

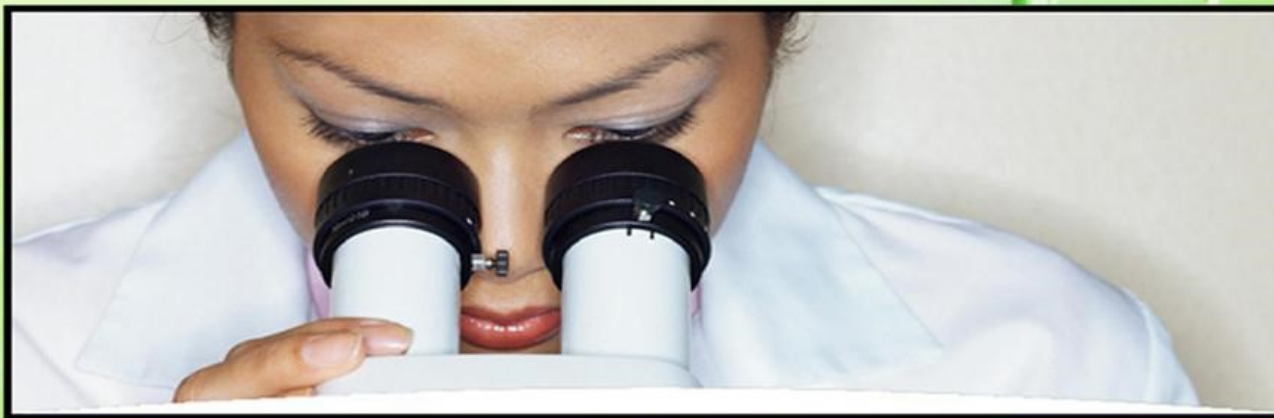


The Journal Of The Indonesian Medical Student's Association



JIMKI

Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia



STRUKTUR PENGURUS JIMKI

Pelindung



Dr.dr.Ratna Sitompul, Sp.M (K)
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Penasihat



Dr.dr.Dwiana Ocvianty, Sp.Og

Penanggung Jawab BAPIN



Rido Maulana

Pemimpin Umum



Aldo Ferly

Sekretaris Umum/Ketua Ad Interim



Angela Christina Darmawan

Pemimpin Redaksi



dr. Felix Chikita Fredy

Redaktur Bagian
dr. Frans Liwang
Bayushi Eka Putra, S.Ked
Naldo Sofian, S.Ked
Dekta Filantropi Esa
Melissa Lenardi
Damar Parasdyaningtyas
Susilaradeya
Patricia Lukas Goentoro
Febrian Mulya Santausa
dr. Fransisca Dewi Kumala

Tata Letak dan Ilustrasi



Dwi Wicaksono
Inda Tasha Bastaman

Keuangan



Mellisya Ramadhany
Danny Darmawan
Arcci Pradesatama
Hansen Angkasa
Fitriana Nur Rahawati

Promosi



Fridyan Ratnasari
Anggi Puspita Nalia Pohan
Monica
Made Ananda Krisna
Johny Bayu Fitranta
Dina Faizah

SAMBUTAN KETUA BAPIN-ISMKI

Salam Hangat Mahasiswa Kedokteran Seluruh Indonesia...

Assalamualaikum wr.wb

Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia (JIMKI) merupakan salah satu divisi yang berada dalam naungan Badan Analisis dan Pengembangan Ilmiah Nasional – Ikatan Senat Mahasiswa Kedokteran Indonesia (BAPIN-ISMKI). BAPIN-ISMKI sendiri adalah sebuah lembaga ilmiah nasional yang berdiri pada tanggal 24 September 2005 di Fakultas Universitas Samratulangi Manado. BAPIN-ISMKI Merupakan badan kelengkapan dibawah Ikatan Senat Mahasiswa Kedokteran Indonesia (ISMKI). Dan Pada tahun 2007 BAPIN Berdiri sendiri sebagai Badan Semi Otonom dari ISMKI yang mengatur rumah tangga secara mandiri.



Salah satu misi BAPIN-ISMKI adalah memberikan kontribusi ilmiah dalam dunia kedokteran Indonesia, oleh karena itu Divisi JIMKI ini dibuat sebagai wadah ilmiah bagi mahasiswa kedokteran seluruh Indonesia. Terlebih lagi JIMKI sekarang sudah mengibarkan sayapnya ke jenjang Internasional yaitu WHO. JIMKI merupakan satu-satunya jurnal mahasiswa yang terpilih oleh WHO. Semoga dengan adanya JIMKI ini, minat membaca dan menulis dikalangan mahasiswa kedokteran menjadi atmosfer yang tak terpisahkan. Selain itu, saya mengucapkan khususnya kepada Aldo Ferly, Dekta Filantropi Esa, Randy Rusdy, Angela Christina, dan semua rekan-rekan yang tidak bisa disebutkan satu-persatu yang turut mendukung terlahirnya Jurnal ini. Akhir kata, Semoga Jurnal ini dapat membawa Kedokteran Indonesia menjadi lebih baik lagi.

Contact of JIMKI BAPIN-ISMKI

Website : www.bapin.ismki.org/jimki

Twitter : @bapin_ismki @jimki_ina

FB : BAPIN-ISMKI

Wassalamualaikum wr.wb



Salam Peneliti Muda, Peneliti Bangsa!

Rido Maulana

Ketua BAPIN-ISMKI 2011-2012

SAMBUTAN KETUA AD INTERIM JIMKI

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Salam sejahtera bagi kita semua. Puji syukur saya hantarkan kepada Tuhan YME atas berkat kasih karunia-Nya, JIMKI berhasil dipublikasikan pertama kalinya secara *online*. Saya juga mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada segenap pihak yang membantu terselenggaranya publikasi ini, atas kerjasamanya yang sangat baik dari BIMKES, JIMKI, BAPIN-ISMKI, pelindung, koordinator, ketua, dan segenap staff JIMKI yang berjasa yang namanya tidak dapat saya sebut satu per satu.



Suatu kebanggaan bagi JIMKI dapat mewakili karya-karya mahasiswa kedokteran se-Indonesia. Dan kami terus berusaha mempertahankan kebanggaan tersebut dengan memberikan yang terbaik dan terus maju dalam mengejar pesatnya perkembangan ilmu pengetahuan medis. Bila kita renungkan, penelitian, jurnal, tulisan, dan segala karya yang menjadi buah pikir yang kita kerjakan, masih tergolong sedikit bila dibandingkan dengan negara-negara maju, yang menjadikan kegiatan meneliti, menulis, dan berkarya sebagai kebiasaan sehari-hari. Padahal dengan meneliti dan menulis, kita dapat menemukan berbagai kesempatan dalam berkarya berbakti kita sebagai seorang mahasiswa kedokteran. Contohnya, mari kembali mengingat kisah penemuan penyakit *phenylketonuria*, sebelum ditemukannya penyakit tersebut oleh Dr Asbjörn Fölling, banyak sekali anak-anak yang harus mengalami retardasi mental. Namun seiring dengan perkembangan ilmu pengetahuan, yang diawali oleh Horst Bickel tahun 1953 dalam publikasinya di suatu jurnal ilmiah, banyak sekali anak yang tertolong bahkan sampai berprestasi hanya dengan penemuan kasus dan tatalaksana dini. Bagaimana dengan negara kita?

Mendekati penghujung tahun 2012 ini, langkah besar yang sudah kami lakukan. Dengan publikasi *online* melalui kerjasama dengan BIMKES, kami berharap setiap mahasiswa kedokteran Indonesia semakin bersemangat dan maju dalam berkarya dan meneliti.

Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Angela Christina

Daftar Isi

PENELITIAN ASLI

- Uji Invitro Efek Antibakteri Ekstrak Daging Muda Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap *Klebisella Pneumoniae***
Surya Wijaya, Hendra Nopriansyah.....1

TINJAUAN PUSTAKA

- Pemberian Vitamin C Dikontraindikasikan Pada Pengobatan Tuberkulosis dengan Isoniazid**
Simanjuntak Janson, Wayan Erawan, M. Akbar Khan.....1
- Modifikasi Diet dengan Kedelai (*Glycine sp.*) untuk Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 dan Komplikasinya**
Dimas Priantono, Hasiana Lumban Gaol.....17
- Manfaat Tai Chi Sebagai Terapi Fibromialgia**
Albert Susanto, Sonnia Haryani, Gerry Setiawan.....25
- Potensi *Nanocarrier Dotap:Cholesterol (DOTAP:CHOL)* Berbasis Senyawa *Allyl Sulfur* Sebagai Modalitas Utama Nanoterapi Dalam Penatalaksanaan Kanker Serviks**
I Made Yoga Prabawa, Gede Febby Pratama Kusuma, Agus Desiartama.....31

LAPORAN KASUS

- Penatalaksanaan Diare dan Dispepsia Pada Pasien dengan Infeksi Multipel**
Dimas Priantono, Retnani Budiastuti, Numajmia C. Proklamartina, Devi Felicia, Andra Herdiarto, Dwi Diandini, Yulius L. Haryadi, Eka O. Budiningtyas.....43

EBCR

- Penyakit Arteri Perifer Sebagai Faktor Prognosis Penyakit Arteri Perifer**
Atika, Fahmi Rusnanta, Ranti Pratiwi, Rodry Mikhael, Sarah Salim S. Alatas.....52

Uji In Vitro Efek Antibakteri Ekstrak Daging Muda Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) Terhadap *Klebsiella Pneumoniae*

Surya Wijaya, Hendra Nopriansyah*

*Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Abstrak

Latar Belakang: Pneumonia hingga saat ini masih tercatat sebagai masalah kesehatan utama pada anak di negara berkembang. Kondisi diperparah dengan munculnya ancaman bakteri resisten antibiotik. Beberapa bukti klinis menunjukkan mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) berpotensi untuk mengobati pneumonia.

Tujuan: Mengetahui efek dari ekstrak daging muda mahkota dewa dalam menghambat pertumbuhan *Klebsiella pneumoniae*.

Metodologi: Jenis penelitian adalah penelitian eksperimental dengan rancangan post-test dan kelompok kontrol. Ekstrak daging muda buah mahkota dewa didapatkan dengan proses soxhletasi dengan metode ekstraksi bertingkat. Ekstrak aktif antibakteri kemudian diuji aktivitasnya terhadap isolat isolat *K. pneumoniae* de

ngan metode difusi agar menggunakan Cakram Kirby-Bauer. Data kemudian dianalisis secara statistik menggunakan SPSS versi 16.

Hasil: Ekstrak etilasetat dan etanol dari daging muda buah mahkota dewa mampu menghambat pertumbuhan bakteri *K. pneumoniae* dengan nilai KHM kedua ekstrak berada pada konsentrasi 1%. Nilai kesetaraan antibiotik ampisilin dengan ekstrak etilasetat dan etanol dari buah muda mahkota dewa berturut-turut adalah 0,053% dan 0,003% terhadap *K.pneumoniae*.

Simpulan: Ekstrak etilasetat dan ekstrak etanol daging muda buah mahkota dewa memiliki efek inhibisi terhadap bakteri penyebab utama penyakit pneumonia, yaitu *K. pneumoniae*

Kata kunci: antibakteri, *Klebsiella pneumoniae*, mahkota dewa

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Pneumonia merupakan penyakit yang sering ditemukan pada anak-anak. Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Denny dan Clyde di Amerika Serikat, insiden per tahunnya adalah 4 kasus/100 anak pra sekolah, 2 kasus/100 anak usia 5-9 tahun, dan 1 kasus/100 anak usia 9-15 tahun.¹ Di Amerika Serikat, didapatkan kematian rata-rata pertahun mencapai 450.000 orang.²

Dari 31 provinsi di Indonesia, 477.429 balita ditemukan menderita pneumonia. 21,52% dari jumlah seluruh anak di Indonesia. Dengan proporsi, 35,02% pada usia di

bawah satu tahun dan 64,97% pada usia satu sampai empat tahun. Diperkirakan sekitar 2 juta anak di Indonesia meninggal dunia tiap tahunnya akibat penyakit ini.²

Laporan di beberapa kota di Indonesia menunjukkan bahwa bakteri terbanyak penyebab pneumonia adalah dari golongan gram (-). Berdasarkan penelitian selama 5 tahun terakhir di beberapa pusat paru di Indonesia (Medan, Surabaya, Makassar, Malang, dan Jakarta), didapatkan bakteri terbanyak penyebab pneumonia dari hasil pemeriksaan sputum adalah *Klebsiella pneumoniae* sebesar 45,18%.³

Obat utama yang digunakan dalam pengobatan pneumonia adalah antibiotik beta

lactam.³ Bahan obat ini tidak selalu efektif karena sudah banyaknya kejadian resistensi dan harga obat yang mahal sehingga mengurangi kepatuhan pasien untuk menggunakan obat. Kemandirian bangsa Indonesia yang kaya akan bahan obat tradisional mendorong pemerintah untuk menggalakkan program “back to nature” atau “kembali ke alam” dengan menggunakan pengobatan alternatif.⁴

Indonesia kaya akan bahan obat tradisional yang dapat digunakan sebagai pengobatan alternatif tetapi bahan obat tradisional di Indonesia belum banyak diteliti secara ilmiah atau banyak diteliti secara ilmiah tetapi belum lengkap. Salah satu pengobatan tradisional Indonesia yang banyak digunakan tetapi belum diteliti lengkap secara ilmiah adalah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*).⁵

Penelitian Wulandari^{6,7} mendapatkan zat antibakteri yang terkandung dalam daging buah Mahkota Dewa adalah Tannin, Saponin, Flavonoid, Alkaloid, Sterol, dan Terpenoid. Penelitian Rostinawati⁸ menunjukkan efek antibakteri Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus sp*, *Escheria coli*, dan *Salmonella thypii*. Penelitian efek ekstrak biji Mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) oleh Rostinawati⁸ terhadap jamur dilakukan terhadap *Candida albicans* tetapi hasilnya tidak menunjukkan aktivitas. Penelitian efek antibakteri Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap pertumbuhan *Klebsiella pneumoniae* belum ada. Oleh karena itu, peneliti telah meneliti efek antibakteri ekstrak daging buah muda Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*). Dari Hasil penelitian didapatkan bahwa ekstrak Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Klebsiella pneumoniae* sebagai penyebab terbanyak pneumonia sehingga nantinya ekstrak daging buah Mahkota Dewa dapat menjadi alternatif dalam pengobatan pneumonia.

Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk membandingkan efek antibakteri antara daging buah muda Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) dan ampisilin terhadap *Klebsiella pneumoniae*. Secara khusus, penelitian ini ditujukan

untuk membuktikan efek antibakteri ekstrak daging buah muda Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap *Klebsiella pneumoniae*, mendapatkan pelarut yang paling efektif, Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) ekstrak daging buah muda Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) yang terhadap *Klebsiella pneumoniae*, dan nilai kesetaraan aktivitas antibakteri ekstrak daging buah muda Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) dengan ampisilin sebagai antibiotik standar.

METODOLOGI PENELITIAN

Jenis Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental menggunakan metode *post-test* dengan kelompok kontrol (*Post-test Only Group Controlled Designed*).

Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di laboratorium biologi FMIPA Unsri dan laboratorium mikrobiologi Balai Besar Laboratorium Kesehatan (BBLK) Palembang. Penelitian dilaksanakan pada pekan kedua November 2010 sampai dengan pekan kedua Desember 2010.

Alat dan Bahan Penelitian

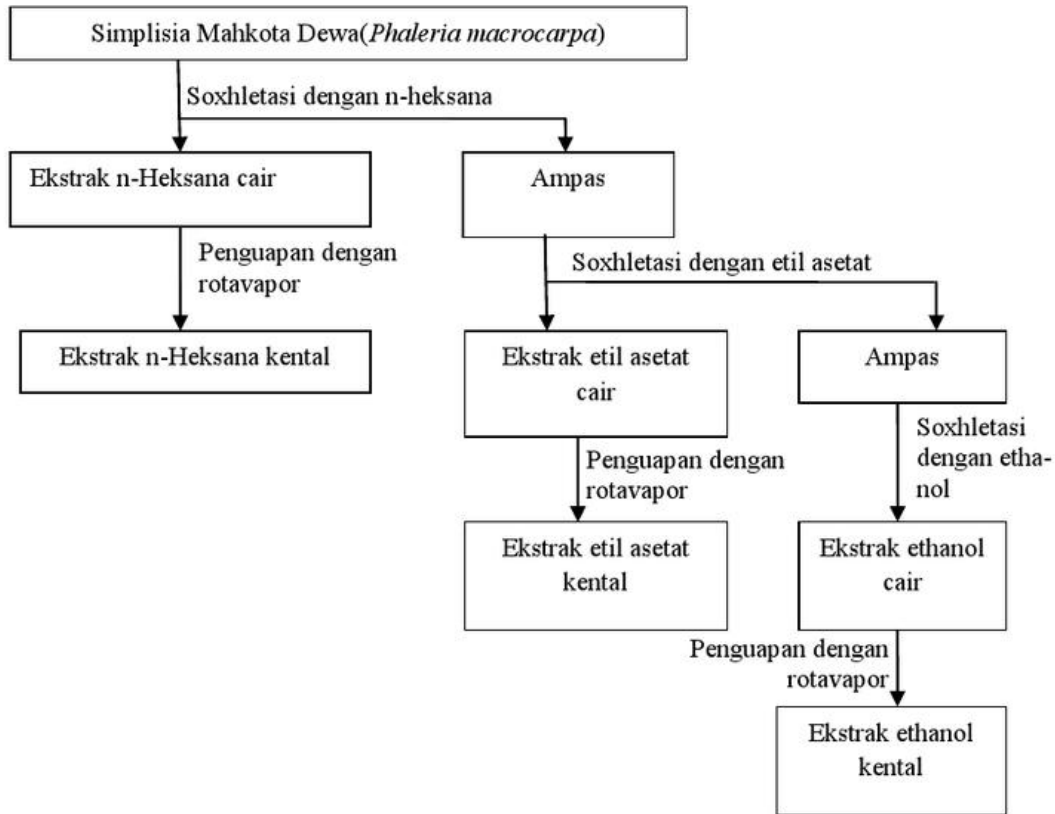
Bahan yang dibutuhkan dalam penelitian ini adalah ekstrak buah muda Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) dalam berbagai konsentrasi (25%, 12,5%, 6,25%, 3%, 1%), *Klebsiella pneumoniae*, Ampisilin nomor registrasi GKL 9528905604 A1, pelarut berupa aquades, larutan n-heksana, larutan etilasetat, dan larutan metanol, media pertumbuhan bakteri menggunakan media *Nutrient Agar* (NA) dan *Nutrient Broth* (NB). Bahan lainnya yaitu alkohol, aluminium foil, kapas, kertas, kertas filter (*Whatmann filter*), pelarut *Dimetilsulfoksida* (DMSO).

Alat yang dibutuhkan dalam penelitian ini adalah pinset, cawan petri, tabung reaksi, rak tabung reaksi, gelas ukur, labu erlenmeyer, bunsen, mikropipet, pipet serologis, jangka sorong, kertas cakram diameter 6 mm, jarum ose, botol fial, botol selai, vortex, *autoklaf*, *soxhlet*, *rotavapor*, *laminar air flow*, penangas air, timbangan analitik, kulkas.

Cara Kerja

Ekstraksi Simplisia Daging Buah Muda Mahkota Dewa

Ekstraksi ini dilakukan secara berkesinambungan yang dimulai dengan pelarut non-polar (n-heksana), pelarut semipolar (etilasetat), dan pelarut polar (etanol). Prosedur ekstraksinya adalah sebagai berikut.



Pembuatan Konsentrasi Ekstrak Dalam Berbagai Gradien

Konsentrasi 100% dibuat dengan cara 1 gram simplisia dilarutkan dalam 1 ml aquades. Ekstrak 100% ini kemudian digunakan untuk membuat ekstrak dalam berbagai gradient konsentrasi mulai dari 25 %, 12,5%, 6,25%, 3%, dan 1% dengan volume 1 ml. Dalam penelitian ini akan digunakan *Aquades* sebagai pengencer. Dalam penelitian ini akan digunakan *Aquades* sebagai pengencer.

Untuk menghitung pengenceran digunakan rumus:

$$V_1C_1 = V_2C_2, \text{ dimana:}$$

V_1 : Volume awal

C_1 : Konsentrasi awal

V_2 : Volume akhir ($V_1 +$ Volume *Aquades*)

C_2 : Konsentrasi akhir

Pembuatan Medium NB (Nutrient Broth)⁹

Medium NB dibuat dengan komposisi ekstrak ragi 3 gram, pepton 5 gram, dan *Aquades* 1000 ml. Ketiga komposisi dilarutkan, kemudian dimasukkan ke dalam gelas kimia, lalu sediaan disterilisasi dengan autoklaf yaitu proses sterilisasi dengan uap air panas bertekanan.

Pembuatan Biakan *Klebsiella pneumoniae*

Untuk membiakkan *Klebsiella pneumoniae*, digunakan nutrient agar (NA). *Klebsiella pneumoniae* diinokulasikan ke medium NB 10 ml sebanyak 2 jarum ose. Setelah itu, biakan dihomogenkan menggunakan vortex. *Klebsiella pneumoniae* diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37⁰C kemudian dilakukan vortex kembali.⁵

Suspensi bakteri hasil inkubasi kemudian disentrifugasi dan diukur transmitansinya. Panjang gelombang diatur sebesar 580 nm dan transmittan diatur sebesar 25% dengan cara penambahan bakteri jika terlalu sedikit dan penambahan medium cair jika terlalu banyak. Suspensi kemudian dimasukkan ke dalam cawan petri sebanyak 0,1 ml dan ditambah medium NB 10 ml lalu digoyang sampai beku.⁵ Dibuat 4 cawan petri bi-

akan *Klebsiella pneumoniae*. Satu cawan digunakan untuk penentuan ekstrak dengan pelarut paling efektif sedangkan 3 cawan lagi digunakan untuk penentuan Konsentrasi Hambat Minimum dengan 3 kali pengulangan.

Uji Aktivitas Antibakteri

Cawan petri yang sudah berisi biakan *Klebsiella pneumoniae* ditempatkan 3 kertas cakram dalam setiap petri. Lima cakram digunakan untuk kelompok uji berupa ekstrak dalam konsentrasi 25%, 12,5%, 6,25%, 3%, 1% sebanyak 1 ml dan satu cakram untuk control negative. Kontrol positif dibuat dalam satu cakram berbeda dengan konsentrasi 3,5%. Pemasangan diatur jaraknya satu sama lain sebesar $\pm 20-25$ mm.⁵ Uji diulangi sampai tiga kali.

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode cakram Kirby-Bauer. Parameter yang digunakan untuk mengetahui adanya daya antibakteri adalah dengan mengukur luas zona hambat yang terjadi di sekeliling kertas cakram. Pengujian aktivitas antibakteri dikatakan positif bila di sekitar kertas cakram terdapat zona bening yang bebas dari pertumbuhan bakteri.

Dalam penelitian ini digunakan jangka sorong untuk mengukur diameter zona hambat yang terbentuk. Jangka sorong digunakan karena ketelitiannya bisa mencapai seperseratus millimeter.

Uji Ampisilin Sebagai Antibiotika Standar

Uji dimulai dengan membuat ampisilin dalam berbagai konsentrasi dengan cara melarutkan ampisilin dalam 100 ml *aquadest*. Konsentrasi dibuat mulai dari 14; 7; 3,5; 1,75; 0,875 $\mu\text{g/ml}$. Selanjutnya, ampisilin diujikan ke dalam biakan *Klebsiella pneumoniae* sehingga didapat diameter zona hambat ampisilin.⁵

Cara Penyajian, Pengolahan, dan Analisis Data

Data hasil uji aktivitas antibakteri kemudian dianalisis secara statistik dengan perangkat lunak SPSS menggunakan metode *One-way ANOVA*, *Post-Hoc test*, *Pearson correlation* dan *Spearman correlation* berdasarkan jenis normalitas dan homogenitas varians masing-masing kelompok perlakuan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Ekstraksi Daging Buah Muda mahkota Dewa

Berdasarkan hasil soxhletasi bertingkat yang dilakukan menggunakan pelarut n-Heksana, etil asetat, etanol terhadap 100 gram daging buah muda Mahkota Dewa yang dilarutkan dengan 1 liter pelarut didapatkan hasil sebagai berikut:

Tabel 1. Hasil Ekstraksi Bertingkat Ekstrak Daging Buah Muda Mahkota Dewa

No	Pelarut	Berat (gram)
1	n-Heksana	12,6
2	Etil Asetat	24,5
3	Etanol	37,4

Hasil ekstraksi memperlihatkan senyawa lebih banyak ditarik oleh ekstrak etanol dibandingkan etilasetat dan n-heksana.

Hasil Uji Aktivitas Antibakteri

Hasil uji ekstrak daging buah muda Mahkota Dewa menunjukkan bahwa ekstrak yang dapat menghambat pertumbuhan *Klebsiella pneumoniae* adalah ekstrak etanol dan etil asetat. Hal ini ditunjukkan dengan terbentuknya zona hambat di semua konsentrasi uji ekstrak etilasetat dan etanol.

Dari tabel 2, terlihat bahwa diameter zona hambat ekstrak etil asetat lebih besar dibandingkan dengan ekstrak etanol sedangkan ekstrak n-heksana tidak dapat menghambat pertumbuhan *Klebsiella pneumoniae*. Dari tabel 2, terlihat juga bahwa ekstrak etilasetat dan ekstrak etanol sudah menunjukkan aktivitas antibakteri masing-masing pada konsentrasi 1%. Jadi, konsentrasi hambat minimum ekstrak etilasetat dan ekstrak etanol masing-masing berada pada konsentrasi 1% dengan diameter zona hambat $18,51 \pm 1,30$ untuk ekstrak etilasetat dan $9,07 \pm 0,14$ untuk ekstrak etanol.

Dari uji *ANOVA* dilakukan dengan taraf kepercayaan 95% ($p=0,05$), didapatkan nilai signifikansi 0,000 ($p<0,05$) yang berarti sudah cukup bukti untuk mengatakan bahwa terdapat perbedaan bermakna secara statistik antar kelompok perlakuan setidaknya pada dua kelompok perlakuan. Untuk mengetahui

Tabel 2. Rata-rata Diameter Zona Hambat Pertumbuhan *Klebsiella pneumoniae*.

Perlakuan	Rata-rata Diameter Zona Hambat
Etilasetat 25%	31,5 ± 2,10
12,5%	30,25 ± 1,92
6,25%	25,18 ± 2,5
3%	21,49 ± 1,59
1%	18,51 ± 1,30
Etanol 25%	19,29 ± 0,40
12,5%	16,13 ± 0,66
6,25%	14,63 ± 0,08
3%	10,49 ± 0,11
1%	9,07 ± 0,14
n-Heksana 25%	0
12,5%	0
6,25%	0
3%	0
1%	0
Kontrol (-)	0
Kontrol (+) ampicilin 3,5%	32,86 ± 0,08

perbedaan antar rata-rata kelompok konsentrasi secara lebih spesifik, dilakukan uji *Post-hoc* dengan metode *LSD*. Hasilnya didapatkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara seluruh konsentrasi kecuali dan 12,5% dengan 25%. Hal ini menunjukkan bahwa konsentrasi 1 % sudah mulai menunjukkan peningkatan efek yang signifikan untuk menghambat pertumbuhan *Klebsiella pneumoniae* dan ekstrak dengan konsentrasi lebih tinggi akan menghasilkan efek yang lebih kuat, tetapi pada konsentrasi diatas 12,5% tidak lagi terjadi peningkatan efek yang signifikan dalam menghambat pertumbuhan *Klebsiella pneumoniae*. Dari tabel 3

juga didapatkan bahwa konsentrasi terkecil ekstrak etilasetat yang tidak berbeda secara signifikan dengan kontrol positif ampicilin-konsentrasi 3,5% adalah ekstrak dengan konsentrasi 12,5%. Uji korelasi menunjukkan korelasi kuat dengan nilai 0,859 dan arah korelasi positif. Hal ini berarti bahwa semakin besar konsentrasi ekstrak etilasetat daging buah muda Mahkota Dewa yang diujikan, semakin besar diameter zona hambat yang terbentuk.

Dari uji ANOVA didapatkan nilai signifikansi 0,000 ($p < 0,05$) yang berarti sudah cukup bukti untuk mengatakan bahwa terdapat perbedaan bermakna secara statistik antar

Tabel 3. Hasil Pengukuran Rata-rata Diameter Zona Hambat Ekstrak Etilasetat terhadap Bakteri *Klebsiella pneumoniae*

Perlakuan	Rata-rata Diameter Zona Hambat	
Etilasetat 25%	31,5 ± 2,10	a
12,5%	30,25 ± 1,92	a
6,25%	25,18 ± 2,5	b
3%	21,49 ± 1,59	c
1%	18,51 ± 1,30	d
0	0	e
Kontrol (-)	32,86 ± 0,08	a
Kontrol (+) Ampicilin 3,5%		

Keterangan: angka yang diikuti dengan huruf yang sama artinya tidak berbeda nyata pada uji ANOVA dilanjutkan uji Post Hoc metode *LSD* dengan $\alpha = 0,05$

Tabel 4. Hasil Pengukuran Rata-rata Diameter Zona Hambat Ekstrak Etanol terhadap Bakteri *Klebsiella pneumoniae*

Perlakuan	Rata-rata Diameter Zona Hambat	
Etilasetat 25%	19,29 ± 0,40	a
12,5%	16,13 ± 0,66	b
6,25%	14,63 ± 0,08	c
3%	10,49 ± 0,11	d
1%	9,07 ± 0,14	e
Kontrol (-)	0	f
Kontrol (+) Ampisilin 3,5%	32,86 ± 0,08	g

kelompok perlakuan setidaknya pada dua kelompok perlakuan. Untuk mengetahui perbedaan antar rata-rata kelompok konsentrasi secara lebih spesifik, dilakukan uji *Post-hoc* dengan metode *LSD*. Hasilnya didapatkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara seluruh konsentrasi. Hal ini menunjukkan bahwa konsentrasi 1 % sudah mulai menunjukkan peningkatan efek yang signifikan untuk menghambat pertumbuhan *Klebsiella pneumoniae* dan ekstrak dengan konsentrasi lebih tinggi akan menghasilkan efek yang lebih kuat. Dari tabel 4 juga didapatkan bahwa semua konsentrasi ekstrak etanol berbeda secara signifikan dengan kontrol positif ampisilin konsentrasi 3,5%. Uji korelasi menunjukkan korelasi kuat dengan nilai 0,933 dan arah korelasi positif. Hal ini berarti bahwa semakin besar konsentrasi ekstrak etilasetat daging buah muda Mahkota Dewa yang diujikan, semakin besar diameter zona hambat yang terbentuk. Efek ekstrak etilasetat sudah mulai meningkat signifikan pada konsentrasi 1% dan akan meningkat dengan signifikan jika konsentrasi dinaikkan sampai konsentrasi 12,5%. Di atas konsentrasi 12,5%, efek akan terus meningkat tetapi tidak signifikan.

Efek ekstrak etanol juga dimulai pada konsentrasi 1% dan akan terus meningkat secara signifikan jika konsentrasi terus dinaikkan. Ekstrak etilasetat dengan konsentrasi terendah 12,5% menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan dengan ampisilin 3,5%, sedangkan tidak ada konsentrasi ekstrak etanol yang tidak berbeda secara signifikan dengan konsentrasi ampisilin 3,5%.

Uji Kesetaraan Ekstrak dengan Antibiotik Ampisilin

Uji kesetaraan dimaksudkan untuk melihat berapa konsentrasi ekstrak dan konsentrasi ampisilin yang dapat menghasilkan diameter zona hambat yang sama. Dengan menggunakan regresi linear satu variabel independent didapatkan fungsi kesetaraan:

$$Y = 28,748 + 8,072X, \text{ dimana:}$$

X : Log Konsentrasi Ampisilin,

Y : Diameter Zona Hambat.

Dari fungsi tersebut, didapatkan nilai kesetaraan ekstrak dengan ampisilin sebagai berikut:

Tabel 5. Hasil Uji Kesetaraan Ekstrak Daging Buah Muda Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) dengan Ampisilin

Jenis ekstrak		Konsentrasi Ampisilin (%)
Konsentrasi 1%	Etilasetat	0,053
	Etanol	0,003

Hasil diatas menunjukkan bahwa ekstrak etilasetat dengan konsentrasi 1% setara dengan 0,053% ampisilin untuk menghambat pertumbuhan *Klebsiella pneumoniae* sedangkan 1% ekstrak etanol setara dengan 0,003% ampisilin untuk menghambat pertumbuhan *Klebsiella pneumoniae*.

Untuk mendapatkan ekstrak etilasetat dengan konsentrasi 1%, dapat dilakukan perhitungan sebagai berikut:

$$\begin{aligned}
 \text{Berat Simplisia yang harus diekstrak} &= \frac{\text{Berat simplisia penelitian}}{\text{Berat ekstrak hasil penelitian}} \times 1 \text{ gram} \\
 &= \frac{100 \text{ gram}}{24,5 \text{ gram}} \times 1 \text{ gram} \\
 &= 4,08 \text{ gram}
 \end{aligned}$$

Jadi, untuk mendapatkan ekstrak dengan konsentrasi 1% dibutuhkan 4,08 gram simplisia yang diekstrak kemudian hasil ekstraksi dilarutkan dalam 100 ml aquades. Perhitungan yang sama juga dilakukan untuk ekstrak etanol. Untuk mendapatkan ekstrak dengan konsentrasi 1% dibutuhkan 2,67 gram simplisia yang diekstrak kemudian hasil ekstraksi dilarutkan dalam 100 ml aquades.

Pembahasan

Hasil dari pengujian didapatkan bahwa ekstrak Mahkota Dewa dapat menghambat pertumbuhan *Klebsiella pneumoniae*. Hal ini ditunjukkan pada tabel 2 dengan terbentuknya zona hambat. Terbentuknya zona hambat ini dikarenakan adanya zat antibakteri yang tertarik ke dalam ekstrak. Hasil penelitian ini mendukung hasil penelitian Wulandari yang menyatakan bahwa Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) mengandung beberapa senyawa antibakteri seperti tannin dan terpenoid.⁶

Pendapat bahwa tannin merupakan senyawa antibakteri didukung oleh penelitian Dewi (2008) yang menjelaskan bahwa tannin bersifat antibakteri dikarenakan adanya gugus pirogalol dan gugus galoil.¹⁰ Efek tannin sebagai antibakteri disebabkan oleh kemampuan tannin untuk mengaktifkan enzim adhesi, enzim dan protein transport *cell envelope*. Tannin juga membentuk kompleks polisakarida yang dapat merusak dinding sel bakteri.¹¹

Nugroho mengutip pendapat Syarifah yang menyatakan bahwa senyawa terpenoid mampu melarutkan lipid dan menggumpalkan protein yang ada pada dinding sel bakteri sehingga keutuhan dinding sel bakteri terganggu dan akan menurunkan permeabilitas dinding sel bakteri. Sebagai akibatnya, metabolisme bakteri terganggu dan menyebabkan kematian bakteri.⁵

Dari tabel 1 dan 2 terlihat bahwa jumlah ekstrak yang dihasilkan tidak berpengaruh terhadap diameter zona hambat yang terbentuk. Hal ini dikarenakan senyawa yang ditarik oleh masing-masing pelarut tidak sama. Ek-

strak etilasetat lebih banyak menarik senyawa antibakteri dibandingkan ekstrak etanol sedangkan senyawa antibakteri tidak dapat ditarik oleh pelarut n-heksana. Hal ini sesuai dengan pendapat Volk dan Wheeler yang dikutip oleh Gofar bahwa aktivitas antibakteri dipengaruhi oleh konsentrasi senyawa antibakteri yang terkandung di dalam suatu ekstrak.

Pendapat Volk dan Wheeler juga didukung oleh data hasil penelitian pada tabel 2 yang memperlihatkan bahwa semakin besar konsentrasi senyawa antibakteri yang terkandung maka akan semakin besar pula diameter zona hambat yang terbentuk. Hal ini kemudian didukung oleh hasil uji statistik korelasi yang menunjukkan arah korelasi positif. Arah korelasi positif ini menunjukkan bahwa semakin besar konsentrasi ekstrak maka akan semakin besar pula diameter zona hambat yang terbentuk.

Tabel 3 menunjukkan bahwa ekstrak etilasetat dan ekstrak etanol merupakan ekstrak dengan respon antibakteri yang kuat. Dari tabel 3 dan 4 tersebut juga memperlihatkan bahwa ekstrak etilasetat lebih efektif dibandingkan ekstrak etanol. Hal ini didukung dengan hasil uji statistik yang memperlihatkan bahwa ekstrak etilasetat lebih efektif dibandingkan ekstrak etanol. Dengan demikian, kemungkinan senyawa antibakteri ekstrak Mahkota Dewa yang aktif menghambat pertumbuhan *Klebsiella pneumoniae* adalah senyawa-senyawa semipolar. Senyawa-senyawa tersebut kemungkinan adalah senyawa dengan nilai kepolaran sekitar 4,4, sesuai dengan nilai kepolaran etilasetat.¹³ Senyawa-senyawa tersebut kemungkinan adalah steroid, terpenoid, flavonoid glikosida dan tannin. Hal ini harus dibuktikan lagi dengan penelitian lebih lanjut mengenai senyawa-senyawa antibakteri yang terkandung dalam ekstrak etilasetat.

Proses ekstraksi bertingkat yang dilakukan dalam penelitian ini sangat memungkinkan ekstrak etilasetat menjadi pelarut paling efektif. Pendapat Moore menyatakan bahwa pelarut akan menarik senyawa dengan

tingkat kepolaran yang sama, tetapi senyawa dengan tingkat kepolaran lebih rendah dapat ditarik oleh pelarut dengan kepolaran yang lebih tinggi sedangkan senyawa dengan kepolaran lebih tinggi tidak dapat ditarik oleh senyawa yang berada pada kepolaran di bawahnya.¹⁴ Senyawa-senyawa yang dapat ditarik oleh pelarut etanol dengan nilai kepolaran lebih tinggi telah ditarik lebih dahulu oleh pelarut etilasetat yang memiliki tingkat kepolaran yang mendekati tingkat kepolaran senyawa tersebut, sehingga senyawa-senyawa antibakteri yang terletak pada nilai kepolaran etilasetat telah ditarik terlebih dahulu oleh etilasetat sebelum ditarik oleh pelarut etanol.

Dari hasil uji kesetaraan pada tabel 5, didapatkan bahwa ampisilin masih lebih efektif dibandingkan ekstrak. Hal ini mungkin dikarenakan bahan yang diuji masih berupa ekstrak belum berbentuk senyawa murni, masih terdapat senyawa organik lain. Adanya senyawa organik lain dapat saja melindungi bakteri dan menurunkan aktivitas senyawa antibakteri⁵. Untuk itu, perlu dilakukan lagi fraksinasi untuk memurnikan senyawa dan kemudian dilanjutkan dengan uji aktivitas senyawa murni terhadap *Klebsiella pneumoniae*.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan yang telah dilakukan, diperoleh kesimpulan sebagai berikut:

- Ekstrak etilasetat dan ekstrak etanol daging buah muda Mahkota Dewa memiliki kemampuan menghambat pertumbuhan *Klebsiella pneumoniae*.
- Pelarut yang paling efektif menyarikan senyawa antibakteri adalah etilasetat.
- Ekstrak etilasetat dan ekstrak etanol memiliki KHM sebesar 1%.
- Konsentrasi ekstrak etilasetat 1% setara dengan 0,053% ampisilin untuk menghasilkan diameter zona hambat yang sama, sedangkan konsentrasi ekstrak etanol 1% setara dengan 0,003% ampisilin untuk menghasilkan diameter zona hambat yang sama. Hal ini cukup untuk menyatakan bahwa ampisilin masih lebih efektif dibandingkan ekstrak

etilasetat dan etanol mahkota dewa.

Saran

Penelitian terhadap efek antibakteri ekstrak daging buah muda mahkota dewa masih perlu dilanjutkan. Penelitian lanjutan tersebut, antara lain:

- Pengujian in vivo pada hewan percobaan dan uji klinis agar dapat digunakan sebagai antibakteri alternatif pada pengobatan pneumonia.
- Penelitian tentang sediaan yang paling efektif untuk digunakan sebagai antibakteri alternatif pada pengobatan pneumonia.
- Penelitian terhadap bakteri lainnya untuk mengetahui efek antibakteri lain dari ekstrak mahkota dewa.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bennet, NJ. 2010. *Pneumonia*. Department of Pediatrics, State University of New York Upstate Medical University.
2. Rumah Sakit Penyakit Infeksi Sulianti Saroso. 2010. *Pneumonia*. RSPI Sulianti Saroso. Jakarta
3. Persatuan Dokter Paru Indonesia. 2003. *Pneumonia Komuniti, Pedoman Diagnosis & Penatalaksanaan di Indonesia*. PDPI. Jakarta
4. Pemerintah Kota Kupang. 2010. *Peluang Usaha Terbuka Distribusi Pupuk Organik*. Pemerintah Kota Kupang NTT. Kupang
5. Nugroho, IWK. 2010. *Efek Antibakteri Ekstrak Jinten Hitam (Nigella sativa Linn.) dan Penentuan Kadar hambat Minimumnya (KHM) Terhadap Streptococcus pneumoniae dan Klebsiella pneumoniae*. Skripsi. Fakultas Kedokteran UNSRI (tidak dipublikasikan), hal. 26-39
6. Wulandari, D. 2009. *PENGARUH PERASAN DAGING BUAH SEGAR MAHKOTA DEWA (Phaleria macrocarpa (Scheff.) Boerl) TERHADAP PENURUNAN GLUKOSA DARAH KE-LINCI JANTAN NEW ZEALAND YANG DIBERI TOLERANSI GLUKOSA ORAL*. Skripsi. Fakultas farmasi UMS

- (tidak dipublikasikan), hal. 3-6
7. Prasetya, E. 2009. *PENGARUH INFUSA DAGING BUAH MAHKOTA DEWA (Phaleria macrocarpa (Scheff.) Boerl) TERHADAP PENURUNAN GLUKOSA DARAH KELINCI JANTAN NEW ZEALAND YANG DIBEBANI GLUKOSA ORAL*. Skripsi, Fakultas Farmasi UMS (tidak dipublikasikan), hal. 3-7
 8. Rostinawati.T.2007.*UJI AKTIVITAS HASIL PENYARIAN BIJI MAHKOTA DEWA (Phaleria macrocarpa [SCHEFF.] TERHADAP BEBERAPA MIKROBA PENYEBAB INFEKSI KULIT*.Karya Ilmiah.Fakultas Farmasi UNPAD.
 9. Fakultas Biologi Universitas Jenderal Soedirman.2008.*Petunjuk Praktikum Mikrobiologi*.Fakultas Biologi UNSOED.Purwakarta.
 10. Dewi,K.2008.*Penapisan Antibakteri dan Inhibitor Topoisomerase I dari Xylocarpus granatum*.sekolah Pasca Sarjana IPB.Bogor
 11. Beatrice,L.2010.*Daya Antibakteri Ekstrak Buah Mahkota Dewa (Phaleria macrocarpa.Scheff(Boerl)) Terhadap Enterococcus faecalis Sebagai Bahan Medicamen Saluran Akar Secara In Vitro*.FKG USU.Medan
 12. Gofar,A.2010.*Uji Efektivitas Antijamur dari ekstrak daun Ketepeng Cina (Cassia alata L) Terhadap Trichopyton mentagrophytes Secara In Vitro*.FK Unsri.Palembang
 13. Pambayun,R.2007.*Kandungan Fenol dan Sifat Antibakteri dari Berbagai jenis Ekstrak Produk Gambir (Uncaria gambir Roxd)*.Majalah farmasi Indonesia 18 (3).141-146.
 14. Lania,S.2005.*MAHKOTA DEWA SEBAGAI BAHAN OBAT DITINJAU DARI SEGI KEDOKTERAN*.Minithesis.Fakultas Kedokteran Universitas YARSI.Jakarta



Pemberian Vitamin C Dikontraindikasikan Pada Pengobatan Tuberkulosis dengan Isoniazid

Simanjuntak Janson, Wayan Erawan, M. Akbar Khan*

* Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado

Korespondensi: Simanjuntak Janson, Dolog Malalayang, Malalayang 1, Manado.

Email: simanjuntak.janson@yahoo.co.id

Abstrak

Penelitian mencari pengobatan tuberkulosis yang lebih baik mengarahkan beberapa peneliti mencari manfaat vitamin C pada kasus tuberkulosis. Penelitian difokuskan pada terjadinya stres oksidatif pada kasus tuberkulosis yang menurunkan antioksidan tubuh penderita dan meningkatkan kejadian hepatotoksitas. Namun, apakah penderita tuberkulosis membutuhkan vitamin C pada proses pengobatan dengan obat antituberkulosis, termasuk isoniazid? Melalui tinjauan pustaka yang kami lakukan kami mendapatkan bahwa, pertama, pemberian vitamin C pada pengobatan tuberkulosis dengan isoniazid dapat menghambat aktivasi dan aktivitas isoniazid, sehingga efektivitas pengobatan tuberkulosis dengan isoniazid menurun. Kedua, penderita tuberkulosis tidak membutuhkan vitamin C untuk menurunkan stres oksidatif, karena dengan obat antituberkulosis saja sudah mampu menurunkan stres oksidatif pada penderita tuberkulosis.

Kata Kunci : isoniazid, tuberkulosis, vitamin C

Abstract

Research for better treatment of tuberculosis leads some researchers seeking the benefits of vitamin C in cases of tuberculosis. The study focused on the occurrence of oxidative stress in cases of tuberculosis that reduce antioxidants level of the patient and increase the incidence of hepatotoxicity. But, do the tuberculosis patients require vitamin C in the process of treatment with antituberculosis drugs, including isoniazid? Through the literature review we know that, first, the provision of vitamin C in the treatment of tuberculosis with isoniazid may inhibit the activation and activity of isoniazid, so that the effectiveness of treatment for tuberculosis with isoniazid decreased. Second, patients with tuberculosis do not need vitamin C to reduce oxidative stress, due to antituberculosis drugs have been able to reduce oxidative stress in patients of tuberculosis.

Keywords : isoniazid, tuberculosis, vitamin C

PENDAHULUAN

Tuberkulosis merupakan penyakit infeksi yang mematikan dan termasuk tujuh besar penyebab kematian tertinggi di negara-negara dengan pendapatan sedang dan rendah pada tahun 2008. Menurut laporan Penanggulangan TB Global yang dikeluarkan oleh WHO pada tahun 2011, angka insidensi TB pada tahun 2010 diperkirakan mencapai 8,8 juta kasus (8,5 – 9,2 juta kasus).¹

Penyakit ini merupakan salah satu penyakit rakyat, yang tiap tahun mengambil banyak korban. Insidens TB paru di Indonesia tahun 2009 sebesar 189 (154-228) kasus per 100.000 penduduk. Jumlah kematian yang berhubungan dengan TB paru di Indonesia tahun 2009 sebesar 27 (16-41) kematian per 100.000 penduduk.²

Tuberkulosis adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh basil tahan asam (BTA), *Mycobacterium tuberculosis*

(MTB) pada manusia, sejenis kuman berbentuk batang dengan ukuran panjang 1-4 μm dan tebal 0,3-0,6 μm .³ Sebagian besar dinding kuman terdiri atas asam lemak (lipid) antara lain glikolipid fenolik dan asam mikolat siklopropana, kemudian peptidoglikan dan arabinomannan. Lipid inilah yang membuat kuman lebih tahan terhadap asam alkohol sehingga disebut bakteri tahan asam (BTA) dan ia juga lebih tahan terhadap gangguan kimia dan fisis.⁴

Mycobacterium tuberculosis adalah bakteri fakultatif intraseluler yang bereplikasi dan bertahan hidup dalam makrofag.³ Proses metabolisme di dalam sel fagosit (makrofag) aktif yang terjadi pada waktu melakukan fagositosis, yang disebut *respiratory burst*, mengakibatkan awal terbentuknya senyawa oksigen reaktif (SOR) maupun senyawa nitrogen reaktif (SNR). Proses ini adalah pusat sistem pertahanan tubuh terhadap mikroba, dan dimaksudkan untuk merusak membran serta komponen sel lainnya dari organisme yang masuk. SOR dan SNR inilah yang berperan sebagai lini pertahanan terhadap bakteri *Mycobacterium tuberculosis*.⁵

Terjadinya *respiratory burst* disertai pembentukan radikal superoksida ($\bullet\text{O}_2^-$). Selama fagositosis, membran plasma membentuk invaginasi, sehingga superoksida ($\bullet\text{O}_2^-$) dibebaskan ke dalam ruang vakuola. Superoksida ($\bullet\text{O}_2^-$) yang dibebaskan, selanjutnya secara spontan atau enzimatis menghasilkan SOR lain, misalnya $\bullet\text{OH}$ dan H_2O_2 . Hasilnya adalah serangan terhadap membran dan senyawa lain dari sel bakteri, dan akhirnya lisis bakteri.⁵

Basil TB menginduksi senyawa oksidatif seperti SOR menyebabkan cedera jaringan dan peradangan. SOR sangat beracun untuk semua jenis sel, terutama pada lipid (sel lemak) menyebabkan peroksidasi. Efek pada membran sel menyebabkan disfungsi dan fibrosis paru-paru pada TB paru. Antioksidan mengikat radikal bebas dan menekan aksi SOR dan dengan demikian melindungi tubuh manusia dari peradangan jaringan.³

Dalam banyak penelitian, konsentrasi malondialdehid (MDA), produk dari peroksidasi lipid ditemukan secara signifikan

lebih tinggi dan konsentrasi vitamin C, E dan status antioksidan total (SAT) lebih rendah pada pasien TB baru daripada orang sehat dan berhubungan dengan keparahan klinis. Ada hubungan terbalik antara MDA dan vitamin C. Ini menunjukkan ketidakseimbangan antara radikal bebas dan antioksidan pada pasien TB.³

Penelitian yang dilakukan Lamsal dkk, pada kasus TB paru dengan BTA positif didapatkan kadar MDA serum dan nitrit secara signifikan lebih tinggi dan kadar vitamin C dan E plasma lebih rendah sebelum dimulainya pemberian obat antituberkulosis (OAT) dibandingkan dengan kontrol (orang sehat tanpa OAT). Tapi kadar MDA dan nitrit secara signifikan menurun dan kadar vitamin C meningkat setelah 2 bulan pemberian OAT dibandingkan dengan sebelum pemberian OAT. Peningkatan kadar MDA dan nitrit bersamaan dengan penurunan kadar vitamin C dan E sebelum dimulainya pemberian OAT merupakan akibat dari peroksidasi lipid dan stres oksidatif.³

Kowalski L dkk menemukan penurunan aktivitas antioksidan plasma pada pasien TB dibandingkan dengan kontrol sebelum dan setelah terapi dengan OAT. Dia mengamati pasien yang memakai vitamin C dan (setelah 1 bulan pemberian OAT) menunjukkan peningkatan aktivitas antioksidan plasma.³

Inilah alasan pertama mengapa beberapa peneliti menyarankan menyertakan pemberian vitamin C pada pengobatan penderita tuberkulosis. Peningkatan stres oksidatif pada kasus TB meningkatkan SOR dan SNR, termasuk radikal superoksida ($\bullet\text{O}_2^-$), dan vitamin C, salah satu jenis antioksidan, mampu menurunkan kejadian stres oksidatif ini.

Isoniazid (INH) adalah antibiotik lini pertama yang digunakan dalam pengobatan infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. INH adalah salah satu agen terapeutik yang paling efektif dan banyak digunakan untuk pengobatan TB.⁶

Dalam percobaan yang dilakukan oleh Ergul dkk, didapatkan bahwa pemberian INH pada tikus sehat dapat meningkatkan nilai enzim AST dan ALT serum dibandingkan dengan tikus yang tidak diberi INH. Studi yang dilakukan oleh Sodhi dkk, mereka

memberikan INH dan rifampisin i.p. dengan dosis 50 mg/kg per hari pada tikus. Setelah 2 minggu perlakuan, mereka mengamati peningkatan signifikan nilai enzim ALT dan AST serum dan bilirubin serum dibandingkan dengan kelompok kontrol. Dari dua percobaan tersebut menunjukkan bahwa pengobatan tuberkulosis menggunakan isoniazid dapat meningkatkan nilai enzim AST dan ALT serum, menunjukkan bahwa terjadi cedera jaringan hepatic.⁷

INH adalah stimulator kuat enzim sitokrom P₄₅₀2E1 (CYP2E1). Dalam percobaan yang dilakukan pada tikus oleh Yue dkk, yang mana hepatotoksisitas terjadi pada pemberian INH, mereka menemukan korelasi positif antara kadar ALT, hidrazin plasma dan CYP2E1, dan dilaporkan bahwa stimulasi CYP2E1 dengan hidrazin berperan penting dalam hepatotoksisitas. CYP2E1 juga merupakan enzim yang menghasilkan superoksida ($\bullet\text{O}_2^-$) dan radikal hidroksil.⁷

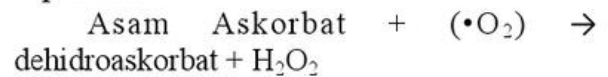
Melalui hasil penelitian yang diperoleh, Ergul dkk, cedera jaringan hepatic yang disebabkan oleh INH berhubungan dengan stres oksidatif, dan pemberian INH dengan vitamin C dosis rendah dapat mengurangi kerusakan jaringan hati. Sebuah studi pada hewan oleh Matsuki dkk, menunjukkan bahwa pemberian vitamin C dikombinasikan dengan INH mengurangi struktur radikal hidrazin, metabolit utama INH yang menginduksi hepatotoksik.⁷

Inilah alasan kedua mengapa beberapa peneliti menyarankan menyertakan pemberian vitamin C pada pengobatan penderita tuberkulosis. Pemberian INH menyebabkan cedera jaringan hepatic (hepatotoksisitas) melalui peningkatan radikal superoksida ($\bullet\text{O}_2^-$), dan pemberian vitamin C dapat mengurangi kerusakan jaringan hepatic.

Efek negatif radikal bebas dapat dicegah oleh antioksidan salah satunya adalah vitamin C. Vitamin C bereaksi dengan berbagai macam SOR dan SNR yang ada dalam darah atau di dalam sel yaitu dengan medonorkan elektronnya untuk radikal bebas tersebut (*scavenger*). Beberapa radikal bebas dan spesies reaktif yang bereaksi dengan

vitamin C adalah radikal hidroksil, radikal hidroperoksil, radikal superoksida, radikal alkoksil, radikal peroksil, hidrogen peroksida, radikal peroksinirit dan radikal nitrit oksida.⁸

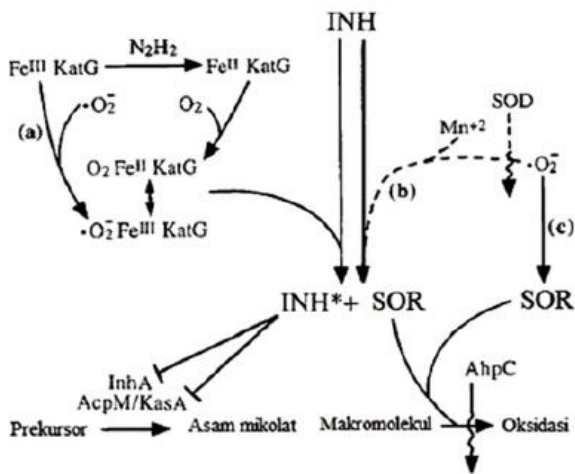
Reaksi asam askorbat dengan radikal superoksida :



Vitamin C merupakan donor elektron dan agen pereduksi. Semua aksi fisiologis dan biokimia vitamin C adalah karena aksinya sebagai donor elektron. Ketika vitamin C menyumbangkan elektron, mereka hilang berurutan. Spesies yang terbentuk setelah hilangnya satu elektron adalah radikal bebas, asam semidehidroaskorbik atau radikal askorbil. Secara sederhana, suatu radikal bebas reaktif dan mungkin berbahaya bisa berinteraksi dengan askorbat. Reaktivitas radikal bebas berkurang, dan terbentuk radikal askorbil yang kurang efektif. Setelah kehilangan elektron kedua, senyawa yang terbentuk adalah asam dehidroaskorbat. Sekali terbentuk, radikal askorbil dan asam dehidroaskorbat dapat dikembalikan menjadi asam askorbat.⁹

PEMBAHASAN

INH sebagai *prodrug* diaktifkan oleh protein KatG (katalase-peroksidase) atau aksi Mn^{2+} . Pada sebelah kiri gambar adalah skema yang menunjukkan bentuk istirahat KatG (Fe^{III} KatG) diubah menjadi bentuk aktif oleh dua jalur, salah satunya (a) membutuhkan superoksida ($\bullet\text{O}_2^-$). Di sebelah kanan adalah skema yang menunjukkan aktivasi INH oleh jalur bergantung Mn^{2+} yang juga melibatkan superoksida ($\bullet\text{O}_2^-$) (b), seperti ditunjukkan dengan penghambatan oleh superoksida dismutase (SOD). Jalur ini ditunjukkan dengan garis putus-putus karena tidak signifikan secara *in vivo*; secara *in vivo*, terdapat KatG-independen, yang aktivasinya tergantung peroksida. INH teraktivasi (INH*) memblok sintesis asam mikolat. Spesies oksigen reaktif (SOR) muncul selama aktivasi INH atau dari adanya superoksida ($\bullet\text{O}_2^-$). Protein AhpC muncul untuk membatasi akumulasi dari kerusakan oksidatif makromolekul yang diperkirakan akan timbul dari aktivasi INH atau adanya



superoksida ($\bullet\text{O}_2$).¹⁰

Percobaan yang dilakukan Wang dkk (1998) dengan menggunakan *Mycobacterium smegmatis* diketahui bahwa aktivitas INH meningkat ketika biakan kuman diberi perlakuan dengan plumbagin, suatu agen pereduksi yang dapat meningkatkan konsentrasi superoksida ($\bullet\text{O}_2$) intraseluler. Peningkatan aktivitas INH oleh plumbagin dihambat ketika *Mycobacterium smegmatis* diberi perlakuan dengan plasmid yang meningkatkan superoksida dismutase (SOD), untuk menurunkan konsentrasi superoksida ($\bullet\text{O}_2$).⁹ Percobaan Wang dkk tersebut menyimpulkan bahwa superoksida ($\bullet\text{O}_2$) menstimulasi aksi INH intraseluler.

Percobaan yang dilakukan oleh Wang dkk didukung oleh percobaan yang dilakukan oleh Bulatovic dkk (2002), dimana Bulatovic dkk mendapatkan bahwa plumbagin dan klofazimin meningkatkan aktivitas antituberkulosis INH. Peningkatan aktivitas antituberkulosis INH dilihat melalui penurunan kadar hambat minimum (KHM) INH pada saat diberikan dengan plumbagin maupun klofazimin dibandingkan saat diberikan dengan INH saja. Plumbagin adalah pereduksi untuk meningkatkan konsentrasi superoksida ($\bullet\text{O}_2$) intraseluler. Mekanisme yang tepat dari klofazimin tidak diketahui, tetapi telah diajukan bahwa klofazimin menghasilkan hidrogen peroksida dan superoksida ($\bullet\text{O}_2$) intraseluler. Oleh karena itu, mekanisme yang bergantung superoksida ($\bullet\text{O}_2$) penting bagi aktivasi INH.⁶

Kadar Hambat Minimum adalah kadar atau dosis obat terkecil yang masih dapat menghambat tumbuhnya kuman. Semakin

kecil KHM berarti semakin kecil dosis obat yang masih dapat menghambat tumbuhnya kuman, menunjukkan bahwa terjadi peningkatan aktivitas obat terhadap kuman, terjadi peningkatan efektivitas kerja obat dalam menghambat pertumbuhan kuman.

TBC3 merupakan isolat klinis *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten terhadap INH. Resistensi disebabkan adanya mutasi yaitu substitusi serin oleh treonin pada posisi 315 (S315T). Mutasi S315T ditemukan lebih dari 50% pada isolat-isolat klinis yang resisten terhadap INH. H37Rv merupakan strain *Mycobacterium tuberculosis* yang biasa dijadikan kontrol pada laboratorium.⁶

Berdasarkan hasil penelitian Bulatovic dkk pada tabel di atas, menunjukkan bahwa pada pemberian isonizid dengan plumbagin maupun pemberian isoniazid dengan klofazimin kadar hambat minimum isoniazid lebih rendah dibandingkan pada pemberian isoniazid saja, baik itu pada kelompok kontrol (H37Rv) maupun kelompok isolat resisten INH (TBC3). Hal ini menunjukkan bahwa terjadi peningkatan aktivitas isoniazid dalam menghambat pertumbuhan kuman. Plumbagin dan klofazimin berperan dalam peningkatan aktivitas kerja isoniazid tersebut, terbukti melalui lebih kecilnya KHM isoniazid.

Penelitian Bulatovic dkk mengungkapkan bahwa superoksida ($\bullet\text{O}_2$) berperan di dalam mengaktivasi isoniazid. Aktivasi isoniazid oleh superoksida ($\bullet\text{O}_2$) menyebabkan struktur molekul isoniazid menjadi tereduksi. Struktur tereduksi tersebut, selanjutnya diikat secara kovalen oleh asam amino penyusun katalase yang dimiliki oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Akibatnya, katalase menjadi tidak aktif dan dinding sel *Mycobacterium tuberculosis* dapat dirusak oleh H_2O_2 sehingga lisis.⁶

Melihat pada mekanisme aktivasi isoniazid, penelitian yang dilakukan oleh Wang dkk, begitu juga penelitian yang dilakukan oleh Bulatovic dkk, superoksida ($\bullet\text{O}_2$) diperlukan pada aktivasi dan peningkatan aktivitas isoniazid. Vitamin C sebagai *scavenger* superoksida ($\bullet\text{O}_2$) akan menurunkan jumlah superoksida ($\bullet\text{O}_2$), sehingga pemberian pada pasien tuberkulosis dengan OAT, termasuk isoniazid, akan

Tabel 1. Kadar Hambat Minimum Isoniazid (INH)⁶

OBAT	KHM INH (µg/ml)	
	H37Rv (<i>wild-type</i> KatG)	TBC3 [KatG(S315T)]
Isoniazid	0.025	5
Isoniazid + plumbagin*	0.008	2.5
Isoniazid + klofazimin (0.1 µg/ml)	0.012	2.5

Keterangan :

* konsentrasi inhibitor terendah pada penggunaan plumbagin adalah 20 µM pada H37Rv dan 10 µM pada TBC3

jumlah superoksida ($\bullet\text{O}_2$), sehingga pemberian pada pasien tuberkulosis dengan OAT, termasuk isoniazid, akan menghambat aktivasi dan menurunkan aktivitas isoniazid terhadap basil *Mycobacterium tuberculosis*. Pengobatan tuberkulosis dengan isoniazid menjadi kurang efektif jika diberikan bersama vitamin C.

Tambahan, pada Pedoman Kontrol Tuberkulosis di New Zealand tahun 2010, penambahan produk yang mengandung vitamin C pada suspensi obat antituberkulosis harus dihindari. Ketika vitamin C ditambahkan ke suspensi obat, dapat mengurangi konsentrasi obat antituberkulosis dalam serum.¹¹

Berdasarkan hasil penelitian Pawar dkk pada tabel di bawah, terdapat penurunan kadar vitamin C plasma pada grup II (pasien TB dengan OAT) dan III (pasien TB dengan OAT dan tablet antioksidan) dibandingkan dengan grup I (orang sehat). Sebelum pengobatan atau perlakuan tidak ada perbedaan yang besar antara grup II dan grup III.

Selama dan setelah pengobatan, baik grup II maupun grup III, terjadi peningkatan kadar vitamin C plasma dibandingkan dengan sebelum pengobatan. Namun yang menjadi perhatian peneliti adalah perbandingan kadar vitamin C plasma antara grup II dan grup III selama dan sesudah pengobatan yang tidak jauh berbeda. Hal tersebut menyatakan bahwa pemberian OAT dan tablet antioksidan pada pasien TB tidak meningkatkan kadar vitamin C secara bermakna jika dibandingkan pada pasien TB dengan OAT saja. Pemberian OAT saja pada pasien TB sudah dapat meningkatkan kadar vitamin C plasma tanpa harus disertai pemberian tablet antioksidan.

Tambahan, walaupun pada grup II terjadi penurunan, kadar vitamin C plasma masih dalam kadar normal (7.83 ± 1.33 mg/L atau 0.783 ± 0.133 mg/dL). Menurut Burtis dan Ashwood kadar vitamin C plasma dapat dikategorikan menjadi 3 yaitu normal (≥ 0.3 mg/dL), beresiko defisiensi ($0.2-0.29$ mg/dL) dan defisiensi (<0.2 mg/dL). Hal ini semakin menguatkan bahwa pada pasien TB tidak memerlukan pemberian tablet antioksidan, termasuk vitamin C, karena kadar vitamin C

Tabel 2. Kadar Vitamin C plasma pada kontrol & pasien TB sebelum, selama, & sesudah pengobatan³

Parameter	Kontrol Grup 1	Grup	Sebelum Pengobatan	Setelah pengobatan				
				Hari VII	Bulan I	Bulan II	Bulan III	Bulan VI
Vitamin C (mg/L)	14.54 ± 0.77	II	7.83 ± 1.33	7.91 ± 1.26	8.86 ± 1.20	10.80 ± 1.06	12.09 ± 0.81	12.86 ± 0.67
		III	7.84 ± 1.13	7.97 ± 1.20	9.12 ± 1.19	11.32 ± 1.19	12.80 ± 0.70	14.02 ± 0.89

plasma pasien TB masih dalam kategori normal.

SIMPULAN

Peningkatan superoksida ($\bullet\text{O}_2$) akan meningkatkan aktivasi dan aktivitas isoniazid. Vitamin C merupakan *scavenger* superoksida ($\bullet\text{O}_2$) yang akan menurunkan jumlah superoksida ($\bullet\text{O}_2$). Sehingga pemberian vitamin C akan menurunkan aktivasi dan aktivitas isoniazid terhadap *Mycobacterium tuberculosis* pada pengobatan tuberkulosis. Oleh karena itu, pemberian vitamin C dikontraindikasikan pada pengobatan tuberkulosis dengan isoniazid.

Pengobatan tuberkulosis dengan OAT saja, termasuk isoniazid, sudah dapat menurunkan stres oksidatif dan meningkatkan kembali kadar vitamin C plasma pasien tuberkulosis, walaupun tanpa disertai dengan pemberian vitamin C. Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Lamsal dkk dan Pawar dkk, diketahui bahwa pemberian vitamin C tidak diperlukan pada pasien tuberkulosis yang mendapatkan pengobatan OAT termasuk isoniazid.

SARAN

Mengingat bahwa penelitian ini dilakukan secara tinjauan pustaka, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut secara eksperimental untuk membuktikan pengaruh vitamin C pada pengobatan tuberkulosis dengan isoniazid.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global tuberculosis control 2011. Switzerland: World Health Organization; 2011.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil data kesehatan indonesia tahun 2011. Indonesia: Kemenkes RI; 2012.
3. Pawar BD, Adinath NS, Archana SK. Effect of micronutrients supplementation on oxidative stress and antioxidant in pulmonary tuberculosis. *Biomedical Research* 2011;22(4):455-9.
4. Sudoyo AW, Bambang S, Idrus A dkk.

- Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi V. Jakarta: InternaPublishing; 2010.
5. Suhartono E, Hasyim F, Bambang S. Stres oksidatif: dasar dan penyakitnya. Banjarmasin: Pustaka Banua; 2007.
6. Bulatovic V, Nancy W, James U dkk. Oxidative stress increases susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to isoniazid. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2002;46(9):2765-71.
7. Ergul Y, Tulay E, Hafize U dkk. Effect of vitamin c on oxidative liver injury due to isoniazid in rats. *Pediatrics International* 2010;52:69-74.
8. Prasetyastuti. Korelasi antara kadar vitamin c dengan kadar methemoglobin darah lansia di Kecamatan Pakem Kabupaten Sleman. *Berita Kedokteran Masyarakat* 2009;25(1):9-11.
9. Padayatty SJ, Arie K, Yaohui W dkk. Vitamin c as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *Journal of the American College of Nutrition* 2003;22(1):18-35.
10. Wang J, Richard B, Karl D. Role of superoxide in catalase-peroxidase-mediated isoniazid action against *Mycobacteria*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1998;42(3):709-11.
11. Ministry of Health. Guidelines for tuberculosis control in New Zealand 2010. Wellington: Ministry of Health; 2010.



Modifikasi Diet dengan Kedelai (*Glycine sp.*) untuk Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 dan Komplikasinya

Dimas Priantono*, Hasiana Lumban Gaol*

* Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Abstrak

Di seluruh dunia, termasuk di Indonesia, insidensi Diabetes Melitus (DM) tipe 2 terus mengalami peningkatan secara pesat. Hal tersebut berkaitan erat dengan gaya hidup individu yang semakin pasif. Untuk itu, dibutuhkan suatu tindakan pencegahan yang efektif dan sederhana, yaitu berupa modifikasi diet. Kedelai, sebagai bahan makanan yang sudah lama dikenal oleh penduduk lokal Indonesia, telah dikenal luas manfaatnya bagi dunia kesehatan, termasuk untuk DM. Kedelai merupakan sumber utama senyawa isoflavon. Senyawa tersebutlah yang diduga berperan penting dalam mencegah insidensi DM tipe 2. Kedelai juga mengandung serat dan berbagai protein yang dapat membantu pencegahan DM tipe 2. Selain itu, kedelai ternyata mampu mencegah terjadinya berbagai komplikasi DM tipe 2. Maka dari itu, kedelai perlu dimasukkan dalam bagian diet individu sehari-hari.

Kata kunci: *diabetes melitus tipe 2, pencegahan, komplikasi, kedelai, isoflavon.*

Abstract

The incidence of Diabetes Mellitus (DM) type 2 is rising up rapidly all over the world, including in Indonesia. It is directly related with people's sedentary lifestyle. For that, we need a simple and effective way of prevention, such as diet modification. Soy, a well-known food in Indonesia, has been investigated thoroughly for its benefit on human's health, including DM. Soy is the main source of isoflavones. That compound is expected to play a role in preventing the incidence of DM type 2. Soy also contains fibers and proteins that help to prevent DM type 2. Besides, soy is also able to prevent the complication of DM type 2. So, we need to add soy as a part of our daily menu.

Keywords: *diabetes mellitus type 2, prevention, complication, soy, isoflavones.*

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) adalah sekumpulan kelainan metabolik dengan fitur dasar hiperglikemia.¹ Di seluruh dunia, angka prevalensi DM terus meningkat, dari 30 juta penderita pada tahun 1985 menjadi 177 juta pada tahun 2000.² Diperkirakan bahwa pada tahun 2030, jumlah penderita DM akan mencapai lebih dari 360 juta.² Peningkatan yang terjadi khususnya tampak pada penderita DM tipe 2, terkait dengan gaya hidup individu yang semakin pasif dan meningkatnya penderita obesitas.²

Indonesia sendiri merupakan negara dengan penderita DM terbanyak ke-4 di antara negara-negara di dunia.² Suatu penelitian yang dilakukan selama satu dekade di daerah urban Jakarta menunjukkan adanya peningkatan penderita DM sebanyak tiga kali lipat, yaitu 1,7% pada tahun 1982 menjadi

5,7% pada tahun 1992.^{3,4} Angka tersebut berubah menjadi 12,8% di tahun 2001, yang menandakan adanya peningkatan tajam pada era tahun 2000.⁴ Studi-studi yang sama menunjukkan bahwa terdapat pula peningkatan kejadian obesitas serta asupan lemak di Indonesia, dari 18,8% pada tahun 1982 menjadi 27,6% pada tahun 1993.⁵ Hal tersebut berkorelasi dengan prevalensi DM.⁵ WHO pun memprediksi bahwa di Indonesia akan terjadi peningkatan jumlah penderita DM, dari 8,4 juta orang pada tahun 2000 menjadi 21,3 juta orang pada tahun 2030.⁴

Sampai saat ini, DM masih belum memiliki obat definitif dan hanya dapat dijaga melalui kontrol glikemik yang baik. Hal tersebut dapat mengurangi kualitas hidup individu dan dalam perjalanannya akan membutuhkan biaya kesehatan yang besar. Selain itu, DM dapat menyebabkan banyak komplikasi, baik yang bersifat akut maupun kronik, yang dapat menyebabkan kecacatan

dan bahkan kematian. Hal-hal tersebut merupakan beban yang besar bagi negara dan masyarakat. Oleh karena itu, tajamnya peningkatan angka kejadian DM, khususnya di Indonesia, membutuhkan perhatian khusus.

Melihat kenyataan tersebut, dibutuhkan peran serta dari seluruh pihak dalam menanggulangi DM, khususnya untuk mencegah DM tipe 2. Salah satu upaya pencegahan adalah dengan intervensi gaya hidup. Suatu bagian khusus dari intervensi gaya hidup yang merupakan cara yang efektif dan sederhana adalah dengan mengubah pola makan seorang individu.

Berbagai zat telah dikaitkan sebagai upaya pencegahan DM tipe 2. Di antaranya adalah teh, kedelai, dan obat-obatan seperti metformin. Namun, di antara semua itu, kedelai, yang tampaknya memiliki peran dalam mencegah terjadinya DM tipe 2, adalah makanan yang lazim ditemui dan digunakan sebagai bahan dasar banyak makanan di Indonesia. Oleh karena itu, dalam karya tulis ini, kami mencoba membahas hubungan kedelai dan pencegahan DM tipe 2, terutama mekanisme kedelai dalam mencegah DM tipe 2 dan pengaruhnya terhadap fitur-fitur DM tipe 2 yang lain.

Landasan Teori

Definisi Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan suatu keadaan yang mencakup sekelompok gangguan metabolik dengan fenotip hiperglikemia.^{1,2} Pada sindrom ini ditemukan gangguan kronis metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein.¹

Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2

Pada DM tipe 2, dijumpai adanya pengaruh predisposisi genetik dan lingkungan. Terdapat dua defek metabolik yang menandai DM tipe 2. Pertama, adanya gangguan sekresi insulin pada sel beta. Kedua, ketidakmampuan jaringan perifer dalam berespon terhadap insulin, yang disebut sebagai resistensi insulin.¹ Pendapat lain mengungkapkan bahwa peningkatan produksi glukosa di hepar juga turut berperan dalam hiperglikemia pada DM tipe 2.^{2,6}

Pada awal perjalanan DM tipe 2, sekresi insulin tampak normal.^{1,2} Kadar insulin

plasma juga tidak berkurang. Pola sekresi insulin yang normalnya berdenyut dan osilatif menjadi lenyap, disertai penurunan fase awal sekresi insulin cepat yang dipicu glukosa. Oleh karena itu, dapat dikatakan bahwa pada awal DM tipe 2 terjadi gangguan sekresi insulin, dan bukan defisiensi sintesis insulin.

Pada perjalanan DM tipe 2 selanjutnya, terjadi defisiensi absolut insulin ringan hingga sedang. Penyebab defisiensi insulin pada DM tipe 2 ini masih belum sepenuhnya diketahui dengan jelas. Diperkirakan terjadi gangguan pengenalan glukosa oleh sel beta. Mekanisme lain kegagalan sel beta pada DM tipe 2 dilaporkan berhubungan dengan pengendapan amiloid di islet. Amiloid dihasilkan dari amilin yang dibentuk oleh sel beta pankreas dan disekresikan bersama insulin sebagai respon terhadap pemberian glukosa. Amiloid bersifat toksik terhadap sel beta, dan amilin yang mengelilingi sel beta mungkin menyebabkan sel beta lebih refrakter.¹

Belakangan pada perjalanan DM tipe 2, defisiensi insulin terjadi, namun tidak cukup parah untuk dapat menjelaskan gangguan metabolik yang terjadi. Resistensi insulin merupakan faktor utama dalam timbulnya DM tipe 2.¹ Resistensi insulin dapat terjadi di tingkat reseptor insulin atau pada salah satu jalur pasca-reseptor yang aktif oleh pengikatan insulin ke reseptornya. Pada DM tipe 2, resistensi insulin diperkirakan terutama berperan pada pembentukan sinyal pascareseptor.¹

Kedelai

Berdasarkan taksonomi, kedelai (atau disebut juga kacang kedelai) termasuk ke dalam ordo Fabaceae dengan spesies *Glycine max* (kedelai putih) dan *Glycine soja* (kedelai hitam).⁷ Kedelai putih adalah tanaman asli negara Asia yang beriklim subtropis dan dibawa ke Indonesia oleh para pedagang dari negara Cina, sementara kedelai hitam merupakan tanaman asli Asia Tenggara.⁷ Kedelai hitam sudah lama dikenal oleh penduduk lokal Indonesia.⁷ Di negara ini, kedelai biasa dijadikan sebagai bahan dasar untuk membuat berbagai macam makanan, seperti tempe, tahu, kecap hitam, dan susu.

Komposisi Kedelai

Kedelai mengandung protein nabati, serat,

vitamin, mineral, dan fitoestrogen (isolavon).⁸ Perpaduan zat-zat tersebutlah yang menyebabkan kedelai memiliki peran dalam homeostasis glukosa dan insulin.⁸ Kedelai terutama banyak diteliti akibat kandungan isoflavonnya.

Kedelai mengandung zat besi sebesar 2-4 mg dalam ½ cup. Walaupun protein kedelai sebenarnya merupakan inhibitor penyerapan besi, secara keseluruhan kedelai mengandung zat besi dalam jumlah cukup sehingga tidak terjadi defisiensi besi.⁹

Berdasarkan data *United States Department of Agriculture* (USDA), 100 gram kedelai yang sudah matang dan direbus mengandung 173 kcal energi, 16,64 gram protein, 8,87 gram lipid, 9,93 gram karbohidrat, 6 gram serat, dan 3 gram gula.

Isoflavon

Isoflavon adalah suatu senyawa difenol.¹⁰ Struktur kimianya serupa dengan hormon estradiol-17.¹¹ Hal itulah yang menyebabkan isoflavon disebut sebagai senyawa fitoestrogen.^{10,12} Walaupun demikian, isoflavon tampaknya memiliki baik efek estrogenik maupun antiestrogenik, bergantung pada jaringan.¹¹ Oleh karena itu, sebagian kalangan melihat isoflavon sebagai zat dengan sifat yang menyerupai *selective estrogen receptor modulator* (SERM).¹¹

Tiga jenis isoflavon yang terkandung di dalam kedelai adalah genistein, daidzein, dan glisitein.¹⁰ Pada makanan berbahan dasar kedelai yang tidak difermentasi, isoflavon terdapat dalam bentuk glikosidanya, yaitu genistin, daidzin, dan glisitin.¹⁰ Proporsi bahan-bahan tersebut di dalam produk kedelai adalah 50-55% genistin/genistein, 40-45% daidzin/daidzein, dan 5-10% glisitin/glisitein.¹⁰ Di antara ketiganya, genistein adalah isoflavon utama di kedelai dan paling banyak diteliti.¹⁰ Komponen tersebut bersifat sebagai inhibitor tirosin kinase dan dapat mempengaruhi jaras pensinyalan sel imun.¹³

PEMBAHASAN

Hubungan Kedelai dan Diabetes Melitus Tipe 2

Yang, et al.⁸ melakukan penelitian di Shanghai, Cina, untuk mencari tahu hubungan

antara asupan makanan berbasis kedelai dengan risiko terjadinya glikosuria. Glikosuria merupakan salah satu indikator terjadinya DM tipe 2, di mana kadar glukosa darah yang terlalu tinggi menyebabkan keluarnya glukosa melalui urin. Studi potong-lintang tersebut melibatkan 39.385 subjek wanita dengan rentang usia 40-70 tahun. Hasil penelitian ternyata menunjukkan bahwa asupan kedelai berbanding terbalik dengan terjadinya glikosuria pada wanita *postmenopause* dengan IMT yang rendah.

Pada tahun 1980, para peneliti Harvard mengadakan suatu penelitian yang melibatkan 84.000 subjek. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara asupan kacang-kacangan dengan risiko DM tipe 2. Subjek yang makan kacang-kacangan sebanyak 1-4 ons/minggu memiliki pengurangan insidens DM tipe 2 sebesar 16% dibandingkan dengan mereka yang jarang makan kacang. Subjek yang makan setidaknya 5 ons/minggu memperlihatkan pengurangan sebesar 27%. Pada saat itu, para peneliti beranggapan bahwa efek tersebut ditimbulkan oleh lemak tak jenuh yang dapat mengontrol insulin dan glukosa.⁵ Namun, penelitian terkini mengungkapkan bahwa efek protektif tersebut juga diperankan oleh bahan-bahan lain yang terkandung dalam kacang-kacangan, seperti isoflavon dan protein.

Memang sebuah penelitian lain memperlihatkan hasil yang berbeda. Heidemann, et al.¹⁴ mencoba mengidentifikasi pola diet yang berkaitan dengan pertanda-pertanda diabetes tertentu (seperti HbA1C plasma dan *C-reactive protein*) serta hubungannya dengan insidens DM tipe 2. Penelitian ini memang menunjukkan hasil bahwa konsumsi kacang-kacangan yang tinggi (termasuk kedelai) justru terkait dengan meningkatnya risiko DM tipe 2. Namun, ternyata, asupan kacang-kacangan dan kedelai tersebut biasa dikombinasikan dengan sosis, daging sapi, atau daging babi. Konsumsi makanan tersebut pun akan meningkatkan risiko DM tipe 2.

Hal tersebut dikonfirmasi oleh studi lain yang melibatkan wanita *postmenopause* dengan DM tipe 2. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa pola makan tinggi kedelai selama tiga bulan ternyata dapat mengu-

rangi kadar insulin saat puasa dan memperbaiki resistensi insulin. HbA1C juga ditemukan berkurang.¹⁵ Pada subjek penelitian ini, terjadi pengurangan kolesterol total dan kolesterol LDL sebesar masing-masing 4 dan 7%. Pada pria dengan DM tipe 2, pemberian minuman kedelai yang mengandung isoflavan, protein kedelai, dan serat kedelai dua kali sehari selama enam minggu mampu menurunkan kolesterol LDL sebesar 10%, trigliserida sebesar 22%, homosistein sebesar 14%, dan apoB11 sebesar 30%. Hal-hal itu sangat penting dalam mencegah komplikasi pada penderita DM tipe 2.

Akhirnya, penelitian lain di Shanghai menunjukkan bahwa konsumsi kacang-kacangan, khususnya kedelai, memiliki hubungan dengan berkurangnya risiko DM tipe 2.¹⁶ Selain itu, pada studi kohort yang dilakukan di Belanda dan Finlandia, serta pada studi lain yang melibatkan populasi lansia, terdapat hubungan terbalik antara konsentrasi glukosa setelah TTGO dengan seringnya mengkonsumsi kacang-kacangan, termasuk kedelai.¹⁶

Pengaruh Kedelai Terhadap Fitur-fitur Diabetes Melitus Tipe 2

Kadar Glukosa Darah

Pada studi eksperimental yang dilakukan oleh Choi, et al.,¹⁷ tikus-tikus diabetes non-*obese* dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok kontrol dan kelompok genistein dan daidzein. Ternyata, kadar glukosa darah kelompok genistein dan daidzein lebih rendah secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol. Kelompok kontrol menunjukkan hasil pengukuran glukosa darah sebesar $13,8 \pm 2,6$ mmol/L. Sementara, kelompok genistein dan daidzein menunjukkan hasil $5,5 \pm 0,8$ mmol/L dan $5,0 \pm 0,6$ mmol/L, atau sebesar 40 dan 36% lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol.

Saat tikus diinjeksikan glukosa, kadar glukosa darah pada kelompok genistein dan daidzein kembali normal pada waktu yang lebih cepat dibandingkan kelompok kontrol, meskipun tidak ada perbedaan pada 120 menit pertama. Hal tersebut menunjukkan bahwa genistein dan daidzein mempengaruhi glukosa darah saat puasa, namun tidak saat

postprandial.

Kadar Insulin Plasma

Masih pada percobaan Choi, et al.,¹⁷ kadar insulin plasma pada kelompok genistein dan daidzein mengalami kenaikan secara signifikan. Kadar insulin plasma pada kelompok kontrol adalah $3,6 \pm 0,7$ μ L U/L, sedangkan pada kelompok genistein adalah $7,8 \pm 0,0$ μ L U/L dan kelompok daidzein adalah $9,5 \pm 0,0$ μ L U/L. Hal itu menunjukkan bahwa genistein dan daidzein mampu meningkatkan kadar insulin plasma sehingga tercapai kontrol glikemik yang lebih baik.

Penelitian Jayagopal, et al.¹⁸ menyatakan bahwa konsumsi 12 g protein kedelai dengan 132 mg isoflavan (genistein 53%, daidzein 37%, glisitein 10%) pada wanita *postmenopause* dengan DM tipe 2 selama 12 minggu mampu menurunkan kadar insulin puasa sebesar 8,09%. Penurunan insulin ini menunjukkan bahwa terjadi perbaikan pada resistensi insulin.

Kadar Peptida C

Kadar peptida C plasma senada dengan hasil yang didapatkan mengenai kadar insulin plasma. Kadar peptida C plasma kelompok kontrol adalah $96,6 \pm 19,5$ pmol/L.¹⁷ Sementara itu, kadar peptida C plasma kelompok genistein adalah $463,3 \pm 20,0$ pmol/L dan kelompok daidzein adalah $689,8 \pm 20,8$ pmol/L.¹⁷

Kadar Glukagon Plasma

Terdapat sedikit kontroversi mengenai kadar glukagon plasma pada subjek dengan asupan kacang kedelai. Studi terdahulu menunjukkan adanya peningkatan glukagon plasma.¹⁷ Namun, pada penelitian yang dilakukan oleh Choi, et al.,¹⁷ asupan genistein dan daidzein tampaknya tidak berpengaruh terhadap kadar glukagon plasma. Tapi, memang terjadi peningkatan rasio insulin/glukagon plasma.¹⁷ Penelitian lain menyebutkan bahwa asupan campuran isoflavan kedelai 0,1% menurunkan kadar glukagon plasma pada tikus yang ramping, namun tidak berpengaruh pada tikus yang *obese*.¹⁷

Sel Beta Pankreas

Pada tikus yang mendapatkan asupan isofla-

von, terdapat lebih banyak sel beta (β) yang positif insulin.¹⁷

Jalur Glukoneogenesis Hati

Asupan genistein dan daidzein menurunkan aktivitas hepatic glukosa-6-fosfatase (G6Pase) dan fosfoenolpiruvat karboksikinase (PEPCK) secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol.¹⁷ G6Pase adalah enzim yang bertugas untuk mengatalisis tahap akhir glikoneolisis dan glukoneogenesis. Sementara, enzim PEPCK mengatalisis perubahan oksaloasetat menjadi fosfoenolpiruvat. Tahap tersebut merupakan bagian dari jalur glukoneogenesis. Aktivitas kedua enzim yang diturunkan oleh asupan genistein dan daidzein pun akan menyebabkan jalur glukoneogenesis terhambat dan membantu menurunkan kadar glukosa darah.¹⁷

Selain itu, hasil terbaru menunjukkan bahwa asupan genistein dan daidzein mampu menghambat oksidasi beta asam lemak hepatic.¹⁷ Hal itu dapat terjadi karena kedua zat tersebut mampu mengubah metabolisme glukosa hepatic untuk produksi energi.

Kolesterol

Penelitian pada 117 wanita *postmenopause* menunjukkan bahwa diet yang diperkaya isoflavon (rasio genistein terhadap daidzein 2:1, 50mg/hari) memang tidak memiliki efek signifikan terhadap konsentrasi plasma lipid, glukosa, maupun insulin, namun meningkatkan kolesterol HDL pada sekelompok subjek dengan Keugan polimorfisme gen β reseptor estrogen.¹⁹

Mekanisme Kedelai untuk Mencegah Diabetes Melitus Tipe 2

Secara umum, konsumsi kacang-kacangan, khususnya kedelai, dapat mengurangi risiko terjadinya DM tipe 2 dengan mekanisme yang serupa dalam mengurangi risiko obesitas.²⁰ Kacang-kacangan memiliki kandungan serat yang tinggi, lemak yang rendah, serta indeks glikemik yang rendah. Karena obesitas merupakan faktor risiko utama terhadap DM tipe 2, maka konsumsi kacang-kacangan dapat mencegah DM tipe 2. Pada pasien dengan intoleransi glukosa, kedelai meningkatkan toleransi terhadap glukosa dan

respon terhadap insulin.²⁰

Kacang-kacangan juga memiliki kandungan magnesium dan serat yang tinggi. Kedua zat tersebut diketahui dapat menurunkan risiko DM tipe 2. Pada DM tipe 2, biasa terdapat kekurangan magnesium. Akibat kekurangan magnesium, sekresi insulin menjadi lebih lemah dan sensitivitas jaringan terhadap insulin juga berkurang. Keadaan tersebut pada akhirnya dapat berujung menjadi DM. Pemberian suplemen magnesium selama empat minggu pada suatu uji klinik *double blinded* mampu meningkatkan sekresi dan kerja insulin secara bermakna.

Mekanisme pencegahan DM tipe 2 oleh kedelai juga terjadi melalui *peroxisome-proliferator activated receptors* (PPAR).^{21,22} PPAR merupakan reseptor inti yang berperan dalam homeostasis lipid sel dan kerja insulin. Pada pengikatan ligan, PPAR teraktivasi dan berikatan dengan sekuens *peroxisome-proliferator response element* (PPRE) pada promoter gen teregulasi-PPAR. PPAR α berperan mengendalikan transkripsi gen yang berperan pada katabolisme lipid. PPAR γ mengendalikan ekspresi gen yang berperan dalam diferensiasi adiposit dan sensitivitas terhadap insulin. Ligan PPAR γ mencakup asam lemak tak jenuh dan turunannya, termasuk glitazon, obat untuk meningkatkan sensitivitas terhadap insulin yang digunakan untuk mengobati DM tipe 2. Ligan PPAR α mencakup asam lemak jenuh dan tak jenuh termasuk obat golongan fibrat yang biasa digunakan untuk menurunkan kadar lemak dalam darah dan juga untuk DM tipe 2. Aktivasi PPAR α dan PPAR γ meningkatkan oksidasi- β dan sensitivitas terhadap insulin, sedangkan konsentrasi lipid darah dan hati mengalami penurunan.^{21,22} Penelitian pada sel secara *in vitro* dan pada hewan menunjukkan bahwa isoflavon pada kedelai memiliki efek hipolipidemik dan antidiabetik melalui aktivasi reseptor PPAR, baik PPAR α maupun PPAR γ .^{21,22}

Penelitian lain secara *in vitro* menunjukkan bahwa kedelai memiliki efek farmakologis langsung pada kontrol glikemik, termasuk menghambat tirosin kinase, perubahan jumlah dan afinitas reseptor insulin, fosforilasi intraseluler, dan perubahan pada transpor glukosa. Secara spesifik, isoflavon memiliki

kemampuan antidiabetik melalui penghambatan ambilan glukosa pada *brush border* usus, inhibisi α -glukosidase, dan inhibisi tirosin kinase.¹⁸

Protein kedelai dapat mengurangi adipositas dengan menghambat sekresi insulin dari sel β pankreas atau dengan menghambat lipogenesis dan meningkatkan lipolisis pada hati dan adiposit.¹⁶ Masih pada tikus, protein kedelai dapat meningkatkan produksi adiponektin pada jaringan lemak.¹⁵ Rendahnya adiponektin berkaitan dengan resistensi insulin dan diabetes, sehingga peningkatan adiponektin dapat mencegah terjadinya diabetes maupun progresinya apabila telah terjadi.

Percobaan eksperimental yang melibatkan tikus gemuk galur Wistar mencoba melihat efek asupan asam lemak dan protein yang berbeda terhadap toleransi glukosa dan ekspresi gen reseptor insulin.²³ Salah satu kelompok mendapatkan asupan protein kasein atau kacang kedelai sementara kelompok yang lain tidak.²³ Hasilnya, konsentrasi mRNA reseptor insulin di hati dan jaringan adiposa lebih tinggi pada tikus yang mendapatkan asupan protein kacang kedelai.²³

Penelitian-penelitian pada hewan semacam itu menunjukkan bahwa protein dan isoflavon pada kedelai dapat meningkatkan kontrol glikemik, mengurangi kebutuhan insulin, dan meningkatkan sensitivitas terhadap insulin.⁸ Efek antidiabetik isoflavon pada tikus diperantarai oleh PPAR.¹⁶

Kedelai untuk Pencegahan Komplikasi Diabetes Melitus Tipe 2

Konsumsi kacang-kacangan, khususnya kedelai, tidak hanya berperan dalam mencegah terjadinya DM tipe 2, tetapi juga mencegah komplikasi kronik pada orang yang telah menderita DM tipe 2.¹⁴ Salah satunya adalah pencegahan komplikasi gagal ginjal pada DM tipe 2. Hal ini dinyatakan dengan berkurangnya kehilangan albumin pada urin sebesar 9,5%.¹⁴

Pada pria dengan DM tipe 2, pemberian minuman kedelai yang mengandung isoflavon, protein kedelai, dan serat kedelai dua kali sehari selama enam minggu mampu menurunkan kolesterol LDL sebesar 10%, trigliserida sebesar 22%, homosistein sebesar 14%, dan apoB11 sebesar 30%.¹⁵ Hal-hal

tersebut sangat penting dalam mencegah komplikasi pada penderita DM tipe 2.

Selain itu, penelitian pada 117 wanita *postmenopause* menunjukkan bahwa diet yang diperkaya isoflavon (rasio genistein terhadap daidzein 2:1, 50mg/hari) mampu meningkatkan kolesterol HDL pada sekelompok subjek dengan polimorfisme gen β reseptor estrogen.¹⁹ Hasil tersebut didukung oleh penelitian lain yang menunjukkan bahwa terjadi peningkatan kolesterol HDL setelah pemberian protein kedelai yang mengandung isoflavon.²⁴ Penelitian yang sama menunjukkan bahwa kedelai berperan pula dalam menurunkan kolesterol total,^{15,24,25} serta kolesterol LDL.^{15,24,25,26}

Kebutuhan Kedelai di Indonesia

Kedelai di Indonesia merupakan bahan pangan yang banyak dikonsumsi masyarakat. Konsumsi kedelai di Indonesia pada tahun 2004 mencapai 2,955 ton. Kebutuhan kedelai perkapita di Indonesia mencapai 13,41 kg.

Rekomendasi Konsumsi Kedelai

Konsumsi kedelai dapat menjadi bagian dari pola makan penderita diabetes. Rendahnya indeks glikemik kedelai menjadikan kedelai dapat diberikan kepada penderita DM tipe 2 tanpa meningkatkan glukosa darah secara drastis.¹⁵

Jumlah kedelai yang harus dikonsumsi untuk menghasilkan "efek terapi" masih dalam penelitian.²⁰ Akan tetapi, 30 gram protein kedelai/hari terbukti memiliki efek hipokolesterolemia.²⁰ Efek tersebut akan mencegah terjadinya DM tipe 2 maupun komplikasinya. Konsumsi kedelai dalam berbagai bentuk dapat dilihat pada lampiran tabel 2.

Jumlah isoflavon dalam produk kedelai beraneka ragam. Kedelai matang, kedelai panggang, tepung kedelai, dan protein kedelai bertekstur merupakan sumber isoflavon yang baik (<5,1-5,5 mg isoflavon per gram protein kedelai). Sumber isoflavon lain adalah kedelai hijau (3,3 mg isoflavon per gram protein kedelai), dan tempe (3,1 mg isoflavon per gram protein kedelai). Tahu, protein kedelai terisolasi, dan beberapa jenis susu kedelai mengandung <2 mg isoflavon per gram protein kedelai. Produk seperti konsentrat pro-

tein kedelai hanya mengandung sedikit isoflavon, yaitu <0,3 mg per gram protein kedelai.²⁰ Konsumsi protein kedelai harian sebanyak 47 gram mampu menurunkan total kolesterol sebanyak 9%, kolesterol LDL sebanyak 13%, dan trigliserida sebanyak 11%.¹⁸

PENUTUP

Kesimpulan

Di seluruh dunia, khususnya Indonesia, peningkatan angka kejadian DM tipe 2 secara pesat membutuhkan perhatian khusus untuk dibuatnya suatu cara pencegahan yang efektif dan sederhana. Penelitian-penelitian menunjukkan bahwa ternyata intervensi gaya hidup, di antaranya perubahan diet, dapat menurunkan risiko terjadinya DM tipe 2 dengan cukup efektif.

Kedelai, sebagai bahan makanan yang sudah lama dikenal oleh penduduk lokal Indonesia, selama ini telah diteliti secara luas manfaatnya untuk kesehatan. Berdasarkan apa yang telah kami bahas, ternyata kedelai dapat mencegah DM tipe 2 secara tidak langsung melalui pencegahan obesitas. Selain itu, asupan kedelai ternyata dapat menurunkan kejadian glukosuria, mengurangi kadar insulin, memperbaiki resistensi insulin, dan mengurangi HbA1C (pertanda diabetes). Hal-hal tersebut dapat terjadi karena kedelai mengandung isoflavon, protein kedelai, serat, dan bahan-bahan lain yang terbukti mampu menurunkan angka kejadian DM tipe 2. Selain itu, konsumsi kedelai juga mampu mengurangi kejadian komplikasi pada penderita DM tipe 2. Untuk itu, kami mengajukan kedelai sebagai bagian dari diet sehari-hari untuk mencegah terjadinya DM tipe 2.

Saran

Menyadari peran serta sebagai manusia yang bertanggung jawab, maka disarankan:

- Agar di Indonesia dilakukan penelitian lebih mendalam mengenai mekanisme yang melandasi kedelai dalam mencegah DM tipe 2.
- Agar dibuat rekomendasi jumlah asupan kedelai dalam pola makan sehari-hari yang tepat dan sesuai, mengingat belum ada penelitian yang secara spesifik membahas mengenai hal tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Diabetes mellitus. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, editors. Robbins and Cotran's pathologic basis of disease [book on CD-ROM]. 7th ed. Pennsylvania: Elsevier; 2005.
2. Diabetes mellitus. In: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser S, Jameson JL, et al, editors. Harrison's principles of internal medicine [book on CD-ROM]. 17th ed. New York: McGraw Hill; 2008.
3. Cockram CS. The epidemiology of diabetes mellitus in the Asia-Pacific region. HKMJ 2000;6:43-52.
4. Pengurus Besar Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Konsensus pengelolaan dan pencegahan Diabetes Melitus tipe 2 di Indonesia 2006 [book on CD-ROM]. 1st ed. Jakarta: PB. PERKENI; 2006.
5. Rahajeng E. Risiko kebiasaan minum kopi pada kasus toleransi glukosa terganggu terhadap terjadinya Diabetes Melitus tipe 2. Disertasi untuk memperoleh gelar Doktor dalam Ilmu Epidemiologi pada Universitas Indonesia. Jakarta: Program Doktor Ilmu Epidemiologi Program Pascasarjana Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia; 2004.
6. Guven S, Keunzi JA, Matfin G. Diabetes mellitus and the metabolic syndrome. In: Porth CM. Pathophysiology: concepts of altered health states. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.987-1015.
7. Kedelai [Online]. 2009 November 22 [cited 2010 January 12]; Available from: URL:<http://id.wikipedia.org/wiki/Kedelai>.
8. Yang G, Shu XO, Jin F, Elasy T, Li HL, Li Q, et al. Soyfood consumption and risk of glycosuria: a cross-sectional study within the Shanghai Women's Health Study. European Journal of Clinical Nutrition 2004;58:615-20.
9. Heber D. Plant foods and phytochemicals in human health. In: Berdanier CD, Dwyer J, Feldman EB. Handbook of nutrition and food. 2nd ed. New York: CRC Press; 2008. p.1175-85.
10. Messina MJ and Wood CE. Soy isofla-

- vones, estrogen therapy, and breast cancer risk: analysis and commentary. *Nutrition Journal* 2008;7:17-27.
11. Anupongsanugool E, Teekachunhatean S, Rojanasthien N, Pongsatha S, and Sangdee C. Pharmacokinetics of isoflavones, daidzein and genistein, after ingestion of soy beverage compared with soy extract capsules in postmenopausal Thai women. *BMC Clinical Pharmacology* 2005;5:2.
 12. Mahan LK, Escott-Stump S. Krause's food & nutrition therapy. 12th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008. p.281.
 13. Droke EA, Hager KA, Lerner MR, Lightfoot SA, Stoecker BJ, Brackett DJ, et al. Soy isoflavones avert chronic inflammation-induced bone loss and vascular disease. *Journal of Inflammation* 2007;4:17-28.
 14. George A. Soy and diabetes. Cited 2010 January 12. Available from: URL:http://www.soyfoodscanada.com/Uploads/Resources/Files/34_SOY%20AND%20DIABETES.pdf.
 15. Heidemann C, Hoffmann K, Spranger J, Klipstein-Grobusch K, Mohlig M, Pfeiffer AFH, and Boeing H. A dietary pattern protective against type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) – Potsdam study cohort. *Diabetologia* 2005;48:1126-34.
 16. Villegas R, Gao YT, Yang G, Li HL, Elasy TA, Zheng W, et al. Legume and soy food intake and the incidence of type 2 diabetes in the Shanghai Women's Health Study. *Am J Clin Nutr* 2008;87:162-7.
 17. Choi MS, Jung UJ, Yeo J, Kim MJ, Lee MK. Genistein and daidzein prevent diabetes onset by elevating insulin level and altering hepatic gluconeogenic and lipogenic enzyme activities in non-obese diabetic (NOD) mice. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24:74-81.
 18. Jayagopal V, Albertazzi P, Kilpatrick ES, Howarth EM, Jennings PE, Hepburn DA, et al. Beneficial effects of soy phytoestrogen intake in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(10):1709-14.
 19. Hall WL, Vafeiadou K, Hallund J, Bügel S, Koebnick C, Reimann M, et al. Soy-isoflavone-enriched foods and inflammatory biomarkers of cardiovascular disease risk in postmenopausal women: interactions with genotype and equol production. *Am J Clin Nutr* 2005;82:1260-8.
 20. Anderson JW, Randles KM, Kendall CWC, Jenkis DJA. Carbohydrate and fiber recommendations for individuals with diabetes: a quantitative assessment and meta-analysis of the evidence. *Journal of the American College of Nutrition* 2004;23(1):5-17.
 21. Mezei O, Banz WJ, Steger RW, Peluso MR, Winters TA, Shay N. Soy isoflavones exert antidiabetic and hypolipidemic effects through the PPAR pathways in obese Zucker rats and murine RAW 264.7 cells. *J Nutr* 2003;133:1238-43.
 22. Shen P, Liu MH, Ng TY, Chan YH, Yong EL. Differential effects of isoflavones, from *astragalus membranaceus* and *pueraria thomsonii*, on the activation of PPAR α , PPAR γ , and adipocyte differentiation in vitro. *J Nutr* 2006;136:899-905.
 23. Iritani N, Sugimoto T, Fukuda H, Komiya M, Ikeda H. Dietary soybean protein increases insulin receptor gene expression in Wistar fatty rats when dietary polyunsaturated fatty acid level is low. *J Nutr* 1997;127:1077-83.
 24. Zhan S, Ho SC. Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. *Am J Clin Nutr* 2005;81(2):397-408.
 25. Crouse JR, Morgan T, Terry JG, Ellis J, Vitolins M, Burke GL. A randomized trial comparing the effect of casein with that of soy protein containing varying amounts of isoflavones on plasma concentrations of lipids and lipoproteins. *Arch Intern Med* 1999;159:2070-6.
 26. Zhuo X, Melby MK, Watanabe S. Soy isoflavone intake lowers serum LDL cholesterol: a meta-analysis of 8 randomized controlled trials in humans. *J Nutr* 2004;134:2395-400.

Manfaat Tai Chi Sebagai Terapi Fibromialgia

Albert Susanto*, Sonnia Haryani*, Gerry Setiawan*

*Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

Abstrak

Fibromialgia adalah sindrom muskuloskeletal kronis yang ditandai dengan nyeri otot, kelelahan, nyeri sendi dan nyeri tekan pada beberapa titik di tubuh. Tidak ada pengobatan yang terbukti sukses mengobati sindrom ini dan pengobatan yang diterapkan sekarang adalah kombinasi dari edukasi, obat-obatan, latihan fisik dan terapi kognitif.

Karya tulis ini berupa tinjauan pustaka, bertujuan untuk mengkaji manfaat latihan Tai Chi sebagai terapi fibromialgia. Pada beberapa penelitian, Tai Chi terbukti dapat meringankan nyeri kronis, termasuk nyeri pada pasien fibromialgia. Tai Chi mempengaruhi neuroendokrin dalam tubuh dan membantu memutuskan "*pain-cycle*". Kesimpulan kami, latihan Tai Chi sebagai terapi bermanfaat dalam mengobati fibromialgia, baik dari segi etiologi maupun dari segi simptomatis. Akan tetapi, tetap diperlukan penelitian lebih lanjut dengan sampel yang lebih besar.

Kata kunci : Fibromialgia, Tai Chi

Abstract

Fibromyalgia is a chronic musculoskeletal syndrome which is characterized by muscle pain, fatigue, joint pain, and tenderness on certain parts of the body. There is no treatment proved to be successful to cure this syndrome and the treatment which is applied now is a combination of education, drugs, physical exercise, and cognitive therapy.

This review is aimed to explain the benefit of Tai Chi as a one form of therapy of fibromyalgia. Several researches show that Tai Chi has been proven to reduce chronic pain, as well as in patient with fibromyalgia. Tai Chi has effect on neuroendocrine system and contribute in cutting off the "*pain cycle*".

Conclusion: Tai Chi exercise shows benefit as a therapy of fibromyalgia, as in etiological view or symptomatic view. However, more researches with more samples are still in need to be conducted.

Keywords : Fibromyalgia, Tai Chi

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Fibromialgia adalah sindrom muskuloskeletal kronis yang diyakini muncul dari kelainan otak mengolah stimuli nyeri.¹⁻⁵ Lebih dari 200 orang di dunia menderita fibromialgia dan prevalensi dari fibromialgia meningkat seiring bertambahnya usia, mengenai 5% dari seluruh wanita di dunia dengan puncak usia 30 - 50 tahun.^{6,7} Tingkat kejadian di klinik rheumatologi dilaporkan sebagai kelainan ketiga tersering setelah *low back pain* dan *osteoarthritis*, bahkan lebih sering daripada rheumatoid arthritis.^{1,6-8}

10 - 25% penderita tidak mampu bekerja dan sisanya memerlukan modifikasi dari pekerjaan mereka, sehingga menimbulkan kerugian bagi negara.^{2,7,9} Tidak ada metode pengobatan yang efektif dalam mengobati fibromialgia.¹ Obat-obatan yang digunakan antara lain analgesik dan antidepresan, serta perubahan gaya hidup.^{2,10-12}

Tai Chi merupakan latihan dengan gerakan lembut berintensitas rendah, dikombinasi teknik relaksasi dan pernafasan yang dalam.¹³ Latihan ini banyak digunakan untuk nyeri kronis, seperti arthritis dan *low back pain*.^{14,15} Latihan Tai Chi meningkatkan kekuatan otot, keseimbangan, kualitas tidur, koordinasi dan menurut beberapa bukti, fibromialgia.^{3,16,17}

Tujuan

Tujuan dari penulisan adalah mengkaji pengaruh Tai Chi dalam mengintervensi sindrom fibromialgia baik dari segi etiologi maupun segi simptomatik.

TINJAUAN PUSTAKA

Fibromyalgia

Fibromialgia adalah sindrom muskuloskeletal kronik yang ditandai nyeri otot dan sendi yang meluas, dan adanya titik nyeri pada otot, ligamen serta insersi tendon tanpa ditemukan

penyebab alternatif, seperti inflamasi maupun cedera.^{1,2,18-23,24,25} Seringkali penyakit ini diasosiasikan dengan gejala lain, seperti susah tidur, kelelahan, gangguan kognitif, dan *mood* yang menurun.^{2,19-21}

Sampai sekarang penyebab pasti fibromialgia tidak diketahui secara pasti.^{22,26,27,28} Beberapa teori berpendapat bahwa fibromialgia terjadi akibat kerusakan otot, tidur yang tidak nyenyak, abnormalitas hormonal, psikofisiologis, atau adanya gangguan pada sistem saraf pusat dalam mengolah stimuli nyeri.^{1,2,19,29} Adapula faktor eksogen yang diduga sebagai penyebab, antara lain trauma, infeksi virus, bakteri, dan parasit.^{22,28,30} Faktor genetik juga diduga mempunyai peran tertentu dimana fibromialgia sering terjadi bersamaan dengan penyakit autoimun, seperti SLE, *rheumathoid arthritis*, dan sindrom Sjogren.^{22,26,31} Beberapa keadaan dapat meningkatkan resiko seseorang mengalami fibromialgia, antara lain trauma fisik, operasi, infeksi, dan stress psikologis yang signifikan.^{5,29} Selain itu, gender juga memiliki peranan penting dimana seorang wanita memiliki resiko 10 kali lebih tinggi untuk mengalami fibromialgia daripada pria.^{1,31,32}

Beberapa kelainan pada CNS (*Central Nervous System*) dicetuskan sebagai faktor yang mempengaruhi patogenesis fibromialgia. Pada penderita fibromialgia, jumlah serotonin dan triptopan rendah di dalam CSF (*Cerebrospinal Fluid*), padahal serotonin memiliki fungsi dalam regulasi rasa sakit dan tidur NREM (*Non Rapid Eye Movement*), sedangkan triptopan adalah prekursor serotonin.^{2,22} Selain itu, terjadi peningkatan sekresi neurotransmitter substansi P tiga kali lipat dari kadar normal, dimana substansi P berfungsi sebagai neurotransmitter sensorik yang memediasi rangsang nyeri, sentuh dan temperature.^{2,22,28,33} Akibat peningkatan substansi P, terjadilah penyebaran nyeri yang luas dan *hyperalgesia*. Reapon kortisol terhadap stres juga mengalami penurunan, padahal kortisol dapat menurunkan sensitifitas nyeri.³⁴

Gejala utama dari fibromialgia adalah nyeri kronis dan menyebar pada otot, ligamen dan insersi tendon.^{21,22} Nyeri digambarkan seperti terbakar, digigit, atau rasa tidak nya-

man, serta rasa lelah yang dirasa paling berat saat bangun tidur dan tengah hari.^{1,2,21} Gejala khas dari fibromyalgia adalah adanya *tender point* pada beberapa bagian tubuh yang lebih sensitif terhadap nyeri dibandingkan daerah lain.^{1,2,25-27} Gejala – gejala dari fibromialgia membaik saat liburan atau cuaca yang hangat, peregangan, mandi air hangat, dan pemi-jatan.^{2,22}

Tidak ada metode pengobatan yang terbukti sukses untuk mengobati fibromialgia.^{1,27} Meskipun demikian, obat – obatan yang dapat meningkatkan kualitas tidur sering digunakan untuk terapi fibromyalgia.^{1,2,22} Obat anti – depresan juga memiliki efek mengurangi gejala fibromialgia untuk pasien dengan atau tanpa depresi.^{2,28} Selain terapi medikamentosa, latihan fisik yang teratur memiliki efek dalam mengurangi gejala fibromialgia.^{2,27,28,30} Jenis latihan yang digunakan adalah latihan yang *low impact* dan dimulai dengan intensitas yang ringan, sekitar 20 – 30 menit dengan frekuensi 3 – 4 kali seminggu.²²

Tai Chi

Tai Chi, yang berasal dari Cina sebagai suatu bentuk ilmu bela diri, merupakan latihan untuk tubuh dan pikiran.^{13,25,35,36} Praktisi menggerakkan tubuh mereka secara perlahan, menggunakan gerakan lembut, dan dengan kesadaran penuh, sekaligus menggunakan pernafasan yang dalam dan terkontrol.^{13,35,37,38} Tai Chi adalah latihan “seimbang” yang mengintegrasikan beberapa komponen kunci dari latihan fisik, fungsi jantung dan pernafasan, kekuatan, keseimbangan, dan fleksibilitas dengan pernafasan dalam dan elemen relaksasi serta konsentrasi mental.^{35,38-41}

Manfaat latihan Tai Chi terhadap kesehatan antara lain meningkatkan daya angkat beban, kondisi fisik, kekuatan otot, koordinasi, fleksibilitas, relaksasi tubuh, relaksasi pikiran, fokus, pernafasan, memperbaiki postur dan keseimbangan (menurunkan resiko jatuh terutama pada orang lanjut usia). Tai Chi juga berefek meningkatkan kualitas tidur, meningkatkan *mood*, mengurangi persepsi nyeri dan kaku.^{13,25,35,36,38,41-43} Pada tahun 2007, studi yang dibiayai NCCAM (*National Center for Complementary and Alternative*

Medicine) mengenai respon imun terhadap virus *varicella zoster* memperlihatkan bahwa Tai Chi dapat meningkatkan sistem imun dan meningkatkan kesehatan secara keseluruhan pada orang lanjut usia.^{13,41}

PEMBAHASAN

Pengaruh Tai Chi Terhadap Tubuh Manusia

Format unik dari latihan Tai Chi adalah variasi gerakan dengan karakteristik halus, lambat dan *low-impact*.^{44,45} Tai Chi mengandung gerakan mengayun konstan, bergeser, dan bergerak ke segala arah, kiri dan kanan, depan dan belakang. Tai Chi memerlukan konsentrasi tinggi dan koordinasi antara pikiran dan tubuh. Akan tetapi bila dipelajari dalam jangka waktu tertentu, gerakan tersebut akan menjadi otomatis, santai dan natural.⁴⁴ Tai Chi melatih komponen fisik, psikologis, sosial dan spiritual dalam seseorang.¹⁷

Salah satu keuntungan yang didapat dari Tai Chi adalah melalui gerakan lambat yang terkoordinasi ini, terbentuk stimulus *sensory-feedback* yang kuat, yang selanjutnya memperkuat proses sensori-motor secara umum. Akibatnya, sistem sensori-motor, termasuk vestibular dan proprioseptif, meningkat dan terintegrasi menjadi yang lebih efektif dan efisien.⁴⁴ Hasilnya, gerakan Tai Chi mampu memfasilitasi mekanisme adaptasi dan homeostasis tubuh. Terlebih lagi, latihan *low impact* dapat meningkatkan koordinasi dan kegesitan sehingga meningkatkan struktur dan fungsi tubuh.⁴⁵⁻⁴⁷

Pengaruh Tai Chi terhadap kekuatan otot memiliki hasil berbeda – beda pada berbagai penelitian.^{44,48} Peningkatan signifikan pada kekuatan otot ekstensor dan fleksor lutut didapatkan pada penelitian oleh Lan dan koleganya (1998) pada manula selama 12 bulan. Penelitian Uhlig dan kawan - kawan menunjukkan Praktik Tai Chi selama 12 minggu pada pasien *rheumatoid arthritis* meningkatkan kekuatan otot ekstrimitas bawah dan *endurance* serta meringankan sendi yang bengkak.⁴⁸ Terdapat peningkatan kepercayaan diri, kemampuan bergerak, stabilitas tubuh dan pengurangan rasa sakit di lutut dan pergelangan.⁴⁶⁻⁴⁸ Praktisioner Tai Chi jangka panjang menunjukkan adanya

peningkatan waktu reaksi pada otot *hamstrings* dan *gastrocnemius*. Tai Chi juga merupakan intervensi yang aman dan efektif untuk menjaga kepadatan mineral tulang pada wanita *menopause*, meningkatkan formasi tulang melalui peningkatan *reuptake* kalsium.⁴⁶

Luliano dan kawan - kawan (2011) mengemukakan, Tai Chi mengaktifkan respon termoregulasi. Suhu kulit wajah, tangan, dan kaki meningkat akibat terjadinya peningkatan aliran darah. Respon Tai Chi ini sama dengan latihan relaksasi lain, yang berkaitan dengan vasodilatasi perifer dan peningkatan suhu di tangan.⁴⁹

Tsang dan Chan (2006) mengemukakan, latihan Tai Chi menyebabkan penurunan signifikan profil lipid, kolesterol total dan LDL (*low-density lipoprotein*). Studi Richerson dan Rosendale (2007) juga menunjukkan penurunan level *HbA1c* pada pasien sehat usia lanjut. Penelitian lain dengan jangka waktu yang lebih pendek menunjukkan perbaikan pada resistensi insulin.⁴⁶

Pada sistem kardiovaskular, berbagai penelitian menyatakan bahwa praktik Tai Chi menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik.^{45,46} Intervensi Tai Chi jangka pendek juga meningkatkan kesehatan *cardiopulmonary*. Studi - studi yang lain menunjukkan adanya peningkatan pada *peak O2*, *peak work rate*, *VO2 peak*. Dari sudut pandang ilmu fisiologi olahraga, peningkatan ini merupakan hasil dari kontraksi otot, peningkatan sirkulasi darah, dan oksidasi jaringan.⁴⁶

Tai Chi sebagai latihan tubuh dan pikiran mengintegrasikan peningkatan fisiologis dengan psikologis termasuk meningkatkan kepercayaan diri, kualitas hidup, dan motivasi.^{45,46} Pada studi yang dilakukan Abbot (2007) dan Irwin (2004), terlihat adanya peningkatan dimensi kualitas, seperti persepsi umum kesehatan, fungsi sosial, vitalitas, dan kesehatan mental. Selain itu, didapatkan perbaikan *mood* dan relaksasi yang lebih baik pada praktisioner Tai Chi.⁴⁶

Dari perspektif *behavioral-immunological*, Tai Chi menurunkan aktivitas nervus simpatik dan menurunkan level kortisol. Penurunan stres psikologis terjadi melalui produksi mediator dari sel T regulator *transforming growth factor beta* (TGF- β) dan

interleukin 10 (IL-10).⁴⁶

Pengaruh Tai Chi Terhadap Nyeri Kronis Pada Pasien Fibromialgia

Mekanisme biologis Tai Chi dapat mempengaruhi jalur klinis dari fibromialgia belum dapat dipastikan. Sebagai suatu jenis intervensi yang kompleks dan multikomponen, Tai Chi bekerja melalui berbagai variabel dalam meningkatkan kesehatan pasien fibromialgia. Latihan fisik menunjukkan peningkatan kekuatan otot dan level laktat dalam darah pada pasien dengan fibromialgia.⁴ Peningkatan keadaan psikososial, meningkatkan kepercayaan diri, dan membantu pasien dalam mengatasi rasa takut terhadap nyeri dapat diperoleh melalui Tai Chi. Pernafasan dan gerakan yang teratur mendukung terciptanya keadaan santai dan ketenangan mental, yang kemudian dapat meningkatkan titik ambang nyeri dan membantu memutuskan "*pain-cycle*".^{4,35} Semua komponen ini dapat mempengaruhi neuroendokrin dan fungsi kekebalan tubuh, begitu pula dengan *neurochemical* dan jalur analgesik yang menghasilkan peningkatan keadaan umum fisik, psikologis, dan psikososial, dan kualitas hidup secara keseluruhan pada pasien fibromialgia.^{4,50}

Gangguan tidur stage 4 yang diderita pasien fibromialgia mengakibatkan kurangnya sekresi *Growth Hormone* (GH) yang penting dalam perbaikan otot.² Selain itu, Pasien fibromialgia juga mengalami gangguan mood dan stres psikologis.^{2,19,20,21} Latihan Tai Chi dapat meningkatkan kualitas tidur sehingga dapat mengatasi gangguan tersebut.^{13,35,43} Peningkatan kualitas tidur, penurunan stres, serta peningkatan *mood* diperoleh dari metode relaksasi yang didapat pada latihan Tai Chi.^{35,45,46,50}

Sama seperti terapi farmakologis, program latihan juga harus diterapkan pada pasien fibromialgia. Hasil yang ingin dicapai pada pasien fibromialgia adalah peningkatan kebugaran jasmani secara umum, meningkatkan kesejahteraan emosional, dan status fungsional mereka.^{2,27,28,30,51}

Pada saat tubuh mengalami trauma, akan dikeluarkan substansi biokemikal yang bekerja membentuk mikro-adhesi pada saat otot tidak bergerak. Adhesi ini menjadi lebih fibrotik secara progresif semakin lama tidak

digerakkan. Bila tubuh digerakkan lagi dalam jangka waktu yang pendek, reaksi ini dapat dibalikkan. Bila tubuh semakin tidak digerakkan, maka otot akan menjadi semakin kaku dan kencang.²

Jones dan Clark mengemukakan lima prinsip yang harus disertakan dalam resep latihan pasien fibromialgia. Pertama, meminimalisasi mikrotaruma pada otot, karena mikrotrauma menyebabkan nyeri terlokalisir sehingga nyeri pada seluruh tubuh semakin parah. Karena itu, latihan intensitas ringan diprioritaskan pada fase awal latihan. Prinsip kedua, meminimalisasi sensitisasi sentral. Pasien harus menghindari aktivitas berat yang dapat memperparah gejala, yang kemudian, mengakibatkan rasa enggan untuk latihan. Prinsip ketiga, penekanan pada latihan intensitas rendah. Program latihan bertahap harus diterapkan untuk mencegah penurunan kondisi tubuh. Prinsip keempat, mengenali kebutuhan latihan tiap individu. Latihan yang dilakukan harus menyenangkan sehingga dapat memaksimalkan manfaatnya. Prinsip terakhir, memaksimalkan latihan mandiri. Dengan melakukan ini, pasien mengembangkan kontrol tubuh mereka, yang akan bermanfaat bagi kesehatan fisiologis dan psikologis. Kelima prinsip ini ada di dalam latihan Tai Chi.⁵¹

SIMPULAN

Tai Chi yang merupakan latihan tubuh dan pikiran dapat digunakan sebagai terapi fibromialgia. Latihan Tai Chi meningkatkan batas ambang nyeri dan memutuskan "*pain-cycle*" pada nyeri kronis. Selain itu, metode relaksasi Tai Chi memperbaiki kualitas tidur yang selanjutnya memperbaiki sekresi GH yang berguna untuk perbaikan otot. Tai Chi juga meningkatkan keadaan umum, psikologis dan psikososial, sehingga memperbaiki kualitas hidup pasien fibromialgia secara keseluruhan.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian dengan jangka waktu yang lebih panjang dengan jumlah sampel dan kontrol yang lebih besar, sehingga dapat dikaji lebih lanjut mengenai pengaruh jangka panjang Tai Chi terhadap fibromialgia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Crowther-Radulewicz CL, McCance KL. *Alteration of Musculoskeletal Function*. In : McCance KL, Huether SE, Brashers VL, Rote NS, editors. *Pathophysiology The Biologic Basis for Disease in Adults and Children, 6th ed*. Canada : Mosby Elsevier, 2010; p. 1606-1608.
2. Langford CA, Gilliland BC. *Fibromyalgia*. In : Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed*. U.S.A. : McGraw-Hill Companies, Inc., 2008; p. 2175-2177.
3. Marcione M. *Tai chi eases fibromyalgia symptoms, study finds*. 2010. Available from: <http://www.physorg.com/news201370975.html>
4. Wang C, Schmid CH, Roncs R, Kalish R, Yin H, Goldenberg DL, et al. *A Randomized trial of Fibromyalgia*. N Engl J Med. 2010;363:743-54.
5. Mayo Foundation for Medical Education and Research. *Fibromyalgia (definition)*. Mayo Clinic. 2011. Available from: <http://www.mayoclinic.com/health/fibromyalgia/DS00079>
6. Yeh GY, Kaptchuk TJ, Shmerling RH. *Prescribing Tai Chi for Fibromyalgia – Are We There Yet?* [editorials]. N Engl J Med 2010; 363:8
7. Spaeth M. *Epidemiology, costs, and the economic burden of fibromyalgia*. [editorial]. Arthritis Research & Therapy 2009, 11:117
8. Winfield JB. *Fibromyalgia (background)*. 2011. Medscape. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/329838-overview>
9. Winfield JB. *fibromyalgia (Prognosis)*. 2011. Medscape. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/329838-overview#aw2aab6b2b5>
10. Mayo Foundation for Medical Education and Research. *Fibromyalgia (treatments and drugs)*. Mayo Clinic. 2011. Available from: <http://www.mayoclinic.com/health/fibromyalgia/DS00079/DSECTION=treatments%2Dand%2Ddrugs>
11. Mayo Foundation for Medical Education and Research. *Fibromyalgia (lifestyle and home remedies)*. Mayo Clinic. 2011. Available from: <http://www.mayoclinic.com/health/fibromyalgia/DS00079/DSECTION=lifestyle%2Dand%2Dhome%2Dremedies>
12. Mayo Foundation for Medical Education and Research. *Fibromyalgia (Alternative medicine)*. Mayo Clinic. 2011. Available from: <http://www.mayoclinic.com/health/fibromyalgia/DS00079/DSECTION=alternative%2Dmedicine>
13. Redwine L, Wang C, Yeh GY, Khalsa PS. *Tai Chi: An Introduction*. National Center for Complementary and Alternative Medicine. 2010. Available from: <http://nccam.nih.gov/health/taichi/introduction.htm>
14. Hall A, Maher C, Latimer J, Ferreira M. *The effectiveness of Tai Chi for Chronic Musculoskeletal Pain Conditions: A Systematic Review and Meta-Analysis*. American College of Rheumatology. 2009; 61:717-724
15. Hall AM, Maher CG, Latimer J, Ferreira ML, Lam P. *A randomized controlled trial of tai chi for long-term low back pain (TAI CHI): Study rationale, design, and methods*. BMC Musculoskeletal Disorders 2009, 10:55 doi:10.1186/1471-2474-10-55
16. Han A, Judd M, Welch V, Wu T, Tugwell P, Wells GA. *Tai chi for rheumatoid arthritis*. Cochrane Library. 2010. Available from: <http://summaries.cochrane.org/CD004849/tai-chi-for-rheumatoid-arthritis>
17. Belluck P. *Tai Chi Reported to Ease Fibromyalgia*. [Newspaper]. New York Times. 2010 August 19;sect A:16. Available from: <http://www.nytimes.com/2010/08/19/health/19taichi.html#>
18. Shiel Jr WC. *Watch and Learn About Fibromyalgia*. 2011. WebMD. Available from: http://www.rxlist.com/fibromyalgia_slideshow_learn_about_fibromyalgia/article.htm
19. DynaMed. *Fibromyalgia*. EBSCO. 2011. Available from: <http://>

- web.ebscohost.com/dynamed/detail?sid=4e923321-2560-4346-821b-742e586d1d97%40ses-sionmgr10&vid=1&hid=24&bdata=JnNpdGU9ZHluYW1lZC1saXZlJnNjb3BIPXNpdGU%3d
20. Biundo JJ. *Fibromyalgia (Myofacial Pain Syndrome; fibrositis; Fibromyositis)*. The Merck Manual for Health Care Professional. 2008. Available from: http://www.merckmanuals.com/professional/musculoskeletal_and_connective_tissue_disorders/bursa_muscle_and_tendon_disorders/fibromyalgia.html#v908031
 21. NFA staff. *Fibromyalgia (symptoms)*. National Fibromyalgia Association. 2009. Available from: http://fnaware.org/site/PageServer?b3b4.html?pagename=fibromyalgia_symptoms
 22. Sjah OKM. *Fibromyalgia dan Nyeri Myofasial*. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata K, Setiati S, editors. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. ed 5. Jakarta Pusat: Interna Publishing, 2009; p. 2709-2713.
 23. Biundo JJ. *Fibromyalgia*. The Merck Manual Home Health Handbook for Patients & Caregivers. 2008. Available from: http://www.merckmanuals.com/home/bone_joint_and_muscle_disorders/muscle_bursa_and_tendon_disorders/fibromyalgia.html#v733040
 24. Delwo A. *Understanding Fibromyalgia Pain 7 Types of Fibromyalgia Pain*. About.com Health's Disease and Condition. 2011. Available from: <http://chronicfatigue.about.com/od/whatisfibromyalgia/a/fibromyalgiapain.htm>
 25. Starlanyl DJ. *T'ai Chi and Musculoskeletal Pain*. Fibromyalgia (FM) and Chronic Myofascial Pain (CMP) with Devin Starlanyl. 2010. Available from: <http://homepages.sover.net/~devstar/TaiChiandMusculoskeletalPain.pdf>
 26. McPhee SJ, Papadakis MA, Rabow MW, editors. *2011 Current Medical Diagnosis & Treatment*. 50th ed. U.S.A. : McGraw-Hill Companies, Inc., 2011.
 27. NIH: National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. *Fibromyalgia*. Medline Plus Trusted Health Information for You. Available from: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/fibromyalgia.html>
 28. FDA (*Food and Drug Administration*). *Living with Fibromyalgia, Drugs Approved to Manage Pain*. FDA Consumer Health Information (U.S. Food and Drug Administration). July 17th, 2008. Available from: www.fda.gov/consumer/updates/ibromyalgia062107.html
 29. Levesque MC. *Fibromyalgia Causes*. WebMD Medical Reference. February 19th 2010. Available from: <http://www.webmd.com/fibromyalgia/guide/fibromyalgia-causes>
 30. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, National Institutes of Health. *What is Fibromyalgia?* [Fast Facts: An Easy-to-Read Series of Publications for the Public]. U.S. Food and Drug Administration. July 2011.
 31. Familydoctor.org editorial staff. *Fibromyalgia*. 2010. Available from: <http://familydoctor.org/familydoctor/en/diseases-conditions/fibromyalgia.printerview.all.html>

Potensi *Nanocarrier Dotap:Cholesterol (DOTAP:CHOL)* Berbasis Senyawa *Allyl Sulfur* Sebagai Modalitas Utama Nanoterapi Dalam Penatalaksanaan Kanker Serviks

I Made Yoga Prabawa*, Gede Febby Pratama Kusuma*, Agus Desiartama*

*Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

Email: yoga_prabawa1504@yahoo.com ; No. HP: 085737000292

Abstrak

Laporan WHO pada tahun 2008 menyebutkan bahwa kanker serviks merupakan kanker terbanyak kedua yang diderita wanita di seluruh dunia dan 80% dari data ini berasal dari negara yang berpendapatan rendah dan negara berkembang termasuk Indonesia. Menurut data Globocan, terdapat 40.000 kasus baru kanker serviks dengan sekitar 22.000 kematian pada perempuan di Asia Tenggara. Indonesia berada di peringkat pertama dengan 15.050 kasus baru dan kematian 7.566 jiwa dalam setahun. Terkait tentang permasalahan yang ada, beberapa metode pencegahan kanker serviks umumnya sudah diterapkan seperti pemberian vaksin, namun hanya berguna untuk beberapa varian HPV. Angka mortalitas dan morbiditas yang tinggi mengindikasikan belum adanya terapi yang mampu mengeradikasikan sel kanker secara sempurna. Sehingga diperlukan modalitas terapi yang baru dan efektif. Nanoterapi merupakan metode penghantaran partikel berukuran nano dan umumnya digunakan sebagai transfer gen. *Nanocarrier* berbahan dasar lemak seperti *DOTAP:Chol* berbasis senyawa *allyl sulfur* memiliki efektifitas yang baik dalam eradikasi sel kanker dengan melakukan apoptosis jalur mitokondria. *Allyl sulfur* akan mencetuskan lisis pada membran mitokondria dengan mengaktivasi protein *Bax* yang memiliki fungsi ganda antara lain meningkatkan ekspresi gen TSG p53 dan pengeluaran sitokrom-C yang memicu aktivasi *caspase* Apaf-1 dan berikatan dengan beberapa *caspase* lainnya sampai terjadi degradasi apoptosom oleh makrofag.

Kata Kunci: *allyl sulfur, DOTAP:Chol, kanker serviks.*

Abstract

In 2008, WHO reported that cervical cancer is the second largest cancer which suffered by woman in the whole world, and 80% of this data came from low income countries and developing countries, included Indonesia. According to Globocan data, there are 40.000 cervical cancer new cases with 22.000 death on woman in South East Asia. Indonesia is in first place with 15.050 new cases and 7.566 death per year. Related to this existing problem, some method in preventing cervical cancer generally been applied such as vaccine, but only useful for several HPV variant. High mortality and morbidity rate indicates the absence of therapy which capable to eradicate cancer cell perfectly. So, the new and effective therapy modality is needed. Nanotherapy is a particle delivery method with nano sized and generally used as gen transfer. Lipid based nanocarrier such as *DOTAP:Chol* with *allyl sulphur* compound have a good effectivity in eradicating cancer cell with executing a mitochondrial pathway apoptotic. *Allyl sulphur* will trigger lysis on mitochondrial membrane by activating *Bax* protein which capable to increase expression of TSG p53 gen and cytochrome-C expenditure which trigger *caspase* Apaf-1 activation and binding with other several *caspase* until apoptosom degradation by macrophages occur.

Key words: *allyl sulphur, cervical cancer, DOTAP:Chol.*

PENDAHULUAN

Kanker serviks merupakan pertumbuhan dari suatu kelompok sel yang tidak normal pada serviks (leher rahim).¹ Menurut laporan WHO, pada tahun 2008 menyebutkan bahwa kanker serviks merupakan kanker terbanyak kedua yang diderita wanita di seluruh dunia dan 80% dari data tersebut berasal dari negara yang berpenda-

patan rendah dan negara berkembang termasuk Indonesia.² Indonesia berada pada peringkat pertama di Asia Tenggara dengan 15.050 kasus baru dan jumlah kematian sebanyak 7.566 jiwa dalam setahun.³ Prevalensi kasus kanker serviks di Indonesia masih tinggi dan merupakan permasalahan yang harus segera dilakukan intervensi. Lebih dari 70% kasus kanker serviks di Indonesia ditemukan pada saat stadium lanjut atau di atas

2B.⁴ Umur penderita antara 30-60 tahun dan terbanyak pada umur 45-50 tahun. Periode laten dari fase prainvasif untuk menjadi invasif sekitar 10 tahun, namun hanya 9% dari perempuan berumur kurang dari 35 tahun yang menunjukkan keganasan serviks uteri yang invasif pada saat didiagnosis, sedangkan 53% dari karsinoma insitu terdapat pada wanita dibawah umur 35 tahun.³

Beberapa metode pencegahan kanker serviks umumnya sudah diterapkan seperti penyediaan vaksin diantaranya jenis *quadrivalent* dan *bivalent*.^{4,5} Namun, pencegahan hanya mampu melakukan intervensi sebelum kanker memasuki stadium yang tergolong parah. Penanganan pada kanker serviks umum yang telah ada saat ini ada tiga diantaranya operasi, penyinaran (radiasi), dan kemoterapi namun angka mortalitas dan morbiditas yang masih tinggi mengindikasikan terapi yang ada belum mampu mengeradikasikan sel kanker secara sempurna sehingga diperlukan modalitas terapi yang baru dan efektif.^{6,7,8} Penelitian oleh *National Nanotechnology Initiative* pada 2004 berhasil menemukan solusi yang lebih baik dengan menciptakan *nanocarrier* sebagai bahan pembawa partikel atau senyawa yang dirasa mampu bertindak sebagai *drug delivery* dengan bersifat spesifik ke sel target kanker.⁹ Namun *nanocarrier* yang saat ini beredar masih bersifat pengantar gen dalam modalitas utama nanoterapi. Terapi gen yang saat ini sudah sering digunakan adalah dengan jenis induksi *tumor suppressor gen* (TSG).¹⁰

Suatu penelitian yang baru telah menunjukkan bahwa *nanocarrier* berbahan dasar lemak, *DOTAP:cholesterol* (*DOTAP:Chol*), mampu mengantarkan plasmid DNA secara efisien secara intravena dan dapat dikatakan sebagai *drug delivery* gen pada kasus kanker paru-paru.⁹ Namun sampai saat ini belum pernah dilakukan penelitian ataupun pengkajian terkait penggunaan senyawa *allyl sulfur* sebagai modalitas utama nanoterapi dalam penatalaksanaan kanker serviks dengan menggunakan *nanocarrier DOTAP:Chol*. Senyawa *allyl sulfur* merupakan senyawa larut lemak yang dihasilkan oleh tanaman *Allium Sativum L.* yang mampu menginduksi

apoptosis sel, menghambat proliferasi sel, dan mampu mengeradikasi sel kanker dengan administrasi jalur sistemik.

PEMBAHASAN

Kanker Serviks

Kanker serviks adalah karsinoma yang tumbuh di daerah leher rahim (serviks), yaitu suatu daerah pada organ reproduksi wanita yang terletak antara rahim (uterus) dengan liang senggama (vagina). Kanker serviks berasal dari metaplasia epitel di daerah skuamokolumnar, yaitu daerah peralihan mukosa vagina dan mukosa kanalis servikalis.¹¹ Kanker ini timbul sebagai akibat infeksi persisten dari satu atau lebih *Human Papilloma Virus* (HPV) tipe onkogenik.² Virus Papilloma merupakan genus dari keluarga *Papovaviridae*. Selama ini telah dikenal lebih dari 200 tipe HPV.¹¹ HPV yang benar-benar karsinogenik untuk manusia dan berkaitan erat dengan timbulnya kanker serviks adalah tipe 16 dan 18.¹² Infeksi HPV pada serviks terjadi akibat mikroabrasi pada jaringan epitel genital yang memberikan akses pada partikel virus ke sel target. Secara umum diketahui bahwa lesi yang ditimbulkan akan menimbulkan ekspresi pada protein virus E1 dan E2 yang mempertahankan DNA HPV sebagai episom dan memfasilitasi pemisahan genom yang benar selama fase pembelahan sel.¹³ Virus penghasil onkoprotein utama, E6 dan E7, memainkan peran penting dalam ketahanan episom virus dengan mengganggu siklus sel.^{14,15} Perkembangan kanker serviks dimulai dari adanya lesi prakanker yang disebut servikal intraepitelial neoplasia (*Cervical Intraepithelial Neoplasia*, CIN).¹⁶ CIN terbagi menjadi tiga tingkatan yakni CIN 1 menandakan adanya replikasi HPV yang aktif dan jarang menjadi kanker, sebagian besar dapat sembuh spontan.¹⁷ Sebaliknya, CIN 2 dan CIN 3 merupakan prekursor kanker yang potensial.¹⁸ CIN dapat berkembang menjadi kanker serviks invasif. Ini dimulai dari stadium mikroinvasif yang biasanya asimtomatis, tidak terlihat pada pemeriksaan dengan spekulum dan harus didiagnosis secara histologis dengan menggunakan sampel jaringan. Kanker mikroinvasif kemudian menjadi kanker invasif

yang lebih besar dan dapat menyebar ke vagina, dinding pelvis, kandung kemih, rektum, dan metastasis ke organ lainnya.¹⁹ Selain itu, sel kanker serviks juga mengekspresikan timbulnya antigen SCC-Ag dan reseptor asam folat secara spesifik. Ekspresi tersebut timbul dari stadium awal sampai lanjut yang memberikan tanda spesifik pada sel yang terkena kanker serviks. Infeksi HPV terjadi dalam persentase besar pada wanita yang aktif secara seksual. Faktor resiko terjadinya kanker serviks yang telah dibuktikan antara lain melakukan hubungan seksual dibawah umur 18 tahun, karakteristik pasangan seksual, riwayat ginekologis, agen infeksius, dan merokok.^{20,21,22}

Allium Sativum L

Kandungan kimia dari *Allium sativum L.* yang memiliki aktivitas biologi dan bermanfaat dalam pengobatan adalah senyawa organosulfur. Kandungan senyawa organosulfur yang paling berperan adalah *allyl sulfur* yang larut dalam lemak, diantaranya seperti *diallyl sulfide* (DAS/C₆H₁₀S), *diallyl disulfide* (DADS/C₆H₁₀S₂), dan *diallyl trisulfide* (DATS/C₆H₁₀S₃).^{23,24}

DOTAP:Chol

Nanoterapi adalah suatu mekanisme pengobatan menggunakan suatu pembawa yang disebut *nanocarrier*. Adapun jenis-jenis *nanocarrier* yang digunakan seperti: *nanoparticles, liposome, micelles, carbon nanotubes, dendrimers, quantum dots, and nanofibers*.^{25,26} Keseluruhan mekanisme di atas memiliki potensi besar dalam terapi kanker dan mengurangi efek samping untuk efisiensi suatu terapi. Salah satu contoh *nanocarrier* adalah *DOTAP:Chol* yang merupakan suatu *nanocarrier* berbahan lemak (hidrofobik) serta bersifat kation dalam pengantaran asam nukleat secara *in vivo*. Sifat yang berbahan dasar lemak tentu mengakibatkan *DOTAP:Chol* memiliki karakteristik hidrofobik dan mampu menembus membran plasma pada dinding sel. Disamping itu ukuran yang kecil berkisaran 200-400 nm serta memiliki muatan positif sebesar 2 mV. *DOTAP* secara umum mempunyai struktur molekuler C₄₃H₈₃NO₈S dan berat molekul 774,21.⁹ Dalam proses kerjanya, *DO-*

TAP:Chol mentransmisikan partikel obat secara lokal dan sistemik.²⁷ *DOTAP:Chol* dinilai memiliki kemampuan pengantaran yang lebih baik dibandingkan *nanocarrier* berbahan lemak lainnya dikarenakan memiliki stabilitas dan mampu mereduksi interaksi yang timbul dengan protein darah dalam penelitian secara *in vivo*.²⁸ Umumnya ada dua jenis *DOTAP* yang sudah dikembangkan secara sintesis antara lain *DOTAP* (N-[1-(2,3-*dioleoyloxy*)propyl]-N,N,N-trimethylammonium chloride): *DOPE* (*dioleoylphosphatidylethanolamine*) dan *DOTAP* [1-(2, 3-*dioleoyloxy*) propyl]-N,N,N-trimethylammonium chloride): *Chol* (*Cholesterol*). Kedua jenis itu digunakan untuk transfer gen yang berbeda, pada *DOTAP:DOPE* digunakan untuk mentransmisikan gen p53 sedangkan *DOTAP:Chol* umumnya digunakan untuk mentransmisikan gen BiKDD, E1A, dan Fus1. Kedua jenis *DOTAP* tersebut sudah digunakan dalam percobaan klinis fase 1 pada manusia untuk mengatasi kanker pankreas, payudara, dan paru-paru dengan jalur administrasi intravena (IV). Dalam sebuah penelitian yang dilakukan oleh University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA menyatakan bahwa dalam percobaan klinis fase 1, *DOTAP:Chol* dapat digunakan untuk mengatasi *non small cell lung cancer* (NSCLC) pada manusia dan digunakan sebagai pembawa TSG (E1A, p53, Flit, IL-24, BiKDD) dan Fus-1 secara intravena pada kanker yang sudah mengalami metastasis.²⁹

Cara Memperoleh Senyawa *Allyl Sulfur* pada *Allium sativum L*, Konstruksi *DOTAP:Chol*, serta Mekanisme Enkapsulasi *Allyl Sulfur* dengan *DOTAP:Chol*.

Ekstraksi dari bawang putih menggunakan metode maserasi. Maserasi merupakan cara penyarian sederhana yang dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari selama beberapa hari pada temperatur kamar dan terlindung dari cahaya.³⁰

Ekstraksi dilakukan menggunakan pelarut air dan etanol. Peragaman dilakukan pada suhu ekstraksi (23°C, 40°C, dan 60°C) dan lama ekstraksi (0,5 jam, 1 jam, 2 jam, dan 4 jam) ekstraksi menggunakan air, pada

suhu 60° C dan lama ekstraksi 4 jam. Ekstraksi bawang putih dengan ethanol pada suhu 0° C akan menghasilkan *Alliin*. Ekstraksi dengan etanol dan air pada suhu 25° C akan menghasilkan *Allisin* dan tidak menghasilkan *Alliin*. Sedangkan ekstraksi dengan metode distilasi uap (100° C) menyebabkan seluruh kandungan *Alliin* berubah menjadi *Allil sulfida*.

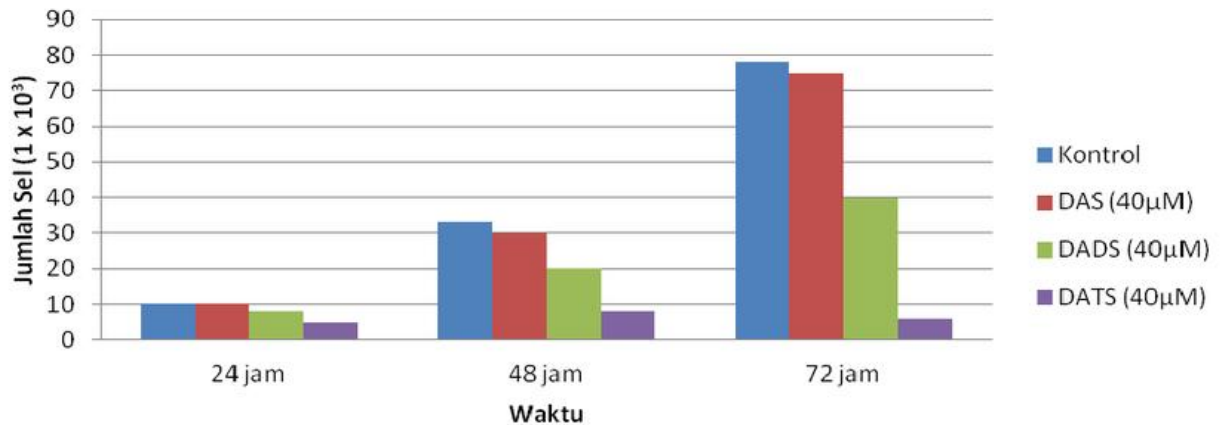
Ekstrak murni dibuat dengan memeras 800 gram bawang putih yang telah dikupas dan cairan perasan kemudian dipekatkan dengan bantuan *evaporator*. Untuk ekstrak air dan etanol, masing-masing 400 gram bawang putih yang telah dikupas dan dibersihkan, dihancurkan lalu dimaserasi dalam pelarut air atau etanol selama 3 x 24 jam. Masing-masing pelarut kemudian dipekatkan dengan bantuan *evaporator*. Masing-masing ekstrak dibuat dengan konsentrasi 25%, 50%, dan 75% dengan pelarut masing-masing kecuali pada ekstrak murni dengan dua macam pelarut yaitu masing-masing dengan air dan etanol 70%.^{30,31} Dalam satu buah *Allium sativum L* yang memiliki berat berkisar 5-7 gram terdapat unsur sulfur dengan jumlah netto 65 mg. Ini berarti dengan maserasi 400 gram akan mendapatkan 3,71 gram senyawa *allyl sulfur*. Dalam percobaan secara *in vivo* dengan menggunakan tikus seberat 200 gram, dilakukan penelitian dengan menginjeksikan 40 μM , yang apabila dikonversikan dalam gram maka akan didapatkan nilai 0,0876 gram.^{32,33,34} Dosis tersebut digunakan pada tikus, dan setelah didapatkan dosisnya tentu dengan menggunakan tabel konversi LAURENCE & BACHARACH 1964 dapat di kalkulasikan dengan perhitungan $0,0876 \text{ mg} \times 56,0 = 4,9 \text{ mg}$. Proses selanjutnya yang dilakukan sebelum enkapsulasi adalah menyiapkan *DOTAP:Chol*. Dilakukan manufaktur *DOTAP:Chol* yang memerlukan input energi untuk dispersi lemak atau senyawa fosfolipid dalam medium *aqueous*. Bahan-bahan yang digunakan antara lain reagen *DOTAP*, medium kultur, dan larutan buffer HBS (20 mM HEPES, 150 mM NaCl, pH 7,4). Proses dimulai dengan melarutkan 876 mg NaCl didalam 90 ml air yang telah didestilasi kemudian ditambahkan 2 ml HEPES 1M dalam pH yang telah disesuaikan yakni 7,4 dan la-

kukan terus sampai mencapai volume 100 ml. Filtrasi larutan melewati filter steril dengan pori-pori 0,22 μm . Langkah selanjutnya adalah melarutkan 121 mg Tris-HCL dan 29 mg EDTA kedalam 90 ml air destilasi dengan mempertahankan pH pada 7,4 sampai mencapai 100 ml. Filtrasi kembali dengan filter steril berpori-pori 0,22 μm . Selanjutnya berikan 30 μl reagen *DOTAP* didalam tabung reaksi steril dan penuhi dengan larutan 100 μl HBS yang telah dibuat.³⁵⁻³⁹

Proses selanjutnya adalah dengan melakukan enkapsulasi senyawa *allyl sulfur* (DAS, DADS, dan DATS) ke dalam *DOTAP:Chol*. Proses bermula dengan melarutkan $4,9 \times 10^3 \mu\text{g}$ *allyl sulfur* dalam buffer HBS (konsentrasi final 0,1 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$) dan tambahkan 100 μl *DOTAP:Chol*. Inkubasikan larutan yang telah di transfeksi tersebut selama 10-15 menit pada suhu 15-25°C. Kemudian tambahkan senyawa 40 mM lemak yang berisikan 300 mM sukrosa, 30 mM EDTA, dan 20 mM asam 2-*morpholineethanesulfonic*. Setelah itu *Ionophore* kation A23187 dengan konsentrasi final 7 μM ditambahkan selanjutnya campuran tersebut diinkubasi pada suhu 65° C selama 1 jam untuk membuat penyatuan dengan *DOTAP:Chol*.^{40,41} Dalam keadaan padat komponen lemak dari *DOTAP:Chol* akan terdegradasi lebih lambat sebagaimana mobilitas obat, terutama komponen obat dengan kandungan sulfur, dalam lemak padat akan lebih rendah jika dibandingkan dengan lemak cair.⁴² Senyawa *allyl sulfur* seperti DAD, DADS, dan DATS mempunyai peranan penting, dalam hal ini mampu menekan proliferasi dan induksi diferensiasi dari sel normal secara bertahap. Hal ini terjadi dengan cara menurunkan kemampuan regulasi pada beberapa komponen siklus sel.

Dalam studi yang dilakukan pada manusia, senyawa DATS mampu menghambat proliferasi sel abnormal pada kanker paru-paru sebesar 70%.⁴³ Secara garis besar, DAS, DADS, dan DADS mampu menurunkan proliferasi sel berlebihan dengan frekuensi yang berbeda dalam rentang waktu yang sama. Studi lain menunjukkan bahwa suatu pertumbuhan sel yang abnormal dalam rentang waktu 72 jam, sel kanker yang bertindak sebagai kontrol mampu

Tabel 1. Efektifitas DAS, DADS, dan DATS dalam Menekan Proliferasi Sel Kanker



berproliferasi sebanyak 75×10^3 tanpa intervensi dari senyawa *allyl sulfur*.³⁴ Namun setelah adanya intervensi pada sel kanker yang tidak bertindak sebagai kontrol, senyawa *allyl sulfur* mampu menurunkan jumlah sel yang berproliferasi menjadi 65×10^3 (DAS), 40×10^3 (DADS), dan 6×10^3 (DATS). Dalam penelitian tersebut diberikan senyawa *allyl sulfur* dalam kadar yang sama yakni sebanyak $40 \mu\text{M}$. Senyawa *allyl sulfur* DATS memiliki efektifitas yang lebih baik dikarenakan mampu menekan jumlah sel kanker hampir setara dengan sel sebelum mengalami proliferasi.³⁴

Mekanisme Administrasi dan Internalisasi nanocarrier DOTAP:Chol Berbasis Senyawa Allyl Sulfur pada Penatalaksanaan Kanker Serviks

Jenis Administrasi Nanocarrier DOTAP:Chol Berbasis Allyl Sulfur

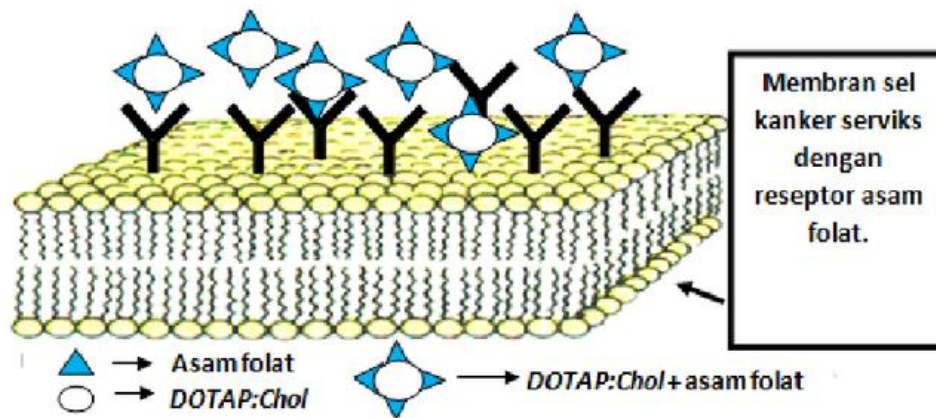
Semua jenis *nanocarrier* pada umumnya dapat di administrasikan melalui jalur sistemik yakni jalur enteral dan parenteral.⁴⁴ Namun pada *DOTAP:Chol* tentunya tidak bisa melalui jalur enteral yang mekanisme administrasinya akan diserap melalui saluran gastrointestinal seperti melalui rute oral, rute rektal, dan juga rute sublingual mengingat sifat *nanocarrier DOTAP:Chol* memiliki komposisi lipid dan akan sangat memungkinkan perjalanan obat akan terhenti ketika melewati duodenum yang akan dihancurkan oleh enzim lipase. Tidak hanya itu, pada rute oral obat akan mengalami *first*

pass effect sehingga bioavailabilitasnya akan berkurang.⁴⁵ Oleh sebab itu akan dirasa lebih baik jika administrasi dari *nanocarrier* ini melalui jalur parenteral, yaitu secara langsung melalui aliran darah. Adapun beberapa jenis administrasinya, diantaranya metode injeksi (intravaskular, intramuskular, dan subkutan) dan metode non-Injeksi

Metode injeksi dan non-injeksi tersebut merupakan jalur sistemik sehingga perlu dilakukan modifikasi pada permukaan *DOTAP:Chol* dengan menambahkan asam folat. Hal ini dikarenakan asam folat mempunyai kemampuan dalam berikatan dengan reseptor asam folat yang diekspresikan secara khusus oleh sel kanker serviks sehingga target *nanocarrier DOTAP:Chol* bisa dibatasi untuk berikatan dengan sel kanker serviks. Selain jalur sistemik administrasinya bisa dilakukan dengan jalur lokal/ topikal dengan metode pelepasan *nanocarrier DOTAP:Chol* langsung pada sel target.²⁷ Administrasi ini dirasa mungkin untuk dilakukan mengingat semua sel manusia termasuk sel kanker memiliki karakteristik yang sama dari segi membran selnya yang bersifat fosfolipid bilayer.

Proses Internalisasi Nanocarrier DOTAP:Chol Berbasis Allyl Sulfur

Sel kanker memiliki struktur membran yang mirip pada sel normal pada umumnya, yakni terdiri dari dua lipatan fosfat dan lemak yang bersatu membentuk daerah hidrofobik dan hidrofilik hanya saja terdapat perbedaan



Gambar 1. Ilustrasi Modifikasi *DOTAP:Chol* dengan Asam Folat

bahwa sel kanker serviks mengekspresikan antigen disekitar permukaannya yakni SSC-Ag dan reseptor asam folat yang memberikan sinyal letak adanya kanker serviks.⁴⁶ Terkait mekanisme internalisasinya ada dua berdasarkan ada tidaknya reseptor pada *DOTAP:Chol* yakni secara fusi apabila dilakukan secara topikal langsung ke sel target sehingga tidak memerlukan modifikasi pada membran *DOTAP:Chol* dan endositosis via reseptor yang memerlukan modifikasi membran *DOTAP:Chol* dengan asam folat melalui jalur sistemik.

Mekanisme internalisasi dengan cara endositosis berbeda dengan fusi. Dalam hal ini sel kanker serviks mampu berikatan dengan asam folat dikarenakan menurut studi terbaru dari *Winship Cancer Institute at Emory University, Atlanta, Georgia* bahwa pengambilan 143 spesimen dari 95 pasien kanker serviks dengan rincian 47 sel kanker serviks insitu dan 48 telah invasif atau mengalami metastasis, dengan metode *immunohistochemistry*, menunjukkan terekspresinya asam folat.⁴⁷ Pada sel kanker serviks insitu menunjukkan sebanyak 62% dengan tanpa pengecatan, 15% dengan pengecatan lemah +1 (< 25% sel kanker yang digunakan), dan 23% dengan pengecatan kuat +2 (> 25% yang digunakan). Sedangkan, pada sel kanker yang telah invasif menunjukkan angka 50%, 21%, dan 29%.^{46,47} Tingkat ekspresi asam folat dianggap positif ketika karakteristik immunoreaktivitas membran dan sitoplasma sel tersebut hadir.⁴⁸ Oleh sebab itu, modifikasi *DOTAP:Chol* dengan menambahkan asam folat dianggap penting untuk meningkatkan efikasi *nanocarrier* pada reseptor asam folat di sel

kanker serviks. Mekanisme yang terjadi adalah ketika *DOTAP:Chol* berikatan dengan reseptor tersebut akan terjadi internalisasi dengan endositosis.⁴⁹ Terjadinya respon pada filament aktin pada membran sel kanker serviks untuk mengalami depolimerisasi G-aktin dan kontraksi aktin serta miosin pada *coated pit* sehingga terjadi lengkungan pada membran sel, *DOTAP:Chol* masuk dan akan dibungkus oleh *clatrin* yang terdapat di permukaan bagian dalam membran sel kanker serviks.^{46,49}

Mekanisme Kerja *nanocarrier DOTAP:Chol* Berbasis Senyawa *Allyl Sulfur* dalam Penatalaksanaan Kanker Serviks

Mekanisme kerja dari *DOTAP:Chol* dilihat dari stabilitas dan interaksi dengan protein darah. Beberapa hal yang memberikan kontribusi lain dari segi keefektifitasnya adalah ketika diisikan suatu segmen DNA maka akan terbentuk bentuk unik dari *DOTAP:Chol* yaitu seperti struktur vas yang mempertahankan keutuhan DNA dari degradasi yang terjadi pada umumnya.⁹

DOTAP:Chol dapat digunakan untuk transfer gen secara lokal ataupun sistemik.²⁷ Masih belum diketahui secara jelas formulasi dari *DOTAP:Chol* sehingga dapat menghasilkan transfer gen yang sangat efisien. Jenis *DOTAP:Chol* yang dipakai haruslah mampu menembus tumor yang sifatnya solid seperti yang terjadi pada kanker serviks, oleh karena itu jenis *DOTAP:Chol* yang dipakai adalah yang mengandung DOTAP [1-(2, 3-dioleoyloxy) propyl]-N,N,N-trimethylammonium Chloride): Chol (Cholesterol).²⁸

Dalam suatu studi terbaru menjelaskan

bahwa *DOTAP:Chol* tidak hanya bisa mentransfer materi berupa segment DNA, tetapi senyawa kimia lainnya yang larut dalam lemak.⁵⁰ *DOTAP:Chol* hanya berperan sebagai *nanocarrier* untuk membawa suatu materi kedalam sel target, yaitu sel kanker. Oleh sebab itu perlu diinsersikan suatu senyawa *allyl sulfur* kedalam *DOTAP:Chol* yang nantinya akan digunakan dalam upaya eradikasi sel kanker serviks dalam mekanisme apoptosis jalur mitokondria. Sifat *allyl sulfur* seperti DAS, DADS, dan DATS yang memiliki komposisi sulfur serta bersifat larut dalam lemak memungkinkan untuk memasukkan senyawa tersebut kedalam *DOTAP:Chol*. Ketika diinjeksikan kedalam tubuh melalui suntikan intravena (IV) hal tersebut akan menuju sel target yaitu sel kanker. Mekanisme awal yang terjadi adalah *DOTAP:Chol* dengan ukuran kecil melakukan fusi atau endositosis kedalam membran sel dan terus melanjutkan perjalanan kemudian masuk ke dalam membran luar mitokondria. Hal ini memungkinkan terjadi dikarenakan adanya kandungan senyawa lemak yang terdapat pada membran luar mitokondria yaitu *phosphatidylcholine* (43%), *phosphatidylethanolamine* (32,6%), *phosphatidylinositol* (10,3%), *phosphatidylserine* (1,2%), *phosphatidic acid* (4,4%), dan *cardiolipin* atau DAG (5,9%) dengan perbandingan terhadap senyawa protein berkisar 1:1.^{51,52} Perjalanan *DOTAP:Chol* dalam membawa senyawa *allyl sulfur* terus berlangsung dan kemudian menembus membran dalam mitokondria juga, hal ini dikarenakan terdapat pula senyawa lemak dengan perbandingan terhadap protein adalah 1:3.⁵² Insersi *DOTAP:Chol* kini telah sampai pada matriks mitokondria dan senyawa *allyl sulfur* akan dilepaskan didalamnya. Mekanisme pelepasan senyawa *allyl sulfur* terjadi dikarenakan adanya enzim malat yang berfungsi untuk mensintesis lemak.⁵³ Oleh sebab itu permukaan *DOTAP:Chol* yang merupakan lemak dapat dipecah di dalam matriks mitokondria. Pelepasan *allyl sulfur* akan merangsang pembentukan *Bax*, suatu kelompok protein Bcl-2, yang merupakan protein proapoptosis.^{24,54} Di dalam mtDNA terdapat

gen pengkode *Bax* untuk menghasilkan protein *Bax* dengan promotornya memiliki segment nukleotida 5'-AGGTTTGCCT sedangkan basa nukleotida pengkode gennya adalah 5'-GATTAGGTTGGCTTGTTTGTGG.⁵⁵ Segmen basa nukleotida tersebut juga terdapat pada DNA di dalam nucleus (nDNA). Mekanisme yang terjadi adalah *allyl sulfur* seperti *diallyl sulfide*, *diallyl disulfide*, dan *diallyl trisulfide* merangsang ekspresi dari gen *Bax* untuk menghasilkan protein proapoptosis tersebut dan menghambat kerja dari protein anti apoptosis seperti Bcl-2 dan Bcl-X_L.⁵⁵ Proses pembuatan protein *Bax* dimulai dari transkripsi yang dipicu oleh adanya senyawa *allyl sulfur* untuk menghasilkan mRNA 3'-CUAAUCCAACCGAACAAACACC. Gen yang terdapat di dalam mtDNA tidak memiliki intron melainkan daerah D-Loop, yaitu daerah tidak mengkode. Hal inilah yang menyebabkan tidak terjadi pembentukan pre-mRNA *Bax* pada mitokondria dan tidak terjadi pemotongan intron (*splicing*) oleh snRNP. Setelah proses transkripsi terjadi, proses selanjutnya adalah tahapan translasi yang melibatkan mRNA mitokondria dengan ribosom bebas (sub unit rRNA 12S dan 16S) didalam matriks mitokondria. Prosesnya dimulai ketika mRNA berikatan dengan subunit kecil ribosom kemudian terjadi penempelan subunit besar ribosom. Proses translasi berlangsung dari arah 5'-3' yang dimulai dengan inisiasi pada start kodon (pada mitokondria start kodonnya adalah AUA) di *P-site* ribosom serta penempelan tRNA yang membawa asam amino isoleusin. Proses selanjutnya adalah terjadi penempelan tRNA yang baru pada *A-site* ribosom dengan membawa asam amino yang sesuai dengan kodon pada mRNA yang mengkode protein *Bax*. Kedua proses tersebut akan terus berlangsung dan terjadi translokasi tRNA dari *A-site* pindah ke *P-site* dengan perpindahan asam amino dari tRNA pada *P-site* sebelumnya ke *A-site*. Terjadinya perpindahan asam amino diakibatkan oleh pemutusan ikatan ester pada *acceptor stem* (5'-CCA-3') tRNA. Proses translasi terus berlanjut untuk membentuk asam amino yang nantinya menjadi protein *Bax* dan berhenti

ketika sampai pada stop kodon untuk melakukan terminasi. Stop kodon pada mitokondria bukanlah UAA, UAG, dan UGA melainkan AGA dan AGG. Terminasi juga dipicu oleh pelekatan faktor pelepas (*releasing factor*, RF) yaitu RF1 dan RF3 yang melekat pada *A-site* ribosom. RF1 dan RF3 akan melekat dibagian stop kodon pada *A-site* yang kemudian terjadi pelekatan GTP untuk menghidrolisis ikatan peptida dan melepaskan tRNA terakhir pada *P-site*. Kompleksitas pembuatan protein *Bax* tersebut pun berakhir ketika asam amino selesai dibentuk dan mengalami *folding* untuk menjadi protein.

Mekanisme pembuatan protein *Bax* dilanjutkan dengan aktivasinya. Aktivasi dari protein *Bax* akan melisis membran mitokondria sehingga merangsang pelepasan sitokrom-C, aktifitas *caspase* (*cysteine aspartate-specific protease*) yang merupakan kelompok enzim protease sistein berfungsi dalam mengatur serta mengksekusi sel dengan kematian sel terprogram (apoptosis), serta aktivasi protein *Bax* juga akan menimbulkan fragmentasi DNA.⁵⁶⁻⁵⁹

Selain memicu aktivasi dari ekspresi protein *Bax*, senyawa *allyl sulfur* juga berpengaruh terhadap aktifitas *tumor suppressor gene* (TSG) p53. TSG p53 merupakan gen yang mengkode pembentukan protein p53 yang terletak pada kromosom 17p13.1.⁵⁶ TSG p53 terdapat didalam semua DNA didalam tubuh manusia, termasuk di dalam mtDNA. mtDNA memiliki siklus sel yang sama dengan siklus sel pada DNA nukleus yakni akan melewati fase interfase (G_1 , S, dan G_2) kemudian baru memasuki fase M (mitosis). Peranan TSG p53 terdapat ketika munculnya fragmentasi DNA oleh protein *Bax*, yang akan menghentikan siklus sel pada fase interfase dengan mengaktifasi *cyclin-dependent kinase inhibitor* (CDKI) seperti p16, p17, p18, p27, dan p57.⁵⁶ Aktifitas ini tentunya tidak mungkin terjadi pada kanker serviks mengingat telah terjadi inaktivasi protein p53 oleh protein E6 dari HPV kanker serviks. Namun suatu studi dari *University of California* menemukan bahwa senyawa *allyl sulfur* pada *Allium sativum L* merangsang ekspresi p53 terhadap aktifitas protein E6 dan

meningkatkan aktivasinya.⁶⁰ Hal tersebutlah yang mengakibatkan aktivasi CDKI tetap dapat berlangsung.

Mekanisme kompleks yang terjadi pada senyawa *allyl sulfur* pada mtDNA memiliki peranan penting dalam pengeluaran sitokrom-C.^{58,59} Tidak hanya itu, kebocoran membran mitokondria juga menyebabkan pengeluaran senyawa *apoptosis-inducing factor* (AIF) seperti DIABLO dan Smac untuk menetralkan sejumlah inhibitor *caspase* yang dikenal sebagai *inhibitor for apoptosis* (IAP) yang nantinya akan meningkatkan laju apoptosis.⁶¹ Pelepasan sitokrom-C dari mitokondria menuju sitoplasma mengakibatkan aktivasi dari aktivator *caspase* Apaf-1 (*apoptotic protease-activating factor-1*), berikatan dengan ATP/ADP, dan *caspase* 9 yang nantinya akan membentuk apoptosom.^{58,59,61} Apoptosom nantinya akan bertindak sebagai aktivator pada inisiator *caspase*. *Caspase* 9 dalam bentuk aktifnya kemudian akan mengaktifasi *caspase* eksekutor seperti *caspase* 3 (CPP32, Yama, apopain), *caspase* 6 (Mch2), dan *caspase* 7 (Mch3, ICE-LAP3, CMH-1) yang selanjutnya akan menimbulkan badan apoptotik (*apoptotic body*), yakni suatu fragmen sel yang telah terbagi-bagi.⁵⁹ Setelah terbentuk badan apoptotik akan terjadi degradasi oleh makrofag dengan cara memfagositosis. Proses fagositosis terjadi dikarenakan pada badan apoptotik terdapat sinyal pengenalan yaitu reseptor fosfatidilserin (*phosphatidylserine*, PS), protein plasma thrombospondin 1 (TSP 1), dan gula.^{62,63} Sedangkan pada makrofag memiliki beberapa antigen lektin, CD14, *scavenger receptor A* (SR-A), CD36, ABC1/Ced-7, dan $\alpha_v\beta_3$ yang berkonjugasi dengan reseptor vitronectin.^{62,63} Antigen dan reseptor ini nantinya bertemu yang akan merangsang pesinyalan fagositosis dan mengaktifkan anti-inflamasi.

SIMPULAN

Senyawa *allyl sulfur* diperoleh dengan menggunakan metode maserasi. Setelah itu dilakukan proses ekstraksi dengan menggunakan air dan etanol. Selanjutnya konstruksi *DOTAP:Chol* dilakukan dengan

menggunakan reagen DOTAP, kemudian dilanjutkan dengan proses enkapsulasi. Mekanisme administrasi *DOTAP:Chol* adalah melalui jalur parenteral dan internalisasi *nanocarrier DOTAP:Chol* dapat secara langsung melakukan fusi ke dalam membran sel atau melalui endositosis via reseptor. Mekanisme kerja *allyl sulfur* akan menginduksi mtDNA untuk menghasilkan protein *Bax* sehingga akan meningkatkan ekspresi gen p53 untuk melepaskan sitokrom-C. Pelepasan sitokrom-C akan mengaktifasi *Apaf-1* dan menimbulkan kematian sel.

DAFTAR PUSTAKA

1. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer*. 2007; 121:621-632.
2. International Agency for Research on Cancer. *Cancer Site by Site*. In : World Cancer Report 2008. Lyon: WHO. 2008: 418-23.
3. Mardjiko P. Tumor ganas alat genital. Dalam : Wiknjastro H, Saifuddin AB, Rachimhadhi T. Editor. Ilmu Kandungan. Edisi Kedua. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo. 1999. 380-9.
4. Medianews.com. 70 Persen Kasus Kanker Serviks Ditemukan Sudah Stadium Lanjut. 2011.
5. FDA. Approves Expanded Uses for Gardasil to Include Preventing Certain Vulvar and Vaginal Cancers. U.S. Food and Drug Administration (FDA). 2008.
6. A. Alvarez-Secord, A. Berchuck, R. Higgins, L. Nycum, et al. A multicenter, randomized, phase II study evaluating the efficacy and safety of combination docetaxel and carboplatin and sequential therapy with docetaxel then carboplatin in patients with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. *JNCI*. 2008.
7. Liu G, Franssen E, Fitch M, Warner E. Patient preference for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007. 15:110-115.
8. Bartel S. Safe practices and financial considerations in using oral chemotherapeutic agents. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2007;64 (9):Suppl 51;p S8-S14.
9. Morrow KJ, Jr, Bawa R, Wei C. Recent advances in basic and clinical nanomedicine. *Med Clin North Am*. 2007. 91:805-843.
10. Werness BA, Levine AJ, Howley PM. Association of human papillomavirus types 16 and 6 proteins with p53. *Science* 1999;248: 76-9.
11. Aziz MF, Andrijono, Saifuddin AB, editors. *Buku Acuan Nasional Onkologi Ginekologi*. 1st. ed. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo. 2006.
12. Piersma SJ, Jordanova ES, van Poelgeest MIE, Kwappenberg KMC, van der Hulst JM, Drijfhout JW, et al. High Number of Intraepithelial CD8+ Tumor-Infiltrating Lymphocytes is Associated with the Absence of Lymph Node Metastases in Patients with Large Early-Stage Cervical Cancer. *Cancer Research*. 2007. URL: <http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/full/67/1/354> (akses: 20 November 2011).
13. Raffaghello L, Prigione I, Bocca P, Morandi F, Camoriano M, Gambini C, Wang XH, Ferrone S, Pistoia V. Multiple defects of the antigen-processing machinery components in human neuroblastoma: immunotherapeutic implications. *Oncogene* 2005, 24: 4634-4644.
14. Yang TY, McNally BA, Ferrone S, Liu Y, Zheng P. A single-nucleotide deletion leads to rapid degradation of TAP-1 mRNA in a melanoma cell line. *J Biol Chem* 2003, 278: 15291-15296.
15. Kloor M, Becker C, Benner A, Woerner SM, Gebert J, Ferrone S, Doeberitz MV. Immunoselective pressure and human leukocyte antigen class I antigen machinery defects in microsatellite unstable colorectal cancers. *Cancer Res* 2005, 65: 6418-6424.

16. Petignat P, Roy M. Diagnosis and Management of Cervical Cancer. *BMJ*. 2007. 335(7623):765-68.
17. Kobayashi A, Greenblatt RM, Anastos K, Minkoff H, Massad LS, Young M, et al. Functional Attributes of Mucosal Immunity in Cervical Intraepithelial Neoplasia and Effects of HIV Infection. *Cancer Research*. 2004. 64:6766-74.
18. Ramchandani SM, Houck KL, Hernandez E, Gaughan JP. Predicting Persistent/Recurrent Disease in the Cervix After Excisional Biopsy. *MedGenMed*. 2007. 9(2):24.
19. Department of Reproductive Health and Research and the Department of Chronic Diseases and Health Promotion. *Comprehensive Cervical Cancer Control : A Guide to Essential Practice*. Geneva: WHO, 2006.
20. Tsunoda S, Jobo T, Arai M, et al. Small-cell carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic study of 11 cases. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15(2): 295-300
21. Conner MG, Richter H, Moran CA, Hameed A, Albores-Saavedra J. Small cell carcinoma of the cervix: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 23 cases. *Am Diagn Pathol* 2002; 6(6): 345-348.
22. Sato Y, Shimamoto T, Amada S, Asada Y, Hayashi T. Large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathological study of six cases. *Int J Gynecol Pathol* 2003; 22(3): 226-30.
23. Knowles LM, Milner JA. Diallyl disulfide inhibits p34(cdc2) kinase activity through changes in complex formation and phosphorylation. *Carcinogenesis*. 2007. 21:1129-34.
24. Singh SV, Herman-Antosiewicz A, Singh AV, Lew KL, Srivastava SK, Kamath R, Brown KD, Zhang L, Baskaran R. Sulforaphane-induced G2/M phase cell cycle arrest involves checkpoint kinase 2-mediated phosphorylation of cell division cycle 25C. *J Biol Chem*. 2004. 279:25813-22.
25. W. Cai, A. R. Hsu, Z.-B. Li, and X. Chen. Are quantum dots ready for in vivo imaging in human subjects?. *Nanoscale Research Letters*. 2007. vol. 2, no. 6, pp. 265-281.
26. W. Cai and X. Chen. Nanoplatfoms for targeted molecular imaging in living subjects *Small*, vol. 3, no. 11, pp. 1840-1854, 2007.
27. R. Ramesh, I. Ito, Y. Saito et al. Local and systemic inhibition of lung tumor growth after nanoparticle-mediated DOTAP gene delivery. *DNA and Cell Biology*. 2004. vol. 23, no. 12, pp.850-857.
28. M.C.Hung, G. N. Hortobagyi, and N. T. Ueno. Development of clinical trial of E1A gene therapy targeting HER-2/neuoverexpressing breast and ovarian cancer. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2004. vol. 465, pp. 171-180.
29. W. Li and F. C. Szoka. Lipid-based nanoparticles for nucleic acid delivery. *Pharmaceutical Research*. 2007. vol. 24, no. 3, pp. 438-449.
30. Druesne N, Pagniez A, Mayeur C, Thomas M, Cherbuy C, et al. Diallyl disulfide (DADS) increases histone acetylation and p21(waf1/cip1) expression in human colon tumor cell lines. *Carcinogenesis*. 2004. 25: 1227-36.
31. Saravanan G, Prakash J. Effect of garlic (*Allium sativum*) on lipid peroxidation in experimental myocardial infarction in rats. *J Ethnopharmacol*. 2004. 94:155-8.
32. Dong Xiao, Sunga Choi, Daniel E Johnson, et al. Diallyl trisulfide-induced apoptosis in human prostate cancer cells involves c-Jun N-terminal kinase and extracellular-signal regulated kinase-mediated phosphorylation of Bcl-2. Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, NY, USA. 2004, h 5600-5604.
33. Koh SH, Kwon H, Park KH, Ko JK, Kim JH, Hwang MS, Yum YN, Kim OH, Kim J, et al. Protective effect of diallyl disulfide on oxidative stress-injured neuronally differentiated PC12 cells. *Brain Res Mol Brain Res*. 2005;133:176-86.

34. Knowles LM, Milner JA. Possible mechanism by which allyl sulfides suppress neoplastic cell proliferation. *J Nutr.* 2007; 131:1061S–6S.
35. S.Y. Wu and N.A. McMillan, *American Association of Pharmaceutical Scientists Journal*, 2009, **11**, 4, 639
36. Chen, W., Carbone, F. R. & McCluskey, J. 1993. *J. Immunol. Methods* 160, 49
37. Mc Kimm-Breschkin, J. 1993. IXth International Congress of Virology (Abstract) P 15-12.
38. Hope, M. J., Bally, M. B., Webb, G., and Cullis, P. R. Production of large DOTAP vesicles by a rapid extrusion procedure. Characterization of size distribution, trapped volume and ability to maintain a membrane potential. *Biochim. Biophys. Acta*, 1985. 812: 55–65.
39. Mayer, L. D., Hope, M. J., Cullis, P. R., and Janoff, A. S. Solute distributions and trapping efficiencies observed in freeze-thawed lipid-based nanocarrier vesicles. *Biochim. Biophys. Acta*, 1986. 817: 193–196.
40. Fenske, D. B., Wong, K. F., Maurer, E., et al. Ionophore-mediated uptake of ciprofloxacin and vincristine into large unilamellar vesicles exhibiting transmembrane ion gradients. *Biochim. Biophys. Acta*, 1998. 1414: 188–204.
41. Pick, U. Liposomes with a large trapping capacity prepared by freezing and thawing sonicated phospholipid mixtures. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1981. 212: 186–194.
42. Kim, B.D., Na, K., Choi, H. K. Preparation and Characterizations of Solid Lipid Nanoparticle Made of Cocoa Butter. *European J. of Pharmaceutical Sciences*, 2005. 24 (2).
43. Lee, C. M. Temperature-Induced Released of All-trans-Retinoic Acid Loaded in Solid Lipid Nanoparticles for Topical Delivery. *Macromoleculer Research*. 2008. 16 (8).
44. Wei C, Wei W, Morris M, Kondo E, Gorbounov M, Tomalia DA. Nanomedicine and drug delivery. *Med Clin North Am.* 2007. 91:863–870.
45. Petri N, Bergman E, Forsell P, Hedeland M, et al. First-pass effects of verapamil on the intestinal absorption and liver disposition of fexofenadine in the porcine model. 2010, 38 (9).
46. Parker N, Turk MJ, Westrick E, Lewis JD, Low PS, Leamon CP. Folate receptor expression in carcinomas and normal tissues determined by a quantitative radioligandbinding assay. *Anal Biochem.* 2005. 338:284–293.
47. Low PS, Antony AC. Folate receptor-targeted drugs for cancer and inflammatory diseases. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007. 56:1055–1058.
48. Kelemen LE. The role of folate receptor alpha in cancer development, progression and treatment: cause, consequence or innocent bystander? *Int J Cancer.* 2006. 119:243–250.
49. Turek JJ, Leamon CP, Low PS. Endocytosis of folate protein conjugates: ultrastructural localization in KB cells. *J Cell Sci.* 2008. 106:423–430.
50. M. M. Mady, M. M. Ghannam, W. A. Khalil, et al. Efficient lipid soluble solution delivery with serum into human cancer cells using targeted DOTAP. *Journal of Drug Targeting*, vol. 2007. Vol 12, no. 1, pp. 11–18.
51. Bakht O, Pathak P, London E. Effect of the structure of lipids favoring disordered domain formation on the stability of cholesterol-containing ordered domains (lipid rafts): identification of multiple raft-stabilization mechanisms. *Biophys J.* 2007. 93(12):4307-18.
52. Van Meer G, Voelker DR, Feigenson GW. Membrane lipid of Mitochondrions: where they are and how they behave?. *Bijvoet Center and Institute of Biomembranes, Utrecht University.* 2008. 9(2):112-24.
53. Elcock, A. H., and McCammon, J. A. *Biochemistry.* 1996. **35** 12652–12658.
54. Amagase H. Clarifying the real bioactive constituents of garlic. *The Journal of nutrition.* 2006. 136:716-25.

55. HongYS, Ham YA, Choi J and Kim J. Effects of allyl sulfur compounds and garlic extract on the expressions of Bcl-2, Bax, and p53 in non small cell lung cancer cell lines. *Experimental and Molecular Medicine*. 2000. Vol.32,No.3, 127-134.
56. Herr, I., Debatin, K.M. Cellular Stress Response and Apoptosis in Cancer Therapy. *Blood Rev* 2007; 98(9): 2603-14.
57. Ashe, P.C., Berry, M.D. Apoptotic Signaling Cascades. *Prog Neuro-Psycho & Biol Psychiatry*. 2008; 27: 199-214.
58. Wetzel EB, Green DR. Caspases Induce Cytochrome c Release from Mitochondria by Activating Cytosolic Factors. *J Biochem*. 1999; 274(25): 17484-90.
59. Gao CF, Ren S, Zhang L, Nakajima T, Ichinose S, Hara T, Koike K, Tsuchida N. Caspase-Dependent Cytosolic Release of Cytochrome c and Membran Translocation of Bax in p53-Induced Apoptosis. *Exp Cell Res*. 2009; 265: 145 – 151.
60. Attardi LD, Reczek EE, Cosmas C, Demicco EG, McCurrach ME, Lowe SW, Jacks T. PERP, an apoptosis-associated target of p53, is a novel member of the PMP-22/gas3 family. *University of California*. 2003;14: 704-718.
61. Ashkenazi A, Dixi V. Death receptors: Signal ligand modulation. *Science*. 2005. 281 : 1305-1308.
62. Fadok VA, Voelker DR, Campbell PA, Cohen JJ, Bratton DL, Henson PM. Exposure of phosphatidylserine on the surface of apoptotic lymphocytes triggers specific recognition and removal by macrophages. *J Immunol*. 2003. 148, 2207-2216.
63. Fadok VA, Bratton DL, Rose DM, Pearson A, Ezekewitz RA, Henson PM. A receptor for phosphatidylserine-specific clearance of apoptotic cells. *Nature*. 2003. 405, 85-90.

Penatalaksanaan Diare dan Dispepsia Pada Pasien dengan Infeksi

Dimas Priantono*, Retnani Budiastuti*, Numajmia C. Proklamartina*, Devi Felicia*, Andra Herdiarto*, Dwi Diandini*, Yulius L. Haryadi*, Eka O. Budiningtyas*

*Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

PENDAHULUAN

Diare dan dispepsia merupakan sebagian dari manifestasi klinis yang dikeluarkan oleh pasien dengan gangguan gastrointestinal, baik yang disebabkan oleh faktor lokal maupun sistemik.¹ Keduanya memerlukan pendekatan klinis yang cermat, melalui anamnesis, pemeriksaan fisis, hingga pemeriksaan penunjang yang tepat agar diagnosis dapat ditegakkan secara benar.¹ Keluhan pada sistem gastrointestinal tidak jarang disampaikan oleh pasien secara berbeda, bergantung dari latar belakang sosial, budaya, dan pendidikan pasien.¹

Diare merupakan keluhan yang banyak ditemui di negara-negara berkembang termasuk Indonesia. Di Indonesia, frekuensi kejadian diare cukup tinggi, yaitu 2-3 kali lebih banyak dibandingkan negara-negara maju. Umumnya kematian pada penderita diare terjadi pada anak-anak dan lanjut usia, dimana kesehatan pada pasien usia tersebut rentan terhadap dehidrasi sedang-berat.^{2,3}

ILUSTRASI KASUS

I. Identitas Pasien

Nama (Inisial)	: Ny. R
Umur	: 31 tahun
Agama	: Islam
Pekerjaan	: Tidak bekerja
Pendidikan	: SMP
Status perkawinan	: Belum menikah
Alamat	: Tanjung Priok
Sistem pembayaran	: Gakin

II. Anamnesis

Keluhan Utama

Dada dan punggung kiri terasa bertambah nyeri sejak 1 minggu sebelum masuk rumah sakit.

Riwayat Penyakit Sekarang

Pasien mengeluh dada dan punggung kiri terasa bertambah nyeri sejak 1 minggu sebelum masuk rumah sakit. Nyeri seperti ditusuk dan dirasakan terus menerus. Nyeri bertambah berat jika punggung ditekan. Bagian punggung yang terasa nyeri merupakan bekas luka operasi yang pernah dilakukan pasien. Nyeri juga memberat saat tarik napas dan buang napas dalam dan saat pasien batuk. Pasien harus tidur menghadap ke kanan karena jika menghadap kiri akan terasa nyeri. Dua bulan sebelum masuk rumah sakit, dada pasien mulai terasa nyeri disertai demam tidak terlalu tinggi, tetapi tidak diukur suhunya, terus menerus terutama malam hari. Selain itu pasien juga batuk berdahak berwarna kehijauan, jumlah dahak tidak diingat pasien, dengan disertai darah. Pasien kadang merasa sulit bernapas. Pasien harus tidur dengan tiga bantal ditumpuk, jika tidak akan terasa sesak. Pasien sering terbangun malam hari karena sesak. Pasien juga merasa sesak jika naik tangga. Pasien berkeringat setiap malam. Pasien sering merasa lemas dan mudah lelah. Pasien lalu berobat ke Puskesmas dan diberikan 3 buah obat paru berwarna merah yang membuat kencing menjadi merah. Pasien meminum obat selama 1 bulan, kemudian nyeri dada dirasakan berkurang, tetapi sesak napas bertambah. Kaki bengkak disangkal. Lalu pasien tidak melanjutkan pengobatan lagi karena merasa mual setiap setelah minum obat, selain itu tidak terasa mual. Muntah disangkal. Setelah menghentikan pengobatan, dada pasien bertambah nyeri, disertai muncul nyeri pada punggung pada bagian bekas luka operasi. Berat badan pasien turun sekitar 13 kg sejak sebelum sakit. Nafsu makan tidak menurun. BAB dan

BAK normal. Pasien tidak mengonsumsi obat-obatan lain.

Sepuluh tahun sebelum masuk rumah sakit, pasien dikatakan mengalami paru-paru basah. Kakak pasien yang tinggal serumah dengan pasien saat itu juga mengalami sakit paru yang diduga tertular dari temannya. Pasien lalu dirujuk ke RSP dan dilakukan operasi. Pasien juga diberikan pengobatan paru selama 8 bulan, berupa obat minum dan suntik. Setelah pengobatan selesai, pasien telah dinyatakan sembuh. Sejak saat itu pendengaran pasien dirasakan berkurang sampai sekarang. Sejak dipindahkan dari UGD ke bangsal RSCM, sampai sekarang, pasien mengeluh BAB cair disertai ampas berwarna kehitaman dan kadang merah tetapi tidak seperti darah, disertai lendir. BAB berbau busuk. Pasien mencret lima kali sehari, dengan jumlah yang sudah semakin sedikit sekarang dibandingkan saat pertama kali masuk bangsal. Keluhan ini disertai sakit perut pada sebelah kiri, yang dirasa seperti melilit dan diremas-remas, serta mulas. Sakit perut dirasakan terus menerus, terutama setelah makan. Setelah makan biasanya pasien juga langsung mencret. Pasien mengatakan telah diberikan obat untuk nyeri lambung, tetapi tidak ada perbaikan. Nafsu makan pasien juga menurun. Pasien juga sering merasa mual, dan setiap malam selalu muntah. Muntah biasanya satu jam setelah pasien makan, berisi makanan dan cairan, tidak ada darah. Muntah hanya satu kali sehari, sebanyak sekitar seperempat gelas aqua. Pasien juga demam, meriang, keringat dingin, dan kepala pusing. Setiap habis mencret pasien juga merasa demam dan meriang, tetapi biasanya cepat turun lagi. Pasien awalnya merasa kembung, tetapi sekarang sudah tidak dirasakan lagi.

Riwayat Penyakit Dahulu

Gastritis (-), hipertensi (-), DM (-), ginjal (-), jantung (-), asma (-), alergi (-), tumor (-)

Riwayat Penyakit Dalam Keluarga

Kakak pasien meninggal karena sakit paru-paru. Ibu pasien mengalami DM. Hipertensi (-), ginjal (-), jantung (-), asma (-), alergi(-), tumor (-)

Riwayat Pekerjaan, Sosial Ekonomi, Kejiwaan, dan Kebiasaan

Pasien pernah bekerja sebagai buruh pabrik kue sebelum tahun 2001, kemudian berhenti karena sakit paru-paru basah. Pasien saat ini tidak bekerja. Pasien tinggal bersama adiknya, dan biaya pengobatan ditanggung oleh adiknya, yang merupakan satu-satunya keluarga pasien. Pasien tinggal di lingkungan yang padat dan kurang bersih. Terdapat riwayat batuk lama pada tetangga pasien.

III. Pemeriksaan Fisis Umum

Keadaan Umum : tampak sakit sedang

Kesadaran : kompos mentis

Keadaan Gizi : kurang

Berat Badan : 42 kg

Tinggi Badan : 155 cm

Tekanan Darah: 108/66 mmHg

Nadi : 72 x/menit

Suhu : 36 °C

Pernapasan : 24 x/menit

Kulit: tidak pucat, tidak sianosis, tidak ikterik. Terdapat jaringan parut bekas operasi pada punggung kiri, memanjang sampai aksila anterior kiri, turgor baik

Kepala : normosefal, tidak ada massa, tidak ada nyeri tekan

Rambut : hitam, persebaran merata, tidak mudah dicabut

Mata : konjungtiva tidak pucat, sklera tidak ikterik

Telinga: liang telinga lapang +/+, membran timpani intak, reflex cahaya +/+

Hidung : deformitas (-)

Tenggorok : tenang, faring hiperemis (-), T1/T1

Gigi dan Mulut : *oral hygiene* baik, candidosis oral (-)

Leher: JVP 5+0 cmH₂O, tidak ada pembesaran KGB

Jantung:

I: iktus kordis terlihat pada sela iga 5 linea midklavikula kiri

P: iktus kordis teraba pada sela iga 5 linea midklavikula kiri

P: batas jantung kanan linea sternalis kanan, batas jantung kiri sela iga 5, 2 jari lateral

linea midklavikula kiri, pinggang jantung sela iga 3 linea parasternal kiri

A: S1, S2 normal, *gallop* (-), murmur (-)

P: sonor/redup, peranjakan hati 2 jari
 A: bronkovesikuler +/-, ronkhi basah kasar-/
 +, wheezing -/-
 Abdomen:
 I: datar, lemas
 P: nyeri tekan epigastrium dan lumbal kanan,

hati dan limpa tidak teraba
 P: timpani, *shifting dullness* (-)
 A: bising usus 12 x/menit
 Ekstremitas : akral hangat, edema-/-

Paru:
 I: simetris statis dan dinamis

Jenis pemeriksaan	19/8	18/8	5/8	Nilai normal
Hb	9,9	8,7	10,2	12-14 g/dl
Ht	30,1	26,8	29	37-43 %
Eritrosit	3,48	3,04		4-5 juta/Ul
MCV	86,5	88,2	85	82 – 92 fL
MCH	28,4	28,6	31	27-31 pg
MCHC	32,9	32,5	36	32-36 g/dl
Trombosit	270000	266000	344000	150000-400000/ μ L
Leukosit	10.270	8.400	12.200	5000-10000/ μ L
Basofil	0,3	0,4	0	0-1%
Eosinofil	4,4	6,8	4	1-3%
Netrofil	77,7	73,8	76	52-76%
Limfosit	10,5	13,9	15	20-40%
Monosit	7,1	5,1	3	2-8%
LED	120	120	120	0-20 mm

P: nyeri pada dada kiri atas, ekspansi dada simetris, fremitus kiri > kanan

	11/8	Nilai rujukan
warna	Kuning	Kuning muda tua
Kejernihan	Keruh	Jernih
sedimen		
Sel epitel	20-25	Negative
leukosit	Banyak	1-5
eritrosit	Hyaline 0-1	1-3
silinder	1+	Negative
kristal	Negative	Negative
bakteri	Negative	Negative
Berat jenis	1.020	1.003-1030
pH	6	4,5-8
Protein	2+	Negative
Glukosa	Negative	Negative
Keton	Negative	Negative
Darah/Hb	3+	Negative
Bilirubin	Negative	Negative
Urobilinogen	3,2	3,2-16
Nitrit	Negative	Negative
Leukosit esterase	2+	Negative

IV. Pemeriksaan Penunjang

Tabel 1. Pemeriksaan Laboratorium Rutin

Tabel 2. Urinalisis

Pulasan Gram (Sputum) (11-8-2011)

Batang gram – : sedikit

Coccus gram + : sedikit

Leukosit : 50-60/LPK

Epitel : 30-40/LPK

Pulasan Tahan Asam (11-8-2011)

Sputum, BTA : Negatif

Imunoserologi (12-8-2011)

Anti HIV penyaring : non reaktif

Hepatitis Marker (12-8-2011)

HBsAg 0,58 non reaktif

Anti HCV 0,22 non reaktif

Tabel 3. Lab (12-8-2011)

Retikulosit absolute	22100
Retikulosit reaktif	0,63
Serum iron	45
TIBC	192 ↓
Sat.transferin	23
Feritin	253,5 ↑
SGOT/SGPT	16/9
Protein total	8,4
Albumin	3,25 ↓
Globulin	5,15 ↑
Albumin-Globulin ratio	0,6 ↓
Ureum darah	48
Kreatinin darah	0,7
Trigliserida	57

Lab.darah (18-8-2011)

Albumin 2,7 g/dL (3,4 - 4,8)

Na 142 mEq/L

K 3,56 mEq/L

Cl 102 mEq/L

Tabel 4. Uji Resistensi Tanggal 17-8-2011

Antimikroba lini 1

Oxacillin	R
Penicillin G	R
Ampicillin	R
Cefoxitin	R
Chloramphenicol	R
Cotrimoxazole	R
Nalidic Acid	I
Nitroforantoin	S
Tetracycline	R

Antimikroba lini 2

Sulbactam/Amphicillin	R
Pipemidic Acid	R
Cephalothin	R
Cefotaxime	R
Amox. + Clavulanic Acid	R
Ceftriaxone	R
Ceftazidime	R
Cefoperazone	R
Ciprofloxacin	I
Piperacillin/Tazobactam	R
Cefoperazone/Sulbactam	R

Antimikroba khusus

Cefepime	R
Cefpirome	R
Vancomycin	S
Tigecycline	S
Fosfomycin	R
Teicoplanin	S
Meropenem	R
Imipenem	R
Linezolid	S
Levofloxacin	I
Gatifloxacin	S

Tabel 6. Analisa Tinja (18-8-2011)

Makroskopik		
Warna	Coklat	
Konsistensi	Encr	
Lendir	Positif	Negatif
Darah	Positif	Negatif
Pus	Negatif	Negatif
Mikroskopik		
Leukosit	Banyak/LPB	
Eritrosit	30-35/LPB	
Telur cacing	Negatif	Negatif
Amoeba	+ Entamoeba coli bentuk kista	
Pencernaan		
Lemak	Negatif	Negatif
Serat tumbuhan	Positif	Negatif
Serat otot	Positif	Negatif
Darah samar tinja	Positif	Negatif

Pulsaan Tahan Asam (19-8-2011)

BTA faeces: negative

EKG: Irama sinus, QRS rate 100x/ menit, RAD, gel P normal, kompleks QRS 0.10", progresi gelombang R baik, Abnormalitas ST-T(-). Kesan: RAD

V. Daftar Masalah

1. TB paru dalam pengobatan OAT kategori I dengan infeksi sekunder
2. Cor pulmonale
3. Dispepsia + intake kurang
4. Diare akut
5. Anemia normositik normokrom
6. Hipoalbuminemia

VI. Pengkajian

Diagnosis TB paru dipikirkan karena pasien memiliki riwayat batuk darah, keringat malam, demam, dan sesak sejak dua bulan sebelum masuk rumah sakit. Riwayat TB positif, sepuluh tahun sebelum masuk rumah sakit, Dipikirkan ada infeksi sekunder karena dahak yang berwarna hijau disertai demam dan leukositosis. Pada pemeriksaan fisik, pasien mengenakan oksigen, berbaring menghadap kanan, fremitus kiri > kanan, bunyi paru bronkovesikuler +/-, rhonki basah kasar +/-, LED 120, dengan leukositosis ringan. Pasien diberikan OAT kategori I oleh Puskesmas sebelum ke RSCM. Walaupun pemeriksaan sputum BTA -, diagnosis TB ditegakkan melalui foto thorax dan gejala klinis. Sesampai di RSCM pasien tetap diberi OAT katategori I dengan pertimbangan menghindari efek ototoksik streptomisin. Namun untuk penatalaksanaan lebih lanjut saat ini dikonsulkan ke divisi pulmonologi.

Rencana pengobatan infeksi sekunder pada pasien didasarkan pada pedoman terapi empirik oleh *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) tahun 2000 yaitu sefalosporin generasi III + makrolid atau β -laktam/penghambat betalaktamase+makrolid atau fluorokuinolon saja.⁴ Pada pasien ini diberikan terapi dengan sefalosporin generasi III + makrolid berupa *Cefotaxime* 3x1 gr dan *Azithromycin* 1x500 mg. Namun uji resistensi menunjukkan pasien resisten sefotaksim sehingga perlu dipertimbangkan penggunaan antibiotika lain yang lebih efektif. Ambrok-

sol diberikan sebagai mukolitik untuk membantu pasien mengeluarkan sputum

Diagnosis cor pulmonale dipikirkan karena pasien memiliki gejala sesak saat beraktivitas, sering terbangun pada malam hari karena sesak, tidur dengan 3 bantal ditumpuk sejak 2 bulan SMRS. Gejala-gejala tersebut khas untuk gagal jantung kongestif. Pada pemeriksaan fisis, Pada pemeriksaan fisis ditemukan pembesaran batas jantung ke kiri, yang juga tampak pada foto thoraks. Pada EKG didapat pergeseran aksis jantung ke kanan. Rencana diagnosis untuk pasien ini adalah dengan melakukan pemeriksaan ekokardiografi.

Diagnosis dispepsia ditegakkan berdasarkan anamnesis (penjelasan diuraikan di bab selanjutnya)

Diagnosis anemia normositik normokrom dari anamnesis lemas, terlihat pucat. Pasien menderita penyakit kronis berupa TB paru yang dapat menyebabkan anemia penyakit kronik. Pada pemeriksaan fisik didapat keadaan umum lemah, konjungtiva pucat. Pada pemeriksaan lab didapat Hb rendah dengan indeks eritrosit normal. Rencana diagnosis untuk anemia penyakit kronik meliputi pemeriksaan kadar hemoglobin dan indeks eritrosit secara berkala. Penatalaksanaan anemia pada pasien ini adalah dengan mengatasi penyakit yang mendasari (TB paru).

Diagnosis diare ditegakkan berdasarkan anamnesis (penjelasan diuraikan di bab selanjutnya)

Diagnosis hipoalbuminemia didapat dari pemeriksaan laboratorium, albumin 2,7.

VII. Perencanaan

1. TB paru dalam pengobatan OAT kategori I dengan infeksi sekunder
 - Diet lunak rendah serat
 - IVFD NaCl 0,9% /6jam
 - OAT kategori I
 - Cefotaxime 3 x 1 g
 - Azithromycin 1 x 500mg
 - Inhalasi ventolin : normosaline 1:1 / 6 jam
 - Ambroxol 3x CI
 - Vitamin B6 3x10mg
2. Cor pulmonale
 - O₂ Nasal kanul 3l/menit

- Dispepsia + intake kurang
- Diet lunak 1700 Kal
- Omeprazol 1x40 mg IV
- Ondansetron 3x4 mg
- Inpepsa 3xCI

3. Diare akut e.c *Entamoeba coli*

- Metronidazol 3x500mg
- Anemia normositik normokrom
- Atasi penyakit yang mendasari
- Hipoalbuminemia
- Perbaiki *intake*

VIII. Ringkasan

Pasien wanita 31 tahun datang dengan keluhan nyeri dada dan punggung yang semakin memberat sejak 1 minggu sebelum masuk rumah sakit. Dua bulan sebelum masuk rumah sakit, dada pasien mulai terasa nyeri disertai demam tidak terlalu tinggi, batuk berdahak berwarna kehijauan disertai darah. Pasien kadang merasa sulit bernapas. Pasien harus tidur dengan tiga bantal ditumpuk, jika tidak akan terasa sesak. Pasien sering terbangun malam hari karena sesak. Pasien juga merasa sesak jika naik tangga. Pasien berkeringat setiap malam. Pasien sering merasa lemas dan mudah lelah. Kaki bengkak disangkal. Berat badan pasien turun sekitar 13 kg sejak sebelum sakit.

Sejak dipindahkan dari UGD ke bangsal RSCM, pasien mengeluh BAB cair disertai ampas berwarna kehitaman dan kadang merah tetapi tidak seperti darah, disertai lendir. BAB berbau busuk. Keluhan ini disertai sakit perut pada sebelah kiri, yang dirasa seperti melilit dan diremas-remas, serta mulas. Pasien juga sering merasa mual, dan setiap malam selalu muntah. Pasien juga demam, meriang, keringat dingin, dan kepala pusing. Pasien awalnya merasa kembung, tetapi sekarang sudah tidak dirasakan lagi.

Pada pemeriksaan fisis ditemukan keadaan umum tampak sakit sedang, keadaan gizi kurang, pernapasan 24 x/menit, JVP 5+0 cmH₂O, batas jantung kiri melebar, nyeri tekan dada kiri atas, fremitus kiri > kanan perkusi paru sonor/redup, bunyi paru bronkovesikuler +/-, ronkhi basah kasar-/+ , nyeri tekan epigastrium dan lumbal kanan, bising usus 12 x/menit.

Pada pemeriksaan penunjang ditemukan leukositosis, LED meningkat,

anemia normositik normokrom, ditemukan *Entamoeba coli* di feses.

PEMBAHASAN KASUS

DISPEPSIA

Pendekatan diagnostik untuk dispepsia dimulai dari anamnesis yang terarah, bagaimana keluhan tersebut terjadi, karakteristik keterkaitan dengan penyakit tertentu, serta keluhan bersifat lokal atau manifestasi gangguan sistemik. Detail tersebut telah diperoleh pada pasien ini melalui anamnesis di atas.^{1,5} Pemeriksaan fisis dilakukan untuk mengidentifikasi kelainan abdomen atau intra lumen yang padat, organomegali, atau nyeri tekan yang sesuai dengan adanya rangsang peritoneal.⁵ Pada pasien ini tidak didapati kelainan padat intra abdomen maupun organomegali. Ditemukan nyeri tekan pada regio epigastrium, hipokondriak kiri, dan lumbal kiri namun tidak sesuai dengan adanya rangsang peritoneal. Berdasarkan kriteria Roma II, diagnosis dispepsia dapat ditegakkan karena sesuai dengan keluhan pasien yaitu rasa tidak nyaman, dan berpusat pada daerah abdomen atas.

Perlu diperhatikan, bahwa pada pasien dengan keluhan dispepsia terdapat gejala bahaya atau *alarm symptoms* yang meliputi penurunan berat badan, anemia, muntah hebat dengan dugaan adanya obstruksi, muntah darah, melena, atau keluhan sudah berlangsung lama dan terjadi pada usia lebih dari 45 tahun.^{1,5} Keadaan ini sangat mengarah pada gangguan organik, terutama keganasan, dan oleh karenanya membutuhkan eksplorasi diagnosis secepatnya.

Pada kasus di atas, terdapat *alarm symptoms* berupa penurunan berat badan dan anemia. Namun, tanda-tanda tersebut masih belum dapat dikatakan sebagai *alarm symptoms* dari dispepsia karena kemungkinan disebabkan oleh penyakit kronik yang dideritanya, yaitu TB paru. Pasien mengaku keluar tinja berwarna hitam, namun pada pemeriksaan laboratorium didapat makroskopis tinja berwarna coklat, sehingga belum dapat dikatakan bahwa pasien mengalami melena.

Pemeriksaan penunjang yang perlu dilakukan pada pasien dengan dispepsia antara lain laboratorium untuk mengidentifikasi fak-

tor infeksi (leukositosis), pankreatitis (amilase, lipase), serta penanda keganasan saluran cerna.^{1,5} Pada pasien ini terdapat leukositosis namun keadaan ini juga dapat timbul dari infeksi paru yang dideritanya. Pencitraan dengan ultrasonografi dapat digunakan untuk mengidentifikasi kelainan padat intraabdomen, seperti batu kandung empedu, kolesistitis, sirosis hati, dsb.¹ Pada pasien ini tidak dilakukan karena dari anamnesis dan pemeriksaan fisis tidak ditemukan kecurigaan yang mengarah pada batu (tidak ada gejala kolik), sirosis (riwayat sakit kuning disangkal, pada pemeriksaan fisis pasien tidak ikterik), maupun kelainan padat (tidak ditemukan kelainan padat baik melalui anamnesis maupun pada pemeriksaan fisis).

Pemeriksaan endoskopi (esofagogastroduodenoskopi) sangat dianjurkan untuk pasien dengan dispepsia yang disertai *alarm symptoms*.¹ Selain itu, pemeriksaan ini dapat mengidentifikasi kelainan organik/struktural intra lumen saluran cerna bagian atas seperti tukak, tumor, serta dapat digunakan sebagai sarana pengambilan sampel (biopsi) apabila diperlukan pemeriksaan histopatologik ataupun identifikasi *H.pylori*. Pemeriksaan pencitraan lain dengan *barium meal* dapat mengidentifikasi kelainan struktural dinding/mukosa saluran cerna bagian atas seperti tukak atau gambaran ke arah tumor. Pemeriksaan ini bermanfaat pada jenis kelainan yang stenotik/sempit/obstruktif yang tidak dapat dilalui oleh endoskopi.¹

Pada pasien ini, tidak ditemukan *alarm symptoms* sehingga eksplorasi diagnostik dengan pemeriksaan-pemeriksaan di atas belum diperlukan. Sesuai dengan algoritma pada gambar 1, pada pasien ini cukup diberikan terapi empiris.

Terapi medikamentosa yang dapat diberikan pada pasien dispepsia meliputi:

- Antasida. Antasida sering dikonsumsi oleh penderita dispepsia, namun obat ini ternyata tidak lebih baik dibandingkan plasebo.
- Penyekat reseptor H₂: terutama untuk mengurangi nyeri pada ulu hati. Walaupun hasilnya kontroversial, secara metaanalisis diperoleh bermanfaat 20% di atas plasebo.
- Penghambat pompa proton: superior apa-

bila dispepsia yang terjadi merupakan dispepsia fungsional, terutama tipe seperti ulkus

- Sitoproteksi: misalnya misoprostol, sukralfat. Belum banyak studi yang menilai efektivitas obat-obat tersebut.
- Prokinetik: misalnya metoklopramid, domperidon, cisapride. Domperidon dan cisapride efektif dalam mengurangi nyeri epigastrium, cepat kenyang, distensi abdomen, dan mual.
- Obat lain-lain
- Psikoterapi

Pada pasien ini diberikan Diet lunak 1700 Kal, Omeprazol 1x40 mg IV, Ondansetron 3x4 mg, dan Sukralfat 3xCI. Pengobatan pada pasien sudah sesuai karena PPI (omeprazol) terbukti bermanfaat untuk mengatasi dispepsia. Namun, pemberian ondansetron pada kasus ini dirasa kurang tepat. Ondansetron diindikasikan untuk mencegah muntah dan mual akut akibat kemoterapi. Obat ini juga dapat diberikan pada pasien postoperatif dan postradiasi untuk mengurangi mual dan muntah. Efektivitas ondansetron untuk mengatasi mual dan muntah pada penyakit akut atau kronik atau gastroenteritis akut masih belum dievaluasi.⁶ Pemberian sukralfat walaupun belum terbukti namun dianggap dapat memberikan efek sitoprotektif.⁵

DIARE

Pada pasien ini, diagnosis diare akut ditegakkan berdasarkan anamnesis yang menyatakan bahwa pasien sejak dirawat di gedung A (12 hari sebelum anamnesis) mengalami perubahan frekuensi buang air besar menjadi 5x/hari dengan konsistensi yang lebih encer. Berdasarkan keluhan pasien, tinja cenderung mukoid dan berdarah, jumlah sedikit, sehingga asal patologi diduga dari usus besar.³ Pasien mengaku bahwa timbulnya diare dipengaruhi oleh makanan, sehingga diduga diare yang timbul bersifat osmotik ataupun eksudatif. Tinja yang berbau busuk, berlendir, disertai darah lebih mengarah ke diare eksudatif. Keluhan demam yang timbul bersamaan dengan awitan diare mengarahkan diagnosis diare sebagai diare eksudatif akibat etiologi infeksi. Melalui pemeriksaan penunjang, didapat feses mengandung lendir, darah, leukosit, dan

organisme *Entamoeba coli*. Infeksi oleh organisme ini memiliki periode inkubasi 5-7 hari, yang menjelaskan mengapa diare baru terjadi setelah pasien dipindahkan dari IGD ke ruang rawat. Durasi diare ini antara 1-2 minggu atau lebih,³ sesuai dengan keadaan pasien saat ini. Perbedaannya, berdasarkan kepustakaan pada infeksi *Entamoeba coli* tidak ditemukan vomitus dan nyeri abdomen. Pada pasien ini, vomitus dan nyeri abdomen merupakan gejala dari sindrom dispepsia yang juga dideritanya.

Pendekatan pada pasien ini adalah penegakan diagnosis melalui anamnesis, pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan penunjang, seperti telah dijelaskan di atas telah ditegakkan diagnosis diare akut dengan penyebab infeksi *Entamoeba coli*. Penatalaksanaan kemudian mengikuti algoritma pada gambar 2. Penatalaksanaan pada pasien diare meliputi terapi suportif, etiologik, dan simptomatik. Sebelum melakukan terapi suportif, pada pasien ini perlu ditentukan derajat dehidrasinya. Dari anamnesis dan pemeriksaan fisis, didapatkan pasien dengan status mental baik, sadar penuh, rasa haus normal, denyut jantung normal, kualitas nadi normal, pernapasan normal, mata normal, air mata ada, mulut dan lidah basah, turgor kulit baik, isian kaliper normal, ekstremitas hangat, dan urine output normal. Kesemuanya itu memenuhi seluruh kriteria dehidrasi minimal.

Pada dehidrasi minimal, kebutuhan cairan dapat dihitung dengan 2 cara:

$$103/100 \times 30-40 \text{ cc/kgBB/hari}$$

$$\text{Pengeluaran [feses+IWL(10\%BB)]} + 30-40\text{cc/kgBB/hari}$$

Untuk terapi nutrisi, karena *intake* pasien kurang maka perlu terapi nutrisi sesuai kebutuhan kalori pasien. Terapi etiologik pada pasien ini disesuaikan dengan hasil pemeriksaan mikroskopis feses yang menemukan adanya parasit *Entamoeba*, sehingga dapat diberikan Metronidazol 4x 250-500 mg selama 7-14 hari. Pada pasien diberikan obat Metronidazol 3x500mg sehingga sudah sesuai untuk mengatasi etiologinya.

Terapi simptomatik pada diare meliputi antimotilitas (loperamid, difenoksilat), antispasmodik/spasmolitik (hyosin-n-butylbromid, ekstrak belladonna, papaverin, mebeverine, serta pengeras feses (atapulgite,

dengan inflamasi berat/IBD, demam tinggi, dan BAB berdarah.^{2,3}

SIMPULAN

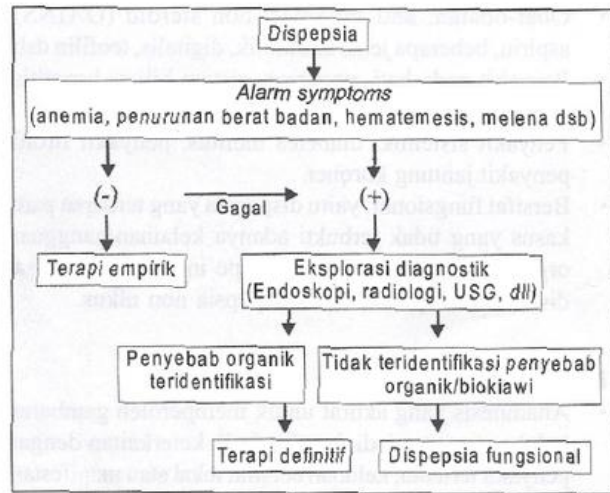
Pasien wanita 31 tahun dengan masalah TB paru dalam pengobatan OAT kategori I dengan infeksi sekunder, Cor pulmonale Dispepsia + intake kurang, diare akut e.c *Entamoeba coli*, anemia normositik normokromik, dan hipoalbuminemia mendapat tatalaksana O₂ Nasal kanul 3l/ menit, diet lunak rendah serat 1700 kkal, IVFD NaCl 0,9% /6jam, OAT kategori I, cefotaxime 3 x 1 g, azithromycin 1 x 500mg, inhalasi ventolin : normosaline 1:1 / 6 jam, ambroxol 3x CI, vitamin B6 3x10mg,omeprazol 1x40 mg IV, ondansetron 3x4 mg, inpepsa 3xCI, metronidazol 3x500mg.

DAFTAR PUSTAKA

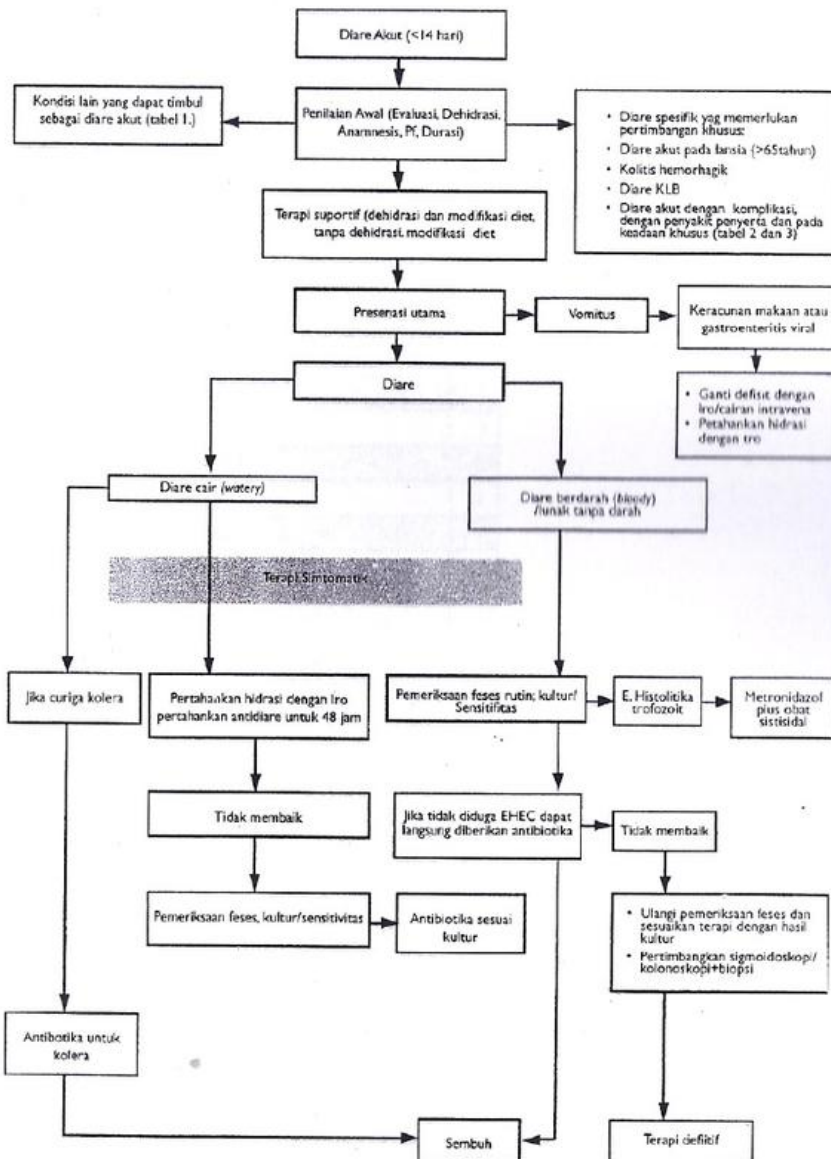
1. Djojoningrat D. Pendekatan klinis penyakit gastrointestinal. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata MK, Setiati S, editor. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi ke-5. Jakarta: pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Universitas Indonesia. 2010. h.441-6.
2. Simadibrata M, Daldiyono. Diare akut. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata MK, Setiati S, editor. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi ke-5. Jakarta: pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Universitas Indonesia. 2010. h.548-55.
3. Makmun D, Simadibrata M, Abdullah M, Syam AF, Fauzi A. Konsensus penatalaksanaan diare akut pada dewasa di Indonesia. Jakarta: Perkumpulan Gastroenterologi Indonesia. 2009. h.1-21
4. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Pneumonia komuniti, pedoman diagnosis & penatalaksanaan di Indonesia. Edisi ke-1. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2003.h.1-38
5. Djojoningrat D. Dispepsia fungsional. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata MK, Setiati S, editor. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi ke-5. Jakarta: pusat Penerbitan Departemen Ilmu

Penyakit Dalam Universitas Indonesia. 2010. h.529-33.

- McQuaid KR. Drugs used in the treatment of gastrointestinal diseases. Dalam: Katzung BG. Basic & clinical pharmacology. Edisi ke-10. Singapura: McGraw-



Gambar 1. Alur tatalaksana ringkas diagnosis pada kasus



Catatan: * Lihat keterangan mengenai terapi simtomatik

Gambar 2. Algoritma Penatalaksanaan Diare

Penyakit Arteri Perifer Sebagai Faktor Prognosis Penyakit Arteri Perifer

Atika*, Fahmi Rusnanta*, Ranti Pratiwi*, Rodry Mikhael*, Sarah Salim S. Alatas*

*Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Abstrak

Patofisiologi utama penyakit arteri perifer (PAD) disebabkan oleh aterosklerosis. Pembentukan aterosklerosis di arteri koroner meningkat pada pasien dengan riwayat PAD. Salah satu cara menegakkan diagnosis PAD adalah melalui pengukuran *ankle-brachial index* (ABI). Laporan ini dibuat untuk memahami besar risiko pasien dengan PAD mengalami kejadian penyakit arteri koroner (CAD). Laporan ini menggunakan 4 database yaitu *PubMed*, *ProQuest*, *Cinahl-Ovid*, dan *Cochrane Library* dalam pencarian literatur. Setelah dilakukan seleksi melalui skrining judul dan abstrak, diperoleh 6 artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Hasil akhir pencarian menghasilkan 1 artikel terpilih yang paling relevan. Artikel yang terpilih dilanjutkan dengan telaah kritis mencakup *validity*, *importance*, dan *applicability*. Studi tersebut menyatakan bahwa risiko terjadinya insidens penyakit kardiovaskular (CVD) pada ABI rendah ($ABI < 0,9$) adalah 2,30 kali (95%CI: 1,76-3,00, $p < 0,001$) dari ABI normal. Besar risiko tersebut juga tidak jauh berbeda terhadap kejadian penyakit arteri koroner (CAD) pada pasien dengan riwayat PAD yaitu sebesar 1,87 kali ($p = 0,001$) dari orang dengan ABI normal. Disimpulkan bahwa risiko terjadinya CAD pada pasien dengan PAD mencapai hingga 1,87 kali lipat. Kondisi tersebut dapat menjadi dasar dalam memodifikasi faktor risiko pada pasien dengan PAD.

Kata kunci: penyakit arteri perifer, *ankle-brachial index*, penyakit arteri koroner

ILUSTRASI KASUS

Seorang laki-laki, usia 58 tahun, mendatangi sebuah klinik dokter umum dengan keluhan nyeri di bagian betis kanan. Nyeri lebih dirasakan saat berjalan. Pemeriksaan fisik lokalis menunjukkan bahwa pulsasi arteri *tibialis posterior* dan arteri *dorsalis pedis* sisi kanan lebih lemah dari sisi kiri. Hasil pengukuran ABI sisi kanan didapatkan hasil 0,8. Dokter mendiagnosis sebagai penyakit arteri perifer. Setelah memperoleh penjelasan mengenai penyakitnya, ia menanyakan apakah penyakitnya dapat memperbesar risiko mendapatkan penyakit jantung koroner. Dokter memutuskan untuk melakukan studi literatur untuk menjawabnya.

Latar Belakang

PAD merupakan penyakit progresif yang didasari oleh proses aterosklerosis dan umumnya, mengenai arteri ekstremitas bawah.¹⁻³ PAD dapat menurunkan kualitas hidup. Pasien dengan riwayat PAD memiliki risiko berkembangnya CAD.² Prevalensi CAD pada pasien PAD mencapai 90%.⁴ Aterosklerosis merupakan proses yang mendasari kedua penyakit tersebut. Hussein et al⁵ menyatakan bahwa progresivitas aterosklerotik koroner

pada pasien PAD meningkat. Beberapa faktor risikonya pun juga sama seperti usia lanjut, jenis kelamin laki-laki, merokok, diabetes, hipertensi, dan dislipidemia.^{3,6} PAD menjadi faktor prediktor kuat untuk infark miokard, stroke, dan kematian akibat penyakit pembuluh darah.⁷

Hingga saat ini, deteksi dan penanganan PAD masih rendah.² Sebagian besar pasien dengan PAD tidak mengeluhkan apa pun untuk beberapa tahun hingga perjalanan penyakit sudah parah.^{2,6} Prosedur yang digunakan untuk mengonfirmasi diagnosis PAD menggunakan teknik noninvasif. Teknik yang digunakan adalah pengukuran ABI, ultrasonografi (USG) *Doppler*, *computed tomography* (CT), dan *magnetic resonance angiography* (MRA) sedangkan diagnosis pasti PAD menggunakan teknik angiografi.⁸ Deteksi PAD, baik dengan gejala maupun tanpa gejala, melalui pengukuran ABI memberikan peluang dalam menentukan intervensi untuk memperbaiki prognosis.⁹ Studi prospektif menunjukkan bahwa ABI rendah ($< 0,9$) dapat memprediksi penyakit jantung koroner dan semua penyebab kematian pada orang dengan atau tanpa penyakit arteri koroner dan penyakit arteri perifer sebelumnya.¹⁰⁻¹⁶ Oleh karena itu, kualitas hidup pasien dengan PAD

Tabel 1. Strategi pencarian literatur.

<i>Database</i>	Kata kunci (diakses pada tanggal 21 Juni 2012)	Total artikel
PubMed	((“Peripheral Arterial Disease”[MeSH]) OR (“Ankle Brachial Index”[MeSH])) AND (“Coronary Arterial Disease”[MeSH])	83
ProQuest	((“Peripheral Arterial Disease”[MeSH]) OR (“Ankle Brachial Index”[MeSH])) AND (“Coronary Arterial Disease”[MeSH])	10
Cinahl-Ovid	(“Peripheral Arterial Disease” OR “Ankle Brachial Index”) AND “Coronary Arterial Disease”	61
Cochrane Library	(“Peripheral Arterial Disease” OR “Ankle Brachial Index”) AND “Coronary Arterial Disease”	48

dapat ditingkatkan dan morbiditas serta mortalitas dapat diturunkan melalui pemeriksaan awal yang tepat.¹⁷

Pertanyaan Klinis

Berapa besar risiko laki-laki berusia di atas 50 tahun yang memiliki penyakit arteri perifer mengalami penyakit arteri koroner?

METODE

Metode pencarian artikel yang digunakan adalah pemakaian kata kunci yang menjadi sinonim dari komponen pertanyaan klinis. Kata kunci yang mewakili pasien dan indikator adalah “*peripheral arterial disease*” dan “*ankle brachial index*”. Kami menggunakan bantuan *MeSH terms* dalam memperbanyak istilah lain yang mengacu pada kedua kata kunci tersebut. Sebagai hasil penelitian yang diinginkan, kata kunci yang digunakan adalah “*coronary arterial disease*”. ABI menjadi kata kunci karena cara menegakkan diagnosis PAD selalu membutuhkan pemeriksaan ABI. Oleh karena itu, artikel yang tidak membahas tentang PAD, namun menyangkutkan ABI dalam penelitiannya, tetap diharapkan masuk dalam proses pencarian artikel. ABI merupakan perbandingan antara tekanan darah sistolik a. *tibialis posterior* atau a. *dorsalis pedis* dengan tekanan darah sistolik a. *brachialis*. ABI menggambarkan keadaan aliran darah di ekstremitas bawah.¹⁸

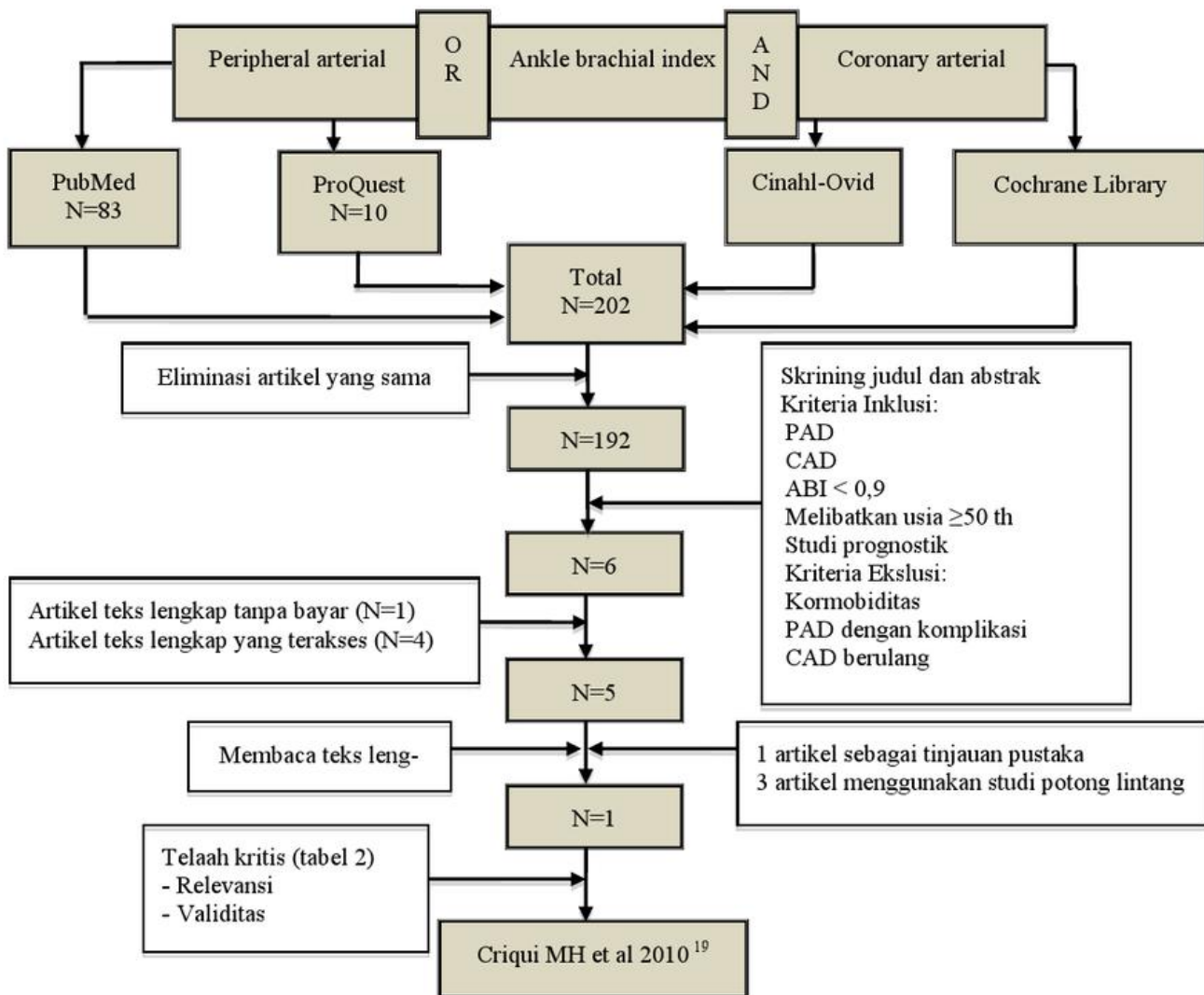
Kami mengambil publikasi artikel yang relevan melalui *database* dari *Pubmed*, *ProQuest*, *Cinahl-Ovid*, dan *Cochrane Library* pada tanggal 21 Juni 2012 (lihat tabel 1). Keseluruhan artikel yang diperoleh dilakukan penyaringan berdasarkan kriteria inklusi dan

eksklusi (lihat gambar 1). Setelah diseleksi, artikel terpilih akan ditelaah kritis dengan menggunakan kriteria penilaian yang dipakai oleh *Center of Evidence-based Medicine, University of Oxford* untuk studi prognosis (tabel 2).²⁰

HASIL

Setelah dilakukan penyeleksian dan penyaringan artikel, diperoleh 6 artikel yang sesuai. Terdapat 5 artikel dengan teks lengkap yang dapat diakses. Hasil akhir diperoleh 1 artikel yang memiliki validitas dan relevansi yang baik. Satu artikel ini melaporkan hubungan ABI dengan insidens CVD.

Criqui et al¹⁹ melakukan penelitian kohort prospektif terhadap 6647 subjek yang tidak memiliki gejala klinis CVD. Penelitian ini menilai hubungan antara kategori ABI yang rendah (<1,0) dan tinggi (>1,4) terhadap insidensi CVD. Penelitian diawali dengan mencari data demografik dan faktor risiko kardiovaskular (riwayat merokok, pemakaian obat antihipertensi dan antikolesterol) menggunakan kuesioner, pengukuran indeks massa tubuh (IMT), tekanan darah, dan pemeriksaan laboratorium. Selain itu, dilakukan pengukuran kalsifikasi arteri koroner, ketebalan arteri karotis, dan elektrokardiografi (EKG) untuk menilai adanya CVD subklinis. Pengukuran ABI dilakukan dengan menggunakan instrumen *USG Doppler*. Setelah pengukuran, perjalanan klinis pasien diikuti selama rata-rata 5,3 tahun dengan hasil yang dinilai adalah insidens CVD. CVD digolongkan menjadi CAD, stroke, dan penyebab kematian aterosklerotik lainnya. Hasil penelitian menunjukkan insidens CAD sebanyak 226



Gambar 1. Pencarian literatur dan kriteria inklusi serta eksklusi.

kasus (3,4%, 95%CI: 2,97-3,83%), 89 kasus stroke, dan 9 kematian akibat aterosklerosis lainnya. Setelah dilakukan penyesuaian terhadap usia, jenis kelamin dan etnis, diperoleh ABI rendah memiliki *hazard ratio* (HR) sebesar 2,30 (95%CI: 1,76-3,00, $p < 0,001$) untuk terjadinya CVD dalam 5,3 tahun. Hasil tersebut tidak terlalu berbeda dengan besarnya HR pada ABI rendah untuk terjadinya CAD yaitu sebesar 1,87 ($p = 0,001$).

DISKUSI

Penelitian Criqui et al¹⁹ masih memiliki keterbatasan dan perbedaan dengan studi yang kami lakukan sehingga membutuhkan pertimbangan klinis tertentu sebelum diaplikasikan pada pasien. Pertama, Criqui et al¹⁹ tidak melakukan pengulangan dalam pengukuran ABI pada subjek. Kedua, tidak diketa-

Bias dalam aplikasi ke pasien sebenarnya. Selain itu, studi yang kami lakukan hanya berhasil memperoleh 1 artikel. Oleh karena itu, kesimpulan dari studi kami masih perlu diverifikasi dengan penelitian lain agar informasi yang diberikan tidak bersifat menyesatkan.

Criqui et al¹⁹ mengambil subjek yang tidak memiliki gejala klinis CVD. Namun, subjek dengan komorbiditas terlibat dalam penelitian. Kami tetap menggunakan penelitian ini karena memperhitungkan subjek tanpa komorbiditas. Kategori ABI menjadi kunci utama dalam menganalisis hubungan terjadinya insidens CVD. ABI yang rendah menjadi dasar diagnosis PAD. Insidens CAD yang diperoleh adalah 3,4%. Jumlah tersebut sangat kecil dalam populasi, namun proporsi insidens tersebut akan berbeda apabila menggunakan subjek dengan gejala klinis PAD.

Tabel 2. Telaah kritis studi yang relevan.

Parameter	Criqui et al (2010)
Relevansi	
Desain studi	Kohort prospektif (N = 6647)
Pasien	Laki-laki dan perempuan (>45 tahun), tidak menunjukkan gejala CVD secara klinis
Indikator	ABI
Hasil yang diteliti	Insidens CVD yang meliputi CAD (infark miokard, kematian akibat CAD definitif, henti jantung teresustasi, angina definitif), stroke (fatal/nonfatal), dan kematian akibat CVD aterosklerotik lainnya
<i>Validity</i>	
<i>Patients assembled at a common point of disease</i>	+
<i>Follow up sufficiently long and complete</i>	+
<i>Blinding</i>	?
<i>Adjustment for important risk factor</i>	+
<i>Validation in an independent group</i>	?
<i>Importancy</i>	
<i>Outcomes over time</i>	3,4% (226 kasus)
<i>Precise</i>	95% CI: 2,97-3,83%
<i>Applicability</i>	
<i>Patients similarity</i>	+
<i>Clinically important impact</i>	+
<i>Level of evidence*</i>	2

Criqui et al¹⁹ menunjukkan bahwa besar risiko terjadinya CAD pada subjek dengan ABI rendah mencapai 1,87 kali lipat dibanding ABI normal. Seperti halnya proporsi, besar risiko tersebut kemungkinan akan meningkat lebih tinggi apabila dilakukan pada subjek dengan gejala klinis PAD. Hal tersebut baru didasarkan melalui pendekatan secara teori. Tentunya, kondisi itu membutuhkan pendekatan klinis untuk memberikan informasi serta penentuan terapi pada pasien. Criqui et al¹⁹ menunjukkan bahwa subjek yang digunakan juga memiliki berbagai faktor risiko CVD. Faktor risiko CVD lebih banyak ditemukan pada subjek dengan kategori ABI rendah seperti merokok, hipertensi, dan dislipidemia. Hasil tersebut menunjukkan faktor risiko terjadinya CAD ditemukan pada pasien dengan ABI rendah meskipun tidak

mengeluhkan gejala klinis.

Nilai HR 2,30 untuk kejadian CVD pada ABI<1,0 dianalisis berdasarkan usia, jenis kelamin, dan etnik. Setelah ditambahkan dengan analisis faktor risiko lainnya (faktor risiko tradisional, biomarker, serta penanda CVD subklinis), diperoleh hasil yang tetap signifikan. Penelitian tersebut juga menyatakan bahwa keragaman etnik tidak memiliki pengaruh atas hubungan antara nilai ABI dan kejadian CAD. Oleh sebab itu, nilai risiko yang dinyatakan bisa digunakan untuk populasi pasien di Indonesia.

Akhirnya, edukasi yang tepat perlu diberikan dan modifikasi faktor risiko harus dilakukan. Penghitungan ABI cepat, mudah, relatif murah, serta aman dilakukan. Jadi, metode ini dapat digunakan sebagai skrining pencegahan CAD dalam praktik sehari-hari.

SIMPULAN DAN SARAN

Pasien dengan ABI rendah memiliki risiko 1,87 kali lipat dari ABI normal untuk terjadinya CAD. Risiko tersebut dapat lebih besar pada pasien dengan gejala klinis PAD. Perlu modifikasi faktor risiko dalam pencegahan terjadinya CAD.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tran Tran H, Anand SS. Oral antiplatelet therapy in cerebrovascular disease, coronary artery disease and peripheral arterial disease. *JAMA*. 2004;292.
2. Muir RL. Peripheral arterial disease: pathophysiology, risk factors, diagnosis, treatment and prevention. *J Vasc Nurs*. 2009;27:26-30.
3. Cimminiello CPAD. Epidemiology and pathophysiology. *Thromb Res*. 2002;106:295-301.
4. Murabito JM, Evans JC, Nieto K. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *Am Heart J*. 2002;143:961-5.
5. Hussein AA, Uno K, Wolski K, Kapadia S, Schoenhagen P, Tuzcu EM, et al. Peripheral arterial disease and progression of coronary atherosclerosis. *JACC*. 2011;57(10):1220-5.
6. Lewis CD. Peripheral arterial disease of the lower extremity. *J Cardiovasc Nurs*. 2001;15:45-63.
7. Rejeski WJ, Tian L, Liao Y, et al. Social cognitive constructs and the promotion of physical activity in patients with peripheral artery disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2008;28:65-72.
8. Watson K, Watson BD, Pater KS. Peripheral arterial disease: A review of disease awareness and management. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2006;4:4.
9. Hirsch AT, Criqui MH, Trat-Jacombson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness and treatment in primary care. *JAMA*. 2001;286.
10. McKenna M, Wolfson S, Kuller L. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis*. 1991;87:119-28.
11. Vogt MT, McKenna M, Anderson SJ, et al. The relationship between ankle-arm index and mortality in older men and women. *J Am Geriatr Soc*. 1993;41:523-30.
12. McDermott MM, Feinglass J, Slavensky R. The ankle-brachial index as a predictor of survival in patients with peripheral vascular disease. *J Gen Intern Med*. 1994;9:445-9.
13. Newman AB, Tyrrell KS, Kuller LH. Mortality over four years in SHEP participants with a low ankle-arm index. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45:1472-8.
14. Leng GC, Fowkes FG, Lee AJ. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. *BMJ*. 1996;313:1440-4.
15. Leng GC, Lee AJ, Fowkes GR. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol*. 1996;25:1172-81.
16. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA. Anklearm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study: the Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:538-45.
17. Bartholomew JR, Olin JW. Pathophysiology of peripheral arterial disease and risk factors for its development. *Cleve Clin J Med*. 2006;73(Suppl).
18. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, Braunwald E. Braunwald's heart diseases a textbook of cardiovascular medicine. Edisi ke-9. Elsevier Saunders, Philadelphia; 2012.
19. Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal RS, Aboyans V, et al. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56(18):1506-12.
20. Centre for evidence based medicine. Oxford Centre for Evidence-based Medicine -Level of Evidence. CEBM. [disitasi 7 Juli 2012]. Diunduh dari: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1157>.



JIMKI

Jurnal Ilmiah Mahasiswa
Kedokteran Indonesia



9 772302 639004