. Low Personal Accomplishment, yaitu timbulnya penilaian rendah terhadap kompetensi dan pencapaian keberhasilan diri serta belum melakukan hal bermanfaat dalam hidup. Pekerjaan baru yang ada akan dianggap sebagai beban yang berlebihan sehingga menimbulkan keraguan terhadap kemampuan diri untuk mengerjakannya.

### **Burnout di Kalangan Mahasiswa Kedokteran**

Pendidikan kedokteran bertujuan untuk menghasilkan dokter yang profesional melalui proses yang terstandarisasi sesuai kebutuhan pelayanan kesehatan masyarakat.<sup>[1]</sup> Fakultas kedokteran meletakkan dasar pengetahuan dan keterampilan yang penting untuk dimiliki seorang dokter. Hal tersebut juga semestinya disertai penanaman karakter dokter yang mencakup integritas, empati, profesionalisme, dan komitmen untuk pelayanan dan pembelajaran seumur hidup. Kualitas karakter ini hanya akan berkembang ketika peserta pendidikan kedokteran memiliki kesehatan mental yang baik.<sup>[2]</sup>

Faktanya banyak peserta pendidikan dokter menghadapi masalah dalam menjaga kesehatan mental mereka selama masa pendidikan. Beberapa penelitian secara konsisten menemukan tingginya proporsi mahasiswa kedokteran yang mengalami burnout dan stress terkait pendidikan. Di Amerika Serikat ada sekitar 45-56% peserta pendidikan kedokteran yang memiliki gejala sugestif burnout.<sup>[2]</sup>

Di Indonesia, sebuah penelitian terhadap mahasiswa kedokteran fase klinik di RS dr. Soebandi Jember menemukan bahwa burnout berpengaruh signifikan terhadap tingkat kinerja dan kecerdasan emosional mahasiswa.<sup>[5]</sup> Studi lain terhadap 193 orang mahasiswa kedokteran di Universitas Hasanuddin tahun 2016 menunjukkan

bahwa sebanyak 39% mahasiswa mengalami burnout ringan, 4% mengalami burnout sedang, dan 1% mengalami burnout berat.<sup>[6]</sup>

### **Faktor yang Memengaruhi Tingkat Burnout Mahasiswa Kedokteran**

Kejadian burnout di kalangan mahasiswa kedokteran dapat dipengaruhi oleh lingkungan belajar di pusat pendidikan atau faktor personal mahasiswa itu sendiri. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk menganalisis pengaruh dua hal tersebut terhadap tingkat burnout mahasiswa kedokteran.

Pada umumnya mahasiswa kedokteran memulai pendidikan dengan profil kesehatan mental yang sama atau bahkan lebih baik dari mahasiswa di bidang lainnya. Hal ini dibuktikan oleh studi pada tahun 2012 terhadap mahasiswa kedokteran di AS yang menemukan bahwa mahasiswa kedokteran memiliki prevalensi burnout yang lebih rendah (27,3%) dibandingkan dengan mahasiswa bidang lain (37,3%) dalam rentang usia yang sama. Namun demikian, setelah pendidikan kedokteran dimulai, kesehatan mental mahasiswa kedokteran menunjukkan grafik yang menurun dan menjadi lebih buruk dari mahasiswa lain di bidang nonmedis.<sup>[2,7]</sup>

Pada tahun 2009, sebuah penelitian dilakukan untuk menganalisis hubungan kondisi lingkungan belajar terhadap tingkat burnout mahasiswa kedokteran. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tingkat burnout mahasiswa pada tahun pertama dan kedua sangat terkait dengan tingkat persepsi dukungan dari staf pengajar. Di lain pihak, tingkat burnout mahasiswa kedokteran pada tahun ketiga dan keempat terkait erat dengan sistem clerkship dan paparan terhadap sikap sinis residen. Mahasiswa yang bertugas di bangsal dan diwajibkan menginap di rumah sakit memiliki kecenderungan lebih besar untuk mengalami burnout. Hal ini mungkin dipengaruhi oleh lamanya waktu yang

dihabiskan di rumah sakit dan tingkat kesulitan kasus pasien yang ditemui selama bertugas.<sup>[8]</sup>

### **Dampak Buruk Burnout bagi Mahasiswa Kedokteran**

Burnout memiliki konsekuensi personal dan profesional yang serius. Burnout berdampak negatif tidak hanya pada diri mahasiswa kedokteran itu sendiri, tetapi juga pada pelayanan terhadap pasien di rumah sakit pendidikan.

