



JIMKI

Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia

INDONESIAN MEDICAL STUDENT JOURNAL



Volume 8 Nomor 2

MARET - AGUSTUS 2020



LEMBAGA ILMU
PENGETAHUAN
INDONESIA
INDONESIAN INSTITUTE OF SCIENCES



ISMKI
Indonesian Medical Student
Executive Boards' Association

SUSUNAN PENGURUS

Penanggung Jawab

Mohammad Ridho Devantoro
Universitas Trisakti

Pimpinan Umum

Ahmad Arkan Ichsan
Universitas Lampung

Wita Fitriyani
Universitas Udayana

Pimpinan Redaksi

Neema Putri Prameswari
Universitas Lampung

Penyunting Ahli

dr. Rasmi Zakiah Oktarlina,
M.Farm.
Universitas Lampung

Ramadhan Triyandi, S.Farm.,
M.Si.,Apt.
Universitas Lampung

Dr. dr. Ramona Dumasari Lubis,
M.Ked(KK), Sp.KK.
Universitas Sumatera Utara

dr. Letta Sari Lintang, M.Ked(OG),
Sp.OG.
Universitas Sumatera Utara

dr. Fera Hidayati, Sp.JP
Universitas Gadjah Mada

dr. Miranti Dewi Pramaningtyas,
M.Sc.
Universitas Islam Indonesia

dr. Eva Niamuzisilawati, Sp.PD,
M.Kes, FINASIM
Universitas Sebelas Maret

Tri Rejeki Andayani, S.Psi., M.Si.
Universitas Sebelas Maret

dr. Aryanti Ibrahim, Sp.M.
Universitas Lampung

dr. Riski Prihatningtias, Sp.M.
Universitas Diponegoro

dr. Kanti Yunika, M.Si.Med,
Sp.THT-KL.
Universitas Diponegoro

dr. Seto Priyambodo, M.Sc.
Universitas Mataram

Dr. dr. Nyoman Suci Widyastiti,
M.Kes, Sp.PK.
Universitas Diponegoro

Arlita Leniseptaria Antari, S.Si,
M.Si.
Universitas Diponegoro

dr. Dodik Pramono, M.Si.Med.
Universitas Diponegoro

Dr. Putri C. Eyanoer, Ms. Epi., Ph.D.
Universitas Sumatera Utara

dr. Tetty Aman Nasution,
M.Med.Sc.
Universitas Sumatera Utara

Dr. dr. Tri Ariguntar Wikaning
Tyas, Sp.PK.
Universitas Muhammadiyah Jakarta

dr M Yusran, M.Sc., Sp.M(K).
Universitas Lampung

dr Cut Warnaini, MPH.
Universitas Mataram

Dr. dr. Khairun Nisa Berawi,
M. Kes., AIFO.
Universitas Lampung

dr. Nany Hairunisa, M.Si.
Universitas Trisakti

dr. Raden Angga Kartiwa, Sp.M(K),
M.Kes.

Universitas Padjajaran

dr. Sri Fulina, Sp.M

Universitas Muhammadiyah Jakarta

Penyunting Pelaksana

Abiyyu Didar Haq

Universitas Mataram

Ahmad Razi

Universitas Sumatera Utara

Alfreda Amelia Khotijah

Universitas Islam Indonesia

Andhwika Afif Fahrezi

Universitas Diponegoro

Bella Stevanny

Universitas Sriwijaya

Faisal Rohmadhiyaul Haq

Universitas Lampung

Hamzah Haryo Prakoso

Universitas Sebelas Maret

Mochamad Afifudin

Universitas Islam Indonesia

Namira Assyfa Nurazizah

Universitas Padjajaran

Nasvatia Harsyah

Universitas Sumatera Utara

Nisa Khoirun Nafia

Universitas Diponegoro

Tasya Dinasti Putri

Universitas Muhammadiyah Jakarta

Humas dan Promosi

Mulia Laksmi Dewi

Universitas Udayana

Elsie Levina Aisha Lourent

Universitas Trisakti

I Gusti Ayu Intan Anindya Putri

Universitas Warmadewa

Tata Letak

Roihan Mohamad Iqbal

Universitas Gadjah Mada

Danan Budi Primadi

Universitas Islam Indonesia

Rahmalik Valent Milliano

Universitas Gadjah Mada

Putu Nandika Tungga Yudanti

Mahardani

Universitas Udayana

DAFTAR ISI

Susunan Pengurus ii

Daftar Isi iii

Editorial

Hydroxycloquin sebagai Bagian Tatalaksana Covid-19, Apakah Sudah Tepat Sasaran dan Adakah Alternatif Lain?