Dyrbye dkk mengungkapkan bahwa mahasiswa dengan tingkat burnout tinggi lebih berpeluang untuk terlibat dalam perilaku tidak profesional, dan berpotensi untuk merusak kompetensi diri (misalnya curang saat ujian dan plagiarisme) serta mengganggu proses pelayanan dan perawatan pasien (misalnya menunda melaporkan uji laboratorium, atau melaporkan hasil pemeriksaan fisik sebagai normal padahal sebenarnya pemeriksaan tersebut tidak dilakukan).<sup>[2]</sup>

Apabila burnout berlanjut hingga pendidikan residensi, maka pengaruhnya terhadap profesionalisme semakin membesar. Beberapa penelitian melaporkan bahwa pasien yang dirawat oleh residen yang mengalami burnout lebih berisiko menerima perawatan kurang optimal dan mengalami medical error. Residen yang mengalami burnout dilaporkan mengalami kesulitan berkonsentrasi saat bekerja. Sebuah studi terhadap residen interna di Amerika Serikat, yang menemukan bahwa residen yang mengalami burnout memiliki nilai lebih rendah pada ujian nasional yang menguji pengetahuan medis.<sup>[2]</sup>

Selain konsekuensi profesionalnya, burnout juga dapat memiliki dampak personal yang signifikan. Beberapa penelitian telah mengaitkan hubungan burnout dengan keinginan bunuh diri mahasiswa kedokteran. Sebuah penelitian cross-sectional dari tujuh fakultas kedokteran di Amerika Serikat tahun 2008 menunjukkan

bahwa mahasiswa yang mengalami burnout dua sampai tiga kali lebih berpeluang untuk memiliki riwayat keinginan bunuh diri selama proses pendidikan.<sup>[9]</sup> Studi berikutnya oleh tim peneliti yang sama tahun 2011 menemukan bahwa burnout terkait dengan keinginan bunuh diri dan keinginan serius untuk drop out dari pendidikan kedokteran.<sup>[10]</sup>

### **Hambatan yang Ditemui**

Mencari pengobatan terhadap burnout cenderung dihindari oleh mahasiswa kedokteran karena adanya stigma negatif tentang masalah kesehatan mental. Selain itu, kekhawatiran bahwa laporan gangguan kesehatan mental akan mempengaruhi peluang memiliki izin praktek dan penerimaan residensi juga menyebabkan mahasiswa kedokteran enggan untuk mencari pengobatan burnout. Hambatan tersebut menuntut perlunya suatu metode screening cepat dengan hasil yang valid terkait burnout di kalangan mahasiswa.<sup>[11]</sup>

### **Metode Skreening Singkat**

Proses identifikasi yang cepat untuk mendeteksi gangguan kesehatan mental akan memungkinkan institusi pendidikan kedokteran untuk mengidentifikasi masalah yang dihadapi oleh mahasiswanya, memberikan bantuan yang dibutuhkan, dan membantu mencegah konsekuensi serius yang dapat ditimbulkan oleh gangguan tersebut. Kemampuan mengidentifikasi masalah kesehatan mental mahasiswa secara akurat juga akan memudahkan institusi pendidikan untuk memantau lingkungan belajar di institusinya dan mengevaluasi efektivitas program-program yang bertujuan memelihara kesehatan mental mahasiswa kedokteran.<sup>[12]</sup>

Beberapa metode screening singkat yang dapat dilakukan secara mandiri telah dikembangkan untuk mengukur tingkat stressor, kondisi



burnout, dan kesehatan mental mahasiswa kedokteran.<sup>[13,14]</sup>

### Medical Student Stressor Questionnaire (MSSQ)

MSSQ dikembangkan untuk mengidentifikasi stresor pada mahasiswa kedokteran serta mengukur intensitas stres yang disebabkan oleh stresor tersebut. Enam domain stresor yang diukur dengan MSSQ dikembangkan berdasarkan berbagai penelitian. Semua item dalam MSSQ dikembangkan berdasarkan kesesuaian dan kompatibilitas dengan budaya dan nilai-nilai lokal. MSSQ terdiri dari 40 item yang mewakili enam domain stresor yaitu:<sup>14</sup>

**Tabel 1.** Domain MSSQ<sup>[14]</sup>

No.	Domain	Jumlah Pertanyaan
1.	<i>Academic related stressors (ARS)</i>	13
2.	<i>Intrapersonal and interpersonal related stressors (IRS)</i>	7
3.	<i>Teaching and learning-related stressors (TLRS)</i>	7
4.	<i>Social related stressors (SRS)</i>	6
5.	<i>Drive and desire related stressors (DRS)</i>	3
6.	<i>Group activities related stressors (GARS)</i>	4

Dalam MSSQ mahasiswa diberikan 40 item yang mewakili 6 domain secara acak. Mahasiswa kemudian mendeskripsikan stresor terhadap setiap item dengan skala 0-4, dimana skala 0 berarti item tidak menyebabkan stress sama sekali dan skala 4 berarti item menyebabkan stress berat. Hasil pengukuran dituliskan ke lembar jawaban yang

disediakan dan dapat dihitung rata-rata stress yang disebabkan oleh keenam domain yang diwakili oleh tiap pertanyaan.<sup>[14]</sup> Interpretasi terhadap hasil MSSQ dibagi menjadi sebagai berikut:

**Tabel 2.** Interpretasi Hasil MSSQ<sup>[14]</sup>

Nilai	Interpretasi
0,00-1,00	Penyebab stres ringan
1,01-2,00	Penyebab stres sedang
2,01-3,00	Penyebab stres berat
3,01-4,00	Penyebab stress sangat berat

**Tabel 3.** Daftar item MSSQ<sup>[15]</sup>

No	Item	Grup Stresor	
1.	Tes dan ujian	ARS	
2.	Tertinggal dalam membaca materi pelajaran		
3.	Banyaknya materi pelajaran yang harus dipelajari		
4.	Kesulitan memahami materi pelajaran		
5.	Memperoleh nilai buruk		
6.	Sistem kuota dalam ujian		
7.	Keterbatasan waktu untuk mengulas kembali materi yang telah dipelajari		
8.	Keinginan untuk berbuat yang terbaik (Motivasi diri)		
9.	Materi pelajaran – Penuh persaingan		
10.	Ketidak mampuan menjawab pertanyaan dosen		
11.	Beban tugas yang berat		
16.	Proses penilaian yang tidak tepat		
17.	Praktek keterampilan kedokteran yang tidak cukup		
25.	Konflik dengan mahasiswa lain		IRS



26.	Kurangnya motivasi untuk belajar		34.	Tanggung jawab terhadap keluarga	GARS
27.	Kekerasan verbal maupun fisik oleh mahasiswa lain		12.	Partisipasi dalam diskusi	
28.	Kekerasan verbal maupun fisik oleh dosen		13.	Partisipasi dalam presentasi	
29.	Kekerasan verbal maupun fisik oleh staf fakultas		14.	Keinginan untuk berbuat yang terbaik (disebabkan oleh orang lain)	
30.	Konflik dengan staf fakultas		15.	Merasa tidak kompeten	
31.	Konflik dengan dosen				
19.	Dosen – kurangnya kemampuan mengajar	TLRS			
20.	Materi pembelajaran yang kurang				
22.	Pemberian tugas yang tidak tepat				
34.	Kurangnya bimbingan dari dosen				
35.	Kurangnya <i>feedback</i> dari dosen				
36.	Ketidakpastian tentang apa yang diharapkan				
37.	Kurangnya pengakuan terhadap pekerjaan yang telah dilakukan				
18.	Kurangnya waktu untuk keluarga dan teman	SRS			
21.	Tidak mampu menjawab pertanyaan dari pasien				
23.	Membicarakan masalah personal dengan pasien				
24.	Menyaksikan penderitaan atau kematian pasien				
38.	Bekerja dengan computer				
39.	Seringnya interupsi pekerjaan oleh orang lain				
32.	Ketidakinginan untuk menempuh pendidikan kedokteran	DRS			
33.	Harapan orangtua agar menempuh pendidikan kedokteran				

Sebuah penelitian oleh penggagas MSSQ dilakukan untuk menguji validitas tes tersebut pada 375 mahasiswa kedokteran di Malaysia dari empat fakultas kedokteran yang berbeda. Data penelitian tersebut menunjukkan bahwa MMSQ memiliki nilai psikometrik yang baik. MSSQ merupakan alat screening yang valid dan handal dalam mengidentifikasi stresor di kalangan mahasiswa kedokteran.<sup>[16]</sup>

#### Medical Student Well-Being Index (MSWBI)

MSWBI adalah metode screening singkat yang dikembangkan oleh Dyrbye dkk, seorang professor di Mayo Clinic College of Medicine, Amerika Serikat pada tahun 2010. MSWBI dikembangkan sebagai alat penilaian ringkas yang dirancang untuk mengidentifikasi mahasiswa kedokteran dengan distress berat dan gangguan kesehatan mental yang memerlukan bantuan segera.<sup>[13]</sup>

MSWBI terdiri atas tujuh pertanyaan singkat yang mewakili 7 domain dari kesehatan mental mahasiswa kedokteran. Ketujuh domain tersebut secara berurutan adalah kelelahan emosional, depersonalisasi, depresi, kelelahan, kualitas hidup dari segi mental, dan kualitas hidup dari segi fisik. Ketujuh pertanyaan tersebut adalah pertanyaan dengan jawaban ya atau tidak.<sup>[13]</sup>

**Tabel 4.** Daftar Pertanyaan MSWBI<sup>[13]</sup>

No	Pertanyaan
1.	Apakah anda merasa jenuh (burnout) terhadap fakultas kedokteran?
2.	Apakah anda merasa khawatir bahwa fakultas kedokteran cenderung keras kepada anda secara emosional?
3.	Selama sebulan terakhir apakah anda sering terganggu oleh perasaan sedih, depresi, atau putus asa?
4.	Dalam sebulan terakhir, apakah anda pernah tertidur saat berhenti di lampu merah atau tertidur saat mengemudi?
5.	Selama sebulan terakhir, apakah anda merasa bahwa semua hal yang harus anda lakukan sangat menumpuk sehingga anda tidak bisa mengatasinya?
6.	Selama sebulan terakhir, anda merasa terganggu oleh masalah emosional (seperti rasa cemas, depresi, atau mudah tersinggung)?
7.	Selama sebulan terakhir, apakah kesehatan fisik anda mengganggu kemampuan anda untuk melakukan pekerjaan sehari-hari di rumah dan/di luar rumah?

Metode screening ini terbukti mampu mencapai tingkat sensitifitas dan spesifisitas yang terjamin di setiap domain pertanyaannya.<sup>[13]</sup>

**Tabel 5.** Sensitifitas dan spesifisitas MSWBI<sup>[13]</sup>

Domain	Sensitifitas	Spesifisitas
<i>Emotional exhaustion</i>	84%	72%
<i>Depersonalization</i>	74%	78%
<i>Depression</i>	86%	100%
<i>Fatigue</i>	11%	99%
<i>Stress</i>	58%	90%
<i>Mental quality of life</i>	90%	63%

<i>Physical quality of life</i>	51%	91%
---------------------------------	-----	-----

Studi lanjutan dilakukan untuk menilai efisiensi MWSBI dalam mengidentifikasi gangguan kesehatan mental mahasiswa kedokteran. Studi tersebut menunjukkan bahwa MWSBI mampu mengidentifikasi mahasiswa yang berisiko mengalami tiga masalah penting terkait kesehatan mental. Masalah yang dimaksud meliputi kualitas hidup dari segi mental yang rendah, keinginan bunuh diri, dan keinginan serius untuk drop out dari fakultas kedokteran.<sup>[12]</sup> MSWBI yang diujikan pada mahasiswa kedokteran di Malaysia juga terbukti memiliki nilai psikometrik yang stabil dan mampu metode screening yang baik terhadap kondisi kesehatan mental mahasiswa kedokteran.<sup>[17]</sup>

Dari berbagai penelitian terbukti bahwa banyak peserta pendidikan dokter menghadapi masalah dalam menjaga kesehatan mental mereka selama pendidikan medis. Burnout memiliki konsekuensi profesional dan personal yang serius bagi mahasiswa kedokteran. Adanya hambatan bagi mahasiswa kedokteran untuk melaporkan kondisi burnout dan gangguan kesehatan mental yang dideritanya dapat berkontribusi terhadap meningkatnya prevalensi burnout.

Beberapa metode screening singkat telah dikembangkan untuk mengukur tingkat stressor, kondisi burnout, dan kesehatan mental mahasiswa kedokteran. Kemampuan metode ini untuk secara cepat dan akurat mengidentifikasi masalah kesehatan mental mahasiswa akan memungkinkan institusi pendidikan untuk memantau lingkungan belajar di institusinya dan mengevaluasi efektivitas program-program yang bertujuan memelihara kesehatan mental mahasiswa kedokteran.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Konsil Kedokteran Indonesia, 2012. Standar Pendidikan

- Profesi Dokter Indonesia. Jakarta: Konsil Kedokteran Indonesia. 2012.
2. Dyrbye L dan T Shanafelt. A narrative review on burnout experienced by medical. *Medical Education* 50 (2016): 132–149.
  3. Schaufeli WB, MP Leiter, dan C Maslach. Burnout: 35 years of research and practice. *Career Development International* 14: 3 (2009): 204-220.
  4. Maslach C, SE Jackson, dan MP Leiter. 1996. *Maslach Burnout Inventory Manual*. 3<sup>rd</sup> edition. Paolo Alto. CA: Consultan Psychologist Pres 1996.
  5. Imaniar RR, dan RA Sularso. Pengaruh Burnout Terhadap Kecerdasan Emosional, Self-efficacy Dan Kinerja Dokter Muda Di Rumah Sakit dr. Soebandi Jember. Universitas Jember (2016). 25 Januari 2017 <<http://repository.unej.ac.id/handle/123456789/79126>>
  6. Kusuma P. Karakteristik Burnout Syndrome Pada Mahasiswa Program Profesi Dokterfakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar Angkatan 2011. Skripsi (2016). Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
  7. Brazeau et al. Distress Among Matriculating Medical Students Relative To The General Population. *Acad Med* 89 (2014): 1520–1525.
  8. Dyrbye et al. The learning environment and medical student burnout: a multicentre study. *Medical Education* 43 (2009): 274–282.
  9. IsHak et al. Burnout in medical students a systematic review. *The Clinical Teacher* 10 (2013): 242–245.
  10. Dyrbye LN, MR Thomas, dan DV Power. Burnout and serious thoughts of dropping out of medical school: a multi-institutional study. *Acad Med* 85 (2010): 94–102.
  11. Hurd et al. Medical Student Stress and Burnout. Committee on Physician Health and Rehabilitation. Texas Medical Association (2013). 25 Januari 2017 <<http://greenvillemed.sc.edu/doc/Medical%20Student%20Stress%20and%20Burnout%20Feb%202013.pdf>>
  12. Dyrbye et al. Efficacy of a Brief Screening Tool to Identify Medical Students in Distress. *Acad Med* 86: 7 (2011): 907-914.
  13. Dyrbye et al. Development and preliminary psychometric properties of a well-being index for medical students. *BMC Medical Education* 10: 8 (2010): 1-9.
  14. Yusoff MSB, dan Rahim AFA. *The Medical Student Stressor Questionnaire (MSSQ) Manual*. Kota Baru Malaysia. KKMED Publications. 2010.
  15. Yusoff MSB. A Confirmatory Factor Analysis Study on the Medical Student Stressor Questionnaire among Malaysian Medical Students. *Education in Medicine Journal* 3: 1 (2011): e44-e53.
  16. Yusoff MSB. A Multicenter Study on Validity of the Medical Student Stressor Questionnaire (MSSQ). *International Medical Journal* 18: 1 (2011): 14 – 18.
  17. Yusoff et al. Psychometric properties of the Medical Student Well-Being Index among medical students in a Malaysian medical school. *Asian Journal of Psychiatry* 6 (2013): 60–65.

## PERKEMBANGAN TERKINI TERKAIT PENGGGUNAAN *PROTON PUMP INHIBITOR* TERHADAP EFEK SAMPING KARDIOVASKULAR

Tiffany Fransisca<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran,  
Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya

*Proton pump inhibitor* (PPI) merupakan golongan obat gastrointestinal yang paling sering diresepkan.<sup>1</sup> PPI biasanya digunakan dalam eradikasi infeksi *Helicobacter pylori* dan pencegahan ulkus peptikum serta perdarahan gastrointestinal bagian atas pada pasien yang menggunakan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) maupun agen anti-platelet.<sup>2</sup> Golongan obat PPI yang digunakan dalam klinis antara lain adalah omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, rabeprazole, dan pantoprazole. Perbedaan antara obat tersebut terletak pada gugus piridin atau benzimidazole namun memiliki sifat farmakologis yang hampir sama.<sup>3</sup> PPI menekan sekresi asam lambung dengan cara menghambat aktivitas H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> - ATPase (pompa proton) yang diaktifkan reseptor spesifik seperti histamin, asetilkolin atau gastrin (H<sub>2</sub>, M<sub>3</sub> dan CCK<sub>2</sub>) Di membran basolateral sel parietal secara selektif dan ireversibel.

Efektivitas PPI dibandingkan golongan obat lainnya dalam menekan produksi asam berdampak pada penggunaannya yang semakin luas dan populer.<sup>4</sup> Data tahun 2009, menunjukkan bahwa secara global, diperkirakan terdapat lebih dari 113 juta PPI diresepkan per tahun dan menghabiskan dana sekitar \$ 13 miliar.<sup>5</sup> Akan tetapi, data ini turut diikuti dengan berbagai studi yang menunjukkan bahwa penggunaan obat tersebut sering kali tidak tepat indikasi dan berlebihan. Studi

memperkirakan bahwa terdapat 40 – 81 % penggunaan PPI yang tidak sesuai indikasi.<sup>6</sup> Hal ini tidak hanya menyebabkan beban ekonomi, namun juga menimbulkan kekhawatiran akan potensi efek samping PPI terutama pada penggunaan jangka panjang.<sup>1</sup> PPI diperkenalkan pada tahun 1980-an, dan termasuk dalam obat yang memiliki profil keamanan yang baik. Akan tetapi, berbagai studi terbaru yang mengevaluasi tingkat keamanan PPI menunjukkan bahwa PPI dapat menimbulkan berbagai efek merugikan, seperti gangguan ginjal, demensia, fraktur, infeksi, penyakit kardiovaskular, dan defisiensi vitamin dan mineral (B12, besi, magnesium).<sup>8,9</sup>

**Tabel 1.** Indikasi penggunaan PPI yang disetujui *Food and Drug Administration* (FDA) Amerika Serikat<sup>6</sup>

Indikasi	Penggunaan yang disetujui
Ulkus peptikum	Terapi ulkus duodenum/gaster
Esofagitis erosif	Penyembuhan dan rumatan
<i>Helicobacter pylori</i>	Eradikasi bersama dengan regimen antibiotik yang tepat
Gastro-esofageal refluks	Terapi simptomatis
Kondisi hipersekresi	Sindrom Zollinger – Ellison

asam patologis	
Profilaksis <i>stress ulcer</i>	Pasien kondisi kritis

**Tabel 2.** Indikasi *off-label* PPI<sup>6</sup>

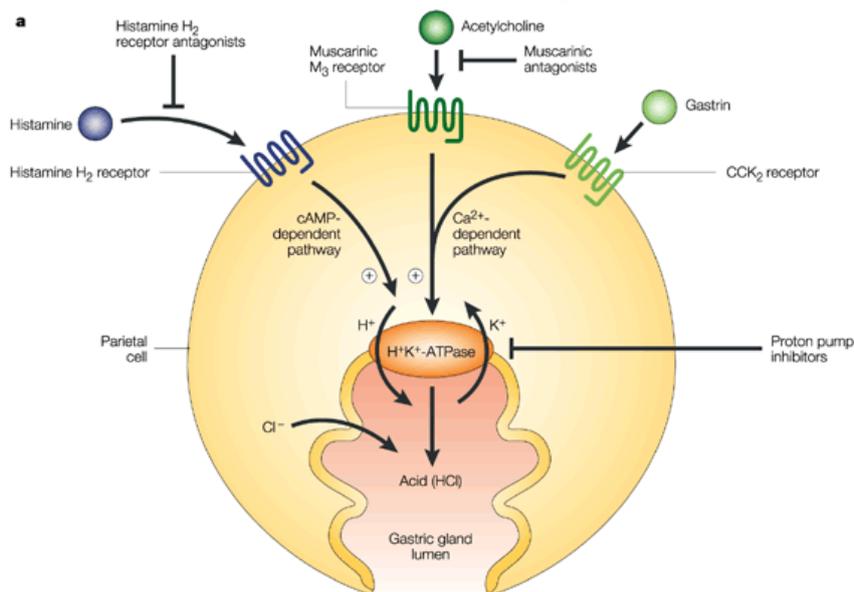
Penurunan risiko ulkus peptikum terkait NSAID, pengguna NSAID ≥ 2 tahun dengan faktor risiko : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Usia &gt; 65 tahun</li> <li>• Riwayat ulkus peptikum atau perdarahan saluran cerna atas</li> <li>• Terapi NSAID dosis tinggi</li> <li>• Penggunaan NSAID bersamaan dengan antikoagulan, antiplatelet, atau glukokortikoid</li> </ul>
Striktur esofagus
Barret esofagus
Penderita fibrosis kistik untuk memperbaiki absorpsi enzim pankreas
Dispepsia yang tidak diketahui penyebabnya (percobaan jangka pendek)

Catatan : NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory*

Peningkatan risiko kejadian penyakit kardiovaskuler merupakan salah satu efek samping yang masih menjadi kontroversi dan menarik perhatian. Berbagai studi dengan

hasil yang bervariasi memberikan ketidakpastian akan efek samping tersebut. PPI meningkatkan risiko kejadian penyakit kardiovaskuler melalui berbagai mekanisme yang meliputi penurunan bioavailabilitas nitrat oksida (NO), ketidakseimbangan elektrolit yang ditandai dengan penurunan absorpsi Ca dan Mg, dan interaksi dengan beberapa agen anti-platelet. Penurunan pembentukan NO didasari pada penghambatan terhadap aktivitas *dimethylarginine dimethylaminohydrolase* (DDAH), ekspresi endothelial *nitric oxide synthase* (eNOS), dan penurunan absorpsi vitamin C dan B12.<sup>2,10</sup>

PPI menghambat aktivitas *dimethylarginine dimethylaminohydrolase* (DDHA) yang merupakan enzim yang berperan dalam metabolisme ADMA. ADMA merupakan inhibitor kompetitif endogen *nitric oxide synthase* (NOS). PPI meningkatkan kadar *asimetris dimethylarginine* (ADMA) plasma dan mengurangi kadar nitrat oksida (NO) dan vasodilatasi endotel pada model *murine* dan jaringan manusia *ex vivo*. Penelitian molekuler yang dilakukan Ghebremariam et.al menunjukkan bahwa semua golongan PPI meningkatkan ADMA intraselular



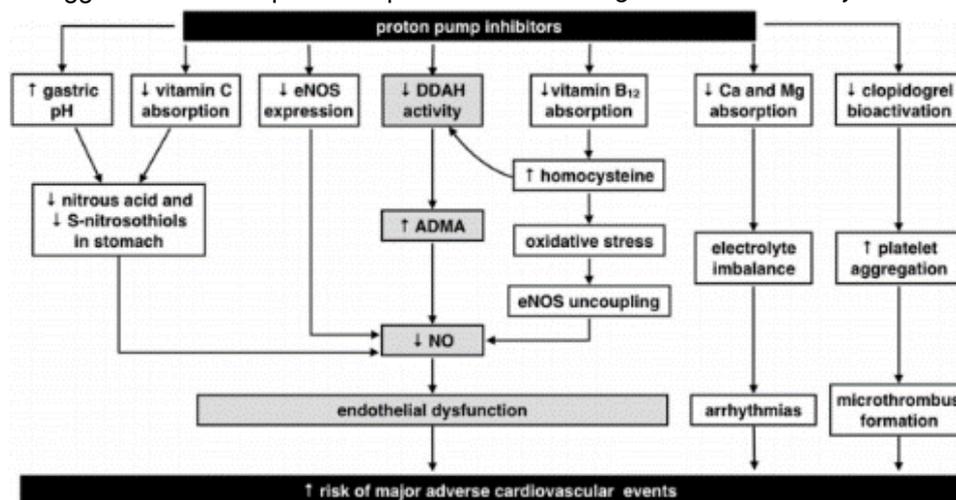
**Gambar 1.** Mekanisme Kerja Proton Pump Inhibitor<sup>7</sup>

pada kultur sel endotel manusia sebesar 20 - 30%. Peningkatan kadar ADMA sekitar 10% dapat menyebabkan disregulasi NOS yang bersifat vasoprotektif endotel.<sup>5</sup> Pada jangka panjang, peningkatan kadar ADMA yang menyebabkan penurunan produksi NO dapat menyebabkan risiko penyakit kardiovaskular dan meningkatkan angka kejadian sindrom koroner akut, termasuk pada populasi umum.<sup>10</sup>

Penggunaan PPI sebagai profilaksis perdarahan saluran cerna pada terapi antiplatelet (aspirin/ clopidogrel) merupakan rekomendasi *American College of Cardiology/Gastroenterology* dan *American Heart Association* untuk mencegah komplikasi tersebut, terutama pada kelompok berisiko. Akan tetapi, pada tahun 2010 *Food and Drug Administration* (FDA) Amerika Serikat memberikan peringatan untuk tidak menggunakan omeprazole bersamaan dengan clopidogrel yang biasa digunakan pada pasien dengan riwayat penyakit arteri koroner, serebrovaskular, dan penyakit vaskular perifer.<sup>11</sup> Hal ini disebabkan karena omeprazole dapat mengganggu aktivitas enzim CYP2C19 yang penting untuk mengubah clopidogrel ke dalam bentuk aktifnya sehingga berdampak pada

penurunan efektivitas clopidogrel dan meningkatnya risiko kejadian tromboemboli. Peringatan ini tidak berlaku bagi semua golongan PPI. Pantoprazole merupakan alternatif PPI lain yang dapat dipertimbangkan sehingga tidak memberikan pengaruh yang signifikan.<sup>11,12</sup> Berbagai studi menunjukkan bahwa omeprazol, esomeprazol dan lansoprazol merupakan penghambat terkuat, sedangkan pantoprazole dan rabeprazole hanya bersifat inhibitor lemah dan tidak mempengaruhi aktivitas enzim CYP2C19.<sup>13</sup>

Studi meta-analisis yang dilakukan Gerson et. al. pada tahun 2012 menunjukkan hasil yang berbanding terbalik dengan peringatan FDA. Analisis terhadap penelitian uji acak terkendali menunjukkan bahwa risiko kejadian kardiovaskular pada penggunaan clopidogrel dan PPI bersamaan adalah 0% (*risk differences* 0.0, 95% CI -0.01, 0.01).<sup>14</sup> Bukti bahwa PPI tidak meningkatkan risiko juga didukung oleh meta-analisis yang dilakukan Huang et.al terhadap penelitian uji acak terkendali tahun 2009 – 2011. Studi ini menunjukkan bahwa penggunaan PPI dan clopidogrel bersamaan pada pasien dengan penyakit arteri koroner tidak meningkatkan risiko *major adverse*



**Gambar 2.** Mekanisme Pengaruh PPI terhadap Efek Samping Kardiovaskular<sup>2</sup>  
 Catatan : ADMA, *asymmetrical dimethylarginine*; DDAH, *dimethylarginine dimethylaminohydrolase*; DMA, *dimethylarginine*; NO, *nitric oxide*

*cardiac event* (MACE) yang terdiri dari infark miokard, revaskularisasi berulang dan kematian (OR: 0.92, 95% CI: 0.53–1.58; P=0.72 I2 = 0%).<sup>15</sup> Meta-analisis yang dilakukan Cardoso et.al. juga menunjukkan bahwa tidak terdapat korelasi klinis yang signifikan antara interaksi PPI dan clopidogrel terhadap agregasi platelet. Sebaliknya studi ini menemukan bahwa sebagian besar pasien yang mendapatkan PPI memiliki beban komorbiditas yang lebih tinggi sehingga risiko penyakit kardiovaskular meningkat.<sup>13</sup> Mayoritas penelitian saat ini menunjukkan bahwa terdapat peningkatan risiko efek samping kardiovaskular pada penggunaan PPI.<sup>2</sup> Studi meta-analisis terbaru yang dilakukan Budhun et. al. pada penelitian yang dilakukan tahun 2011 – 2016 menunjukkan bahwa MACE, infark miokard dan stent trombosis berhubungan secara signifikan pada pasien yang menggunakan PPI, meskipun hasil analisis statistik terhadap mortalitas tidak menunjukkan hasil yang signifikan.<sup>16</sup>

Penelitian saat ini juga berfokus pada risiko penyakit kardiovaskular pada populasi tanpa riwayat penyakit kardiovaskular. Hasil penelitian Shah et.al. pada responden yang menderita GERD dan mendapatkan terapi PPI menunjukkan bahwa terdapat peningkatan risiko infark miokard sebesar 1,16 kali lipat (95% CI 1,09-1,24). Analisis ketahanan dalam kohort prospektif menunjukkan adanya peningkatan dua kali lipat (HR = 2.00; 95% CI 1,07-3,78; P = 0,031) terkait dengan kematian kardiovaskular. Studi ini juga menunjukkan bahwa antagonis reseptor H2 tidak berkaitan dengan peningkatan risiko kardiovaskular.<sup>5</sup>

Studi yang dilakukan Lazaro et.al. pada pasien dengan riwayat CAD menunjukkan bahwa penggunaan PPI berhubungan secara independen terhadap insidensi gagal jantung, namun tidak terhadap kejadian iskemik akut (HR,

5.713; P=.007). Pantoprazole dikenal dapat memberikan efek inotropik negatif pada miokardium yang bersifat reversibel dan bergantung pada dosis.<sup>17</sup>

Penggunaan PPI juga dikaitkan dengan efek samping lain yaitu hypomagnesemia. *PPI – induced hypomagnesemia* dapat menyebabkan aritmia berat seperti takikardi ventrikel dan *Torsades de Pointes* (TdP). Bibawy et.al. pernah mempresentasikan sebuah kasus pada pria usia 53 tahun tanpa riwayat penyakit kardiovaskular yang mengalami *polymorphic ventricular tachycardia* (pVT) and TdP yang muncul pada hari ke – 1, 8, dan 12 setelah pemberian profilaksis pantoprazole oral. Paparan PPI tidak dikaitkan dengan peningkatan risiko aritmia pada pasien yang sakit kritis.<sup>18,19</sup>

Penelitian mengenai efek samping kardiovaskular masih memerlukan penelitian lebih lanjut. PPI adalah obat yang tidak tergantikan dalam pengelolaan penyakit terkait asam. Namun, penggunaan tersebut bukan tanpa risiko efek samping. Penggunaan terapi PPI yang rasional, mengikuti panduan berbasis bukti merupakan salah satu pendekatan yang dapat digunakan untuk mencapai terapi PPI yang efektif dan aman. Evaluasi berkala terutama pada penggunaan jangka panjang untuk mempertimbangan manfaat dan potensi bahaya yang didapatkan perlu dilakukan.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Benmassaoud A, McDonald EG, Lee TC. Potential harms of proton pump inhibitor therapy: rare adverse effects of commonly used drugs. *CMAJ Can Med Assoc J.* 2016 Jun 14;188(9):657–62.
2. Sukhovshin RA, Cooke JP. How May Proton Pump Inhibitors Impair Cardiovascular Health? *Am J Cardiovasc Drugs Auckl.* 2016 Jun;16(3):153–61.



3. Hoogerwerf WA dan Pasricha PJ, 2012, Obat-obat pengendali keasaman lambung serta pengobatan ulser peptik dan penyakit refluks gastrointestinal, dalam Goodman and Gilman Dasar Farmakologi Terapi Edisi 10], EGC Penerbit Buku Kedokteran, Jakarta.
4. Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases – A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med.* 2016;14:179.
5. Shah NH, LePendu P, Bauer-Mehren A, Ghebremariam YT, Iyer SV, Marcus J, et al. Proton Pump Inhibitor Usage and the Risk of Myocardial Infarction in the General Population: e0124653. *PLoS One San Franc* [Internet]. 2015 Jun;10(6). Available from: <http://search.proquest.com/docview/1687366736/abstract/B9F48B9780804CECPQ/1>
6. Chia CTW, Lim WP, Vu CKF. Inappropriate use of proton pump inhibitors in a local setting. *Singapore Med J.* 2014 Jul;55(7):363–6.
7. Olbe L, Carlsson E, Lindberg P. A proton-pump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole. *Nat Rev Drug Discov.* 2003 Feb;2(2):132–9.
8. Visconti M. Proton pump inhibitors overuse: only inappropriate prescriptions or further iatrogenic damage? *Ital J Med.* 2015 Sep 22;9(3):217–28.
9. When is proton pump inhibitor use appropriate? | *BMC Medicine* | Full Text [Internet]. [cited 2017 Jul 9]. Available from: <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-017-0804-x>
10. Zhu W, Hong K. Potential Cardiovascular Risks of Proton Pump Inhibitors in the General Population. *Int Heart J.* 2017 Apr 6;58(2):163–6.
11. Research C for DE and. Drug Safety and Availability - FDA reminder to avoid concomitant use of Plavix (clopidogrel) and omeprazole [Internet]. [cited 2017 Jun 25]. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm231161.htm>
12. Guérin A, Mody R, Carter V, Ayas C, Patel H, Lasch K, et al. Changes in Practice Patterns of Clopidogrel in Combination with Proton Pump Inhibitors after an FDA Safety Communication. *PLoS ONE* [Internet]. 2016 Jan 4;11(1). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4699636/>
13. Cardoso RN, Benjo AM, DiNicolantonio JJ, Garcia DC, Macedo FYB, El-Hayek G, et al. Incidence of cardiovascular events and gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel with and without proton pump inhibitors: an updated meta-analysis. *Open Heart* [Internet]. 2015 Jun 30;2(1). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4488889/>
14. Gerson LB, McMahon D, Olkin I, Stave C, Rockson SG. Lack of Significant Interactions Between Clopidogrel and Proton Pump Inhibitor Therapy: Meta-Analysis of Existing Literature. *Dig Dis Sci N Y.* 2012 May;57(5):1304–13.
15. Huang B, Huang Y, Li Y, Yao H, Jing X, Huang H, et al. Adverse cardiovascular effects of concomitant use of proton pump inhibitors and clopidogrel in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Res.* 2012 Apr;43(3):212–24.
16. Bundhun PK, Teeluck AR, Bhurtu A, Huang W-Q. Is the concomitant use of clopidogrel and Proton Pump Inhibitors still associated with increased adverse cardiovascular



- outcomes following coronary angioplasty?: a systematic review and meta-analysis of recently published studies (2012 – 2016). *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17:3.
17. Lázaro AMP, Cristóbal C, Franco-Peláez JA, Tarín N, Aceña Á, Carda R, et al. Use of Proton-Pump Inhibitors Predicts Heart Failure and Death in Patients with Coronary Artery Disease. *PLOS ONE.* 2017 Jan 19;12(1):e0169826.
  18. Chen KP, Lee J, Mark RG, Feng M, Celi LA, Danziger J. Proton Pump Inhibitor Use Is not Associated with Cardiac Arrhythmia in Critically Ill Patients. *J Clin Pharmacol.* 2015 Jul;55(7):774–9.
  19. El-Charabaty E, Saifan C, Abdallah M, Naboush A, Glass D, Azzi G, et al. Effects of proton pump inhibitors and electrolyte disturbances on arrhythmias. *Int J Gen Med.* 2013 Jun 28;6:515–8.



Organized by :



Badan Analisis dan  
Pengembangan Ilmiah  
Nasional ISMKI



Ikatan Senat  
Mahasiswa Kedokteran  
Indonesia

Supported By :



Kementerian Riset  
dan Teknologi DIKT