Mohammad Ridho Devantoro

..... 1

Case Report

Kehamilan Mola Hidatidosa disertai Hipertiroid

Ria Andriana, Nurul Islamy

..... 3

Penelitian Asli

Aktivitas Antibakteri Fraksi Etil Asetat Kopi Robusta Terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Salmonella typhi*

Dwi Puji Rahayu, Retno Sintowati, Dodik Nursanto

..... 10

Hubungan Perilaku Personal Hygiene Dengan Prestasi Belajar pada Siswa MA Ar Risalah Padang

Devin Mahendika

..... 18

Perbandingan Efektivitas Hepatoprotektor Ekstrak Jintan Hitam dan Ekstrak Temulawak pada Kadar SGOT dan SGPT Tikus yang Diinduksi Parasetamol

Fadhilla Qudsi Ramadhani, Des Suryani

..... 29

Perbedaan Pengetahuan Kader Sebelum dan Sesudah Dilakukan Teleedukasi Mencuci Tangan di Tengah Wabah COVID-19 di Kelurahan Burangrang, Bandung

Fachreza Aryo Damara, Fathani Nabila, Rahmanovarina Nuzulul Rainy, Sekar Ananggadipa Putri, Dani Ferdian

..... 36

Tinjauan Pustaka

Pemanfaatan Minuman Kefir sebagai Bagian Upaya Preventif terhadap Infeksi Pneumonia <i>Muhammad Luthfi Adnan</i>	43
Penggunaan Ester Asam Fumarat Oral dalam Pengobatan Kasus Dermatologi <i>Elina Rahma, Dwi Indria Anggraini</i>	50
Hubungan antara Tipe Pola Asuh dan Depresi pada Remaja <i>Ajeng Ardhya Ramadhanti</i>	60
Hubungan Profil Lipid dengan Progresivitas Diabetes Melitus Tipe 2 <i>Angiesta Pinakesty, Restu Noor Azizah</i>	66
Diagnosis dan Manajemen Tatalaksana Neuritis Optik Demielinasi <i>Okta Della Susmitha, Muhammad Yusran</i>	73
Manfaat Matrikektomi Kimia dalam Mencegah Rekurensi Onychocryptosis <i>Gusti Nurah P Pradnya Wisnu</i>	80
Potensi Aktivitas Supresi Respon Imun Sinovial Sebagai JNK Pathway Inhibitor dalam Tatalaksana Osteoarthritis <i>Renti Kusumaningrum Samosir, Emeraldha Theodorus, Debby Cinthya Damiri Valentina, Theodora Agverianti</i>	88
Tatalaksana Oral Non-Antimikroba pada Pasien Akne Vulgaris <i>Ayu Wulandari, Dwi Indria Anggraini</i>	95
Terapi Immunologi pada Melanoma <i>Muhamad Addin Syakir, Dwi Indria Anggraini</i>	103
Arteriovenous Shunt sebagai Akses Hemodialisis pada Pasien Penyakit Gagal Ginjal Kronis <i>Abed Nego Okthara Sebayang, Niko Azhari Hidayat</i>	111
Matriks Metalloproteinase (MMP) sebagai Biomarker Terjadinya Perforasi pada Apendisitis Akut <i>Ahmad Razi Maulana Ainaz, Abdul Hakin Nasution, Aqyl Hanif Abdillah</i>	117
Diagnosis dan Tatalaksana Luka Bakar pada Mata <i>Diptha Renggani Putri, Rani Himayani</i>	128

Diagnosis dan Penatalaksanaan Sialadenitis Bakteri <i>Wivan Havilian Djohan, Hanggoro Sapto</i>	136
Analisis Berbagai Macam Biomarker Air Mata dalam Diagnosis Penyakit Mata Kering <i>Muhammad Furqan, Sukma Purnama Sidhi, Lulu Chotim Amsari</i>	146
Kelainan Sistem Lakrimal Pada Anak <i>Atikah Landani, Rani Himayani</i>	159
Penggunaan Masker Kain dalam Pencegahan Penularan COVID-19 di Masyarakat <i>Rudi Saputra</i>	168
Advertorial	
Peran Mahasiswa dalam Pengembangan Agromedicine Melalui Promosi Kesehatan untuk Meningkatkan Mutu Kesehatan di Indonesia <i>Putu Devie Sri Astari, Clarisa Rahmah</i>	176

HYDROXYCHLOROQUIN SEBAGAI BAGIAN TATALAKSANA COVID-19, APAKAH SUDAH TEPAT SASARAN DAN ADAKAH ALTERNATIF LAIN?

Mohammad Ridho Devantoro¹

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Trisakti, Jakarta

1. PENDAHULUAN

SARS-COV-2 merupakan masalah kesehatan masyarakat yang oleh WHO telah ditetapkan menjadi pandemik. SARS-COV-2 menyebar hanya dalam kurun waktu dua hingga tiga bulan, sejak diidentifikasi di kota Wuhan, Provinsi Hubei, China pada Desember 2019. Menurut data yang dikeluarkan oleh WHO jumlah kasus positif COVID19 di dunia telah mencapai 1.214.466 jiwa, dengan *fatality rate* 5,6% dilaporkan sebagai kasus kematian di 211 negara.¹

Persebaran disebabkan oleh belum ditetapkannya *guideline* terapi oleh WHO, namun dalam beberapa penelitian disarankan menggunakan terapi Hydroxychloroquine / Chloroquine (HCQ/CQ) walaupun, mekanisme HCQ/CQ dipertanyakan. Oleh karena itu diperlukan mekanisme terapi yang bisa berikatan dengan IL-6 yang merupakan awal terbentuknya *cytokine storm* dan juga dikombinasikan dengan vitamin C untuk mengurangi stress oksidatif dan peradangan.^{2,3}

Bedasarkan permasalahan diatas, penulis memiliki tujuan memberi opini uji coba terapi Tocilizumab dikombinasikan dengan vitamin C dengan metode mengkaji beberapa literatur dengan harapan dapat dikembangkan sehingga masyarakat bisa mendapatkan terapi yang optimal.

2. ISI

Pada saat ini fenomena pandemik terjadi di seluruh dunia yang menyebar hanya dalam kurun waktu dua hingga tiga bulan. Pandemi ini dikenal dengan Corona atau COVID-19 yaitu penyakit infeksi virus yang mempunyai molekul asam nukleat RNA dan

mempunyai gejala seperti demam dan gejala pneumonia. Hingga 7 maret 2020, secara global, 1.214.466 kasus positif dikonfirmasi oleh WHO, dan 67.767 tercatat sebagai kasus kematian di 211 negara.¹

Namun WHO hingga saat ini masih belum menetapkan *guideline* terapi untuk pengobatan COVID-19 dan hanya menetapkan cara pencegahan agar penyebaran tidak semakin meluas, sehingga timbul beberapa spekulasi. Yang terbaru kombinasi terapi antara Hydroxychloroquine dengan Azithromycin dipercaya mampu mengatasi COVID-19. Hydroxychloroquin yang kita ketahui adalah obat yang sudah lama dan mempunyai efek anti-malaria.⁴ Sudah ada beberapa penelitian mengenai percobaan obat ini hanya saja baru mencapai tahap *in vivo*, dengan hasil beragam mengenai hasil percobaan tersebut. Reposisi obat dalam keadaan pandemik seperti ini merupakan langkah yang tepat untuk strategi dalam pengembangan obat baru dikarenakan kemungkinan kombinasi dengan obat lain lebih efektif dibanding dengan monoterapi. Kelebihan lainnya adalah biaya yang lebih rendah, serta dapat memfasilitasi penemuan farmakokinetik dan farmakodinamik baru.⁵

Pengobatan antivirus dalam penanganan COVID-19 sangat berpengaruh untuk kesembuhan pasien. Terdapat obat anti-inflamasi yang dapat membantu mencegah kondisi yang lebih parah remdesivir, lopinavir, dan toclizumab. Remdesivir adalah inhibitor analog nukleotida EBOV (Ebola Virus) RNA Polymerase Dependent, yang merupakan terapi antivirus spektrum luas dari virus RNA. Obat ini digunakan pada epidemi EBOV pada tahap awal infeksi.

Mekanisme yang disarankan pada remdesivir adalah pada tahap awal pasca masuk sel host. Pada kasus *anecdotal* (laporan sesaat) telah menunjukkan kemampuan lopinavir-ritonavir untuk secara signifikan mengurangi *viral load* dan meningkatkan hasil penyakit.⁶

Antiviral lain adalah Tocilizumab yang merupakan antibodi monoklonal yang secara spesifik berikatan dengan reseptor IL-6, obat ini sudah banyak digunakan pada penyakit autoimun seperti Rheumatoid Arthritis. Seiring berkembangnya ilmu pengetahuan patofisiologi dari COVID-19 tidak jauh berbeda dengan Rheumatoid Arthritis yang disebabkan oleh disfungsi dari sistem imun, oleh karena itu beberapa literatur ada yang mempertimbangkan penggunaan kortikosteroid untuk pilihan pengobatan potensial COVID-19. Kortikosteroid merupakan obat yang dapat menekan proses peradangan dengan cepat serta merupakan antiviral spektrum luas dan juga menekan respon inflamasi, namun kortikosteroid juga dapat menghambat respon imun dan menunda pembersihan patogen.⁶

Pirfenidone telah digunakan dalam pengobatan penyakit fibrosis paru idiopatik dikarenakan terdapat efek anti-inflamasi dan anti-oksidan, yaitu dengan menghambat IL-1b dan IL-4. Dalam beberapa percobaan diklaim bahwa efek anti-inflamasi dapat membantu dalam infeksi SARS-CoV-2.⁷ Berbicara mengenai agen anti-oksidan, Vitamin C memiliki aktivitas antioksidan dan dapat mengurangi stress oksidatif dan peradangan. Vitamin C memiliki fungsi meningkatkan imunitas serta memiliki mekanisme modifikasi imunologis epigenik.^{2,8}

3. PENUTUP

Bedasarkan paparan diatas, beberapa penelitian mengenai pengobatan COVID-19 telah dilakukan, WHO merekomendasikan terapi kombinasi karena memiliki efektivitas yang lebih baik dibanding monoterapi. Terapi Chloroquine/ Hydroxychloroquine saat ini dipercaya dapat mengobati COVID-19, serta kombinasi dengan Azithromycin merupakan uji coba dengan hasil yang sangat baik. Ada potensi obat Tocilizumab dikombinasikan dengan

vitamin C namun diperlukan uji coba secara klinis kepada pasien agar mendapatkan terapi yang optimal dan dapat digunakan secara aman dan efektif untuk semua orang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Accessed April 8, 2020.
2. Dhama K, Sharun K, Tiwari R, et al. COVID-19, an emerging coronavirus infection: advances and prospects in designing and developing vaccines, immunotherapeutics and therapeutics. 2020. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1735227>
3. Kannan S, Shaik Syed Ali P, Sheeza A, Hemalatha K. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) - recent trends. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(4):2006–11.
4. Liu J, Cao R, Xu M, Wang Xi, Zhang H, Hu H, et al. *Hydroxychloroquine, a Less Toxic Derivative of Chloroquine, is Effective in Inhibiting SARS-CoV-2 Infection In Vitro*. *Cell Discovery*. 2020; 6: 16.
5. Rosa, SGV dan Santos WC. Clinical trial on drug repositioning for COVID-19 treatment. *Rev Panam Salud Publica*. 2020. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.40>
6. Zhang, W, Zhao, Y., Zhang, F., et al. the use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease (2019): the experience of clinical imun. 2020. doi: [10.1016/j.clim.2020.108393](https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393).
7. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2020 Mar 12 – Identifier NCT04282902, A study to evaluate the efficacy and safety of Pirfenidone with novel coronavirus infection. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04282902?term=NCT04282902&draw=2&rank=1>
8. Favalli EG, et al.. Autoimmunity Reviews. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.102523>



Laporan Kasus

KEHAMILAN MOLA HIDATIDOSA DISERTAI HIPERTIROID

Ria Andriana¹, Nurul Islamy²

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

²Departemen Obstetri dan Ginekologi, Rumah Sakit Dr. H. Abdoel Moeloek – Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Bandar Lampung, Lampung, Indonesia

ABSTRAK

Pendahuluan: Kehamilan mola adalah salah satu Penyakit Trofoblas Gestasional (PTG) yang disertai dengan gejala perdarahan pervaginam, keluarnya jaringan mola seperti mata ikan, disertai dengan hipertiroidisme, hiperemesis gravidarum, dan pada kasus yang jarang terdapat preeklamsia. Kehamilan mola dapat disertai dengan tirotoksikosis, yang didefinisikan sebagai manifestasi klinis kelebihan hormon tiroid di sirkulasi, 0,2% kasus tirotoksikosis disebabkan oleh mola hidatidosa. Patogenesis dasar tirotoksikosis adalah kesamaan subunit hCG dengan TSH yang menghasilkan stimulasi hormon tiroid yang berlebihan.

Ilustrasi Kasus: Nyonya S, 23 tahun, G2P1A0 amenorea dengan perdarahan pervaginam yang tidak teratur, tiromegali, dan kadar hormon tiroid yang abnormal yaitu dengan kadar hormon tiroid FT3 3,18 ng/dl, FT4 >308,88 µg/dl, TSH 0,02 mIU/L. Ultrasonografi transabdominal didapatkan uterus berukuran 19,57 x 10,9 x 4 cm dengan gambaran *honeycomb appearance*. Evakuasi dengan kuretase dilakukan, sehingga kadar serum β-hCG berkurang dan kadar hormon tiroid juga berkurang.

Simpulan: Mola hidatidosa dapat menyebabkan kondisi tirotoksikosis karena hormon hCG memiliki struktur yang mirip dengan TSH. Dokter harus selalu memperkirakan kemungkinan hipertiroidisme pada kehamilan mola.

Kata Kunci: Hipertiroid, kehamilan, mola hidatidosa, tirotoksikosis.

HYDATIDIFORM MOLE WITH HYPERTHYROID IN PREGNANCY

ABSTRACT

Introduction: Mola pregnancy is one of the Gestational Trophoblast Disease (GTD) accompanied by symptoms of vaginal bleeding, mole tissue discharge such as fish eyes, accompanied by hyperthyroidism, hyperemesis gravidarum, and in rare cases preeclampsia. Mola pregnancy can be associated by thyrotoxicosis, which is defined as a clinical manifestation of excess thyroid hormone in the circulation, 0.2% of cases of thyrotoxicosis caused by hydatidiform mole. The basic pathogenesis of thyrotoxicosis is the similarity of the hCG subunit with TSH which results in excessive thyroid hormone stimulation.

Case Illustration: Mrs. S, 23 years old, G2P1A0 amenorrhea with irregular vaginal bleeding, thyromegaly, and abnormal thyroid hormone levels with thyroid hormone levels 3.18 ng/dl, FT4 >308.88 µg/dl, TSH 0.02 mIU/L. Transabdominal ultrasonography was done, and the size of the uterus was 19.57 x 10.9 x 4 cm with a honeycomb appearance.



Evacuation with curettage is done, so that β -hCG serum levels are reduced and thyroid hormone levels are also reduced.

Conclusion: *Hydatidiform mole can cause thyrotoxicosis because the hCG hormone has a similar structure to TSH. Doctors should always estimate the possibility of hyperthyroidism in molar pregnancy.*

Keywords: *Hydatidiform mole, hyperthyroidism, pregnancy, thyrotoxicosis.*

1. PENDAHULUAN

Kehamilan mola merupakan salah satu Penyakit Trofoblas Gestasional (PTG) yang ditampilkan sebagai mola hidatidosa. Penyakit ini didiagnosis secara klinis berupa tumor akibat proliferasi abnormal jaringan trofoblas.^[1,2] Secara patologi dan genetik, mola hidatidosa dibagi menjadi dua tipe, yaitu mola hidatidosa komplet dan parsial.^[3] Insidensi tertinggi kejadian mola hidatidosa per 1.000 kehamilan terdapat di Asia Tenggara, di mana angka tertinggi ada di Indonesia 13,0%, Taiwan 8,0%, Filipina dan Cina 5,0%, dan Jepang 1,9-4,9%. Data pendukung menunjukkan meskipun kejadiannya berada pada insiden yang tidak sering, insidensi mola hidatidosa yang terdeteksi di Indonesia juga lebih tinggi daripada negara-negara lainnya, yaitu 1 per 40 persalinan.^[4,5]

Beberapa karakteristik dapat mempengaruhi sistem reproduksi pada pasien dengan mola hidatidosa, yaitu gambaran histopatologi proliferasi berlebih, besar uterus ≥ 20 minggu, kadar β -hCG >100.000 mIU/mL, dan kista lutein praevakuasi.^[3]

Penderita mola hidatidosa sering mengalami hipertiroid dengan jenis yang bervariasi. Kadar *human chorionic gonadotrophin* (hCG) yang meningkat, di mana hCG merupakan hormon glikoprotein yang diproduksi oleh jaringan trofoblas, diikuti oleh hormon lainnya *Luteinizing Hormone* (LH), *Follicle Stimulating Hormone* (FSH), dan *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH).^[6]

2. ILUSTRASI KASUS

Pasien Ny. S usia 23 tahun hamil 12 minggu (Gravida 2, Para 1, Abortus 0) datang ke rumah sakit rujukan pada tanggal 28 Februari 2020 dengan keluhan keluar darah berwarna merah kehitaman, bergumpal-gumpal, gumpalan seperti mata ikan dari jalan lahir sejak 3 jam sebelum masuk rumah sakit. Pasien juga mengalami keluhan

nyeri perut bagian bawah yang dirasakan muncul sejak 5 jam sebelum keluhan keluar darah dari jalan lahir. Pasien memiliki riwayat sering berkeringat, mudah lelah, kadang-kadang cemas, serta jantung sering berdebar-debar. Pasien tidak memiliki riwayat penyakit lain pada dirinya maupun pada keluarga.

Pada pemeriksaan fisik keadaan umum pasien tampak merasakan sakit sedang, kesadaran kompos mentis, tekanan darah 130/80 mmHg, denyut nadi 110x/menit, laju pernafasan 20x/menit, dan suhu tubuh 37,2°C. Status pemeriksaan obstetrik tinggi fundus uteri 2 jari dibawah pusat dan tidak ditemukan denyut jantung janin. Saat dilakukan pemeriksaan dengan menggunakan spekulum didapatkan orifisium uteri eksternal terbuka, terdapat darah dan gumpalan seperti mata ikan dari jalan lahir. Dari hasil pemeriksaan, pasien didiagnosis mola hidatidosa dengan hipertiroid.

3. PEMERIKSAAN PENUNJANG

Pada pemeriksaan laboratorium tanggal 28 Februari 2020 didapatkan hasil hemoglobin 9,5 g/dL (N: 12,1-15,1), leukosit 15.000/mm³ (N: 4.500-10.000), trombosit 156.000/mm³ (N: 140.000-450.000), eritrosit 3,3 juta (N: 3,9-5,1), MCV 88 fL (N: 80-100), MCH 29 pg (N: 26-33), MCHC 32 % (N:32-36), SGOT 42 μ /l (N: 3-45), SGPT 65 μ /l (N: 0-35), ureum 21 mg/dl (N: 7-20), kreatinin 0,55 mg/dl (N: 0,5-1,1), gula darah sewaktu 87 mg/dl (N: 70-130), pemeriksaan laboratorium untuk tiroid didapatkan FT3 3,18 ng/dl (N: 2,30-6,19), FT4 $>308,88$ μ g/dl (N: 70-155), TSH 0,02 mIU/L (N: 0,27-4,7), dan kadar β -hCG kuantitatif >225.000 U/L (N wanita hamil 25-75).

Pasien kemudian dilakukan pemeriksaan ultrasonografi (USG) uterus dan didapatkan gambaran uterus berukuran 19,57 x 10,9 x 4 cm dengan vesikel membentuk gambaran *honeycomb appearance*. **Gambar 1.**





Gambar 1. Ultrasonografi (USG) Uterus

4. DIAGNOSIS BANDING

Pasien dengan perdarahan pervaginam pada trimester awal kehamilan (hamil muda) dapat dipikirkan abortus komplet, abortus inkomplet, abortus akibat inkompetensi serviks, atau kehamilan ektopik.

5. TATALAKSANA

Pasien menjalani rawat bersama dengan departemen penyakit dalam, didiagnosis tirotoksikosis akibat mola hidatidosa, dan mendapatkan terapi propiltiourasil dan propranolol. Pada bagian *obgyn*, pasien didiagnosis mola hidatidosa komplet dan dilakukan tindakan evakuasi mola hidatidosa dengan kuretase. Selama tindakan kuretase, didapatkan darah dan jaringan sebanyak 400 cc. Pasca kuretase, pasien diberikan tatalaksana infus Ringer Laktat 20 tetes per menit, antibiotik intravena *cefadroxil* 500 mg/8 jam, asam mefenamat 500 mg/8 jam dan dilanjutkan terapi tirotoksikosis yaitu propiltiourasil 100 mg/8 jam, dan propranolol 10 mg/8 jam.

6. KELUARAN DAN TINDAK LANJUT

Kondisi post-operatif pasien dalam keadaan stabil dengan hasil pemeriksaan fisik pasien tampak anemis dan direncanakan untuk transfusi *Whole Blood Cell* (WBC) 400 cc dengan Hb pasca kuretase 8,0 g/dL. Pasien dirawat selama 4 hari, dengan perbaikan terus-menerus setiap harinya. Pasien pulang pada hari ke-5 dalam keadaan baik dan bebas rasa nyeri.

7. PEMBAHASAN

Pasien didiagnosis kehamilan mola dengan tirotoksikosis (hipertiroidisme) yang diterapi dengan β -

blocker. Penyakit trofoblas gestasional (PTG) terdiri dari mola hidatidosa (komplet atau parsial), tumor trofoblas plasenta, koriokarsinoma, dan neoplasia trofoblas gestasional, dengan karakteristik: muncul dari korion fetus, memproduksi *human chorionic gonadotropin* (hCG), dan berespon baik terhadap kemoterapi. Bentuk yang paling umum terjadi adalah mola hidatidosa, yang juga dikenal sebagai kehamilan mola. Klasifikasi kehamilan mola meliputi komplet atau parsial berdasarkan morfologi dari spesimen, fitur histopatologis, dan kariotipe.^[7] PTG diklasifikasikan menjadi metastatik dan non-metastatik. Gejala klinik PTG antara lain: perdarahan pervaginam, pembesaran uterus, dan kista teka lutein persisten pada ovarium merupakan dugaan PTG pasca-mola. Metastatis PTG terjadi menyebar melalui darah ke paru, vagina, otak, dan hati. Insiden kehamilan mola di Amerika Utara adalah sekitar 0,1% dari semua kehamilan. Semua insiden di Asia tiga kali lebih tinggi.^[8]

Diagnosis mola hidatidosa dapat ditegakkan pada usia kehamilan kurang dari 20 minggu melalui anamnesis dan pemeriksaan fisik. Pasien dengan mola hidatidosa biasanya akan mengalami keluhan keluarnya darah berwarna merah kehitaman atau memiliki pembesaran rahim diluar usia kehamilan. Ultrasonografi uterus dapat dilakukan untuk menegakkan diagnosis berdasarkan penampilan "*honey comb appearance*" untuk mola lengkap atau "*multicyst pattern*" untuk mola parsial diikuti dengan peningkatan kadar hCG yang signifikan. Namun, standar emas dalam pemeriksaan ini yaitu histopatologis dan pemeriksaan kariotipe sebagai pelengkap.^[9]

Hormon glikoprotein hCG adalah penanda tumor spesifik untuk penyakit trofoblas. Analogi dalam struktur antara hCG dan TSH dapat menyebabkan reaktivitas silang dengan reseptornya. Telah dibuktikan bahwa homologi dalam molekul hCG dan TSH, serta dalam reseptornya, yang bertanggung jawab atas reaktivitas silang hCG dengan reseptor TSH.^[10] Glinoer memperkirakan bahwa "untuk setiap 10.000 IU/L peningkatan serum hCG, FT4 meningkat

sebesar 0,1 ng/dL, dan TSH berkurang sebesar 0,1 mIU/mL". Varian molekuler hCG yang ditemukan pada kehamilan mola telah meningkatkan potensi tirotropik. Seperti yang diharapkan, tirotoksikosis sembuh dengan pengobatan PTG dan normalisasi kadar hCG. Memburuknya hipertiroidisme sebagian besar dipengaruhi oleh tingkat hCG dan biasanya sembuh dengan pengobatan PTG. Pertimbangan penyebab hipertiroidisme dalam kehamilan harus didiagnosis secara dini dan ditatalaksana secara efektif sebelum dilakukan kuretase untuk manajemen definitif dari mola hidatidosa.

Molekul hCG terbentuk dari subunit α dan β yang memiliki kesamaan struktur dengan molekul TSH. Karena reseptor hCG dan TSH serupa, hCG bertindak langsung pada reseptor TSH yang ada di tiroid yang mengakibatkan peningkatan kadar hormon tiroid T3 dan T4 serta penurunan kadar TSH.^[11]

Kehamilan mola terjadi dengan periode amenore yang berlangsung beberapa minggu hingga berbulan-bulan, diikuti oleh perdarahan pervaginam, massa pada abdomen, hiperemesis, dan jarang keluarnya vesikel pervaginam. Pendarahan pervaginam merupakan gejala umum (84%) yang terjadi, sedangkan muntah terjadi pada 28% kasus yang dapat menjadi refrakter terhadap pengobatan. Hiperemesis gravidarum biasanya terlihat pada kasus mola hidatidosa yang memiliki kadar hCG tinggi.^[8]

Diagnosis dini kehamilan mola dapat dilakukan dengan pemeriksaan awal prenatal dan pemeriksaan *ultrasound* tepat waktu. Hal ini mencegah presentasi klinis mola hidatidosa yang sangat besar, keluarnya vesikel pervaginam, anemia berat, dan bahkan menjadi keadaan yang darurat. Anemia dapat terjadi pada wanita dengan status sosial ekonomi rendah, terutama di negara-negara tropis, karena adanya kekurangan zat besi sekunder yang disebabkan infestasi cacing.^[12] Tanda dan gejala klinis seperti hiperemesis sudah lebih jarang terjadi dalam

beberapa tahun terakhir karena diagnosis kasus ini sudah lebih baik dengan pemeriksaan ultrasonografi dan tes hCG. Mola hidatidosa umumnya dikaitkan dengan kadar hCG yang meningkat diatas kehamilan normal, seperti yang dapat dilihat, pasien ini memiliki kadar hCG lebih dari 225.000 IU/L. Sekitar 50% pasien dengan kehamilan mola memiliki tingkat hCG yang sudah mencapai >100.000 IU/L.^[13] Pada pasien ini, ditemukan perdarahan berwarna merah kehitaman dari anamnesis, *honey comb appearance* pada pemeriksaan *ultrasound* (**Gambar 1**), dan diikuti dengan kadar hCG yaitu >10.000 mIU/ml, sehingga keadaan pasien sesuai dengan karakteristik mola komplet.

Salah satu komplikasi dari kehamilan mola hidatidosa adalah tirotoksikosis, walaupun tidak semua pasien mola dapat mengalami komplikasi tersebut. Diagnosis tirotoksikosis pada kehamilan mola tidak berbeda dengan penyebab tirotoksikosis sekunder lainnya. Perhitungan keadaan hipermetabolisme oleh indeks Wayne dapat dilakukan bersamaan dengan hasil hematologi laboratorium.^[14]

Pasien dengan skor indeks Wayne diatas 20 dikatakan memiliki gejala tirotoksikosis. Tetapi seorang pasien dengan tirotoksikosis pada hasil laboratorium dapat menghasilkan skor Wayne dibawah 20 poin karena dalam beberapa kasus, tirotoksikosis menyebabkan gejala subjektif yang tidak jelas. Jika hanya melihat hasil laboratorium dari peningkatan hormon tiroid dan penurunan hormon perangsang tiroid yang terbaik adalah dengan menegakkan diagnosis.^[15] Pasien ini memiliki skor 15 menurut indeks Wayne (**Gambar 2**), tetapi dari hasil laboratorium ditemukan FT3 dan FT4 meningkat secara signifikan dengan kadar TSH yang sangat rendah yaitu <0,005 μ IU/ml sehingga dugaan tirotoksikosis telah terbukti.

Gejala	Skor	Tanda-tanda	Skor	
			Ada	Tidak
Sesak nafas	1	Pembesaran tiroid	3	-3
Palpitasi	2	Bruit pada tiroid	2	-2
Mudah lelah	2	Eksopthalmus	2	0
Senang hawa panas	-5	Retraksi palpebra	2	0
Senang hawa dingin	5	Palpebra terlambat	1	0
Keringat berlebihan	3	Gerak hiperkinetik	4	-2
Gugup	2	Telapak tangan kering	2	-2
Nafsu makan bertambah	1	Telapak tangan basah	1	-1
Nafsu makan berkurang	-3	Nadi < 80/menit	-3	0
Berat badan naik	-3	Nadi > 90/menit	3	0
Berat badan turun	3	Fibrasi atrial	4	0

Gambar 2. Tabel Skoring Wayne^[16]

Pada kehamilan mola, kadar hCG yang meningkat tidak hanya terjadi pada trimester awal, tetapi juga terus meningkat ke tingkat diatas 100.000 mIU/ml. Peningkatan hCG kemudian akan merangsang kelenjar tiroid melalui reseptor TSH untuk memproduksi dan melepaskan T3 dan T4 secara berlebihan.^[17] Keganasan trofoblas pasca-mola didiagnosis dengan kriteria konsensus *The International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) tahun 2000 menetapnya kadar β -hCG pada empat kali pengukuran dalam periode 3 bulan atau lebih, pada hari 1, 7, 14, 21, peningkatan β -hCG 3 minggu atau lebih berturut-turut pada pengukuran konsekutif lebih dari 2 minggu (hari 1, 7 dan 14), dan tetap terdeteksinya β -hCG menetap selama 6 bulan atau lebih setelah evakuasi mola, serta diagnosis histologi koriokarsinoma.^[7]

Terapi definitif mola hidatidosa adalah evakuasi jaringan mola. Evakuasi dan kuretase idealnya dilakukan dengan USG *guide*. Evakuasi harus dilakukan saat hemodinamik pasien stabil. Evakuasi mola dengan tirotoksikosis tanpa menekan kadar hormon tiroid akan memicu badai tiroid.^[8]

Badai tiroid adalah kondisi yang paling parah dan mengancam jiwa dalam tirotoksikosis. Ada kasus badai tiroid yang terjadi setelah evakuasi mola hidatidosa ringan. Hal ini disebabkan peradangan pada proses evakuasi akan menyebabkan peningkatan metabolisme sehingga memicu produksi hormon tiroid yang lebih banyak. Kelebihan hormon dalam sirkulasi akan merangsang peningkatan aktivitas reseptor organ, sehingga menyebabkan lebih banyak disfungsi organ.^[8] Gambaran klinis krisis tiroid ditandai oleh 4 gambaran utama:

demam, takikardi atau aritmia supraventrikel, gejala system saraf pusat, dan gejala gastrointestinal. Gejala klinis krisis tiroid sesuai dengan dekompensasi fungsi organ yang terkena, tanda dan gejala klasiknya seperti diajukan oleh Burch dan Wartofsky yaitu panas tinggi, berkeringat, dekompensasi jantung, edema perifer, kongesti paru, takiaritmia, disfungsi neurologi, disfungsi hati, ikterus, nyeri perut, mual muntah, dan diare dapat terjadi. Pada kasus, penderita datang dengan keluhan badan lemas, rasa berdebar, panas badan, batuk, berkeringat, sesak napas, dan nyeri perut.^[7]

Propylthiouracil (PTU), *carbimazole*, dan *methimazole* atau *thiamazole* adalah obat pilihan untuk menghambat fungsi tiroid peroksidase (TPO), serta mengurangi oksidasi dan masuknya iodida sehingga produksi hormon tiroid dapat dihambat. *Methimazole* atau *thiamazole* harus diberikan 20-40 mg/hari dan dapat digunakan sebagai dosis harian tunggal jika pasien telah mencapai atau mendekati keadaan *euthyroid*. Selain itu, *beta blocker* seperti propranolol atau atenolol dapat digunakan untuk mengendalikan gejala adrenergik, terutama pada tahap awal sambil menunggu obat antitiroid dalam perbaikan gejala.^[10]

Beberapa hal yang harus diperhatikan sebagai tindakan *screening* penyakit ini antara lain, perdarahan uterus pada awal pertama kehamilan, hilangnya denyut jantung janin dan struktus tubuh fetus, rahim mebesar dengan cepat, kadar β -hCG lebih tinggi dari usia kehamilan seharusnya, terdapat vesikel-vesikel, adanya kista teka lutein.^[19] Kelemahan pada laporan kasus

ini adalah, pemeriksaan β -hCG pada setelah dilakukan tindakan tidak diulang dan setelah tindakan evakuasi mola pada kasus ini tidak dilakukan pemeriksaan histopatologi.

8. SIMPULAN

Kehamilan mola hidatidosa dapat menyebabkan tirotoksikosis karena hormon hCG memiliki struktur yang mirip dengan TSH. Hormon hCG berikatan dengan reseptor TSH yang menyebabkan pelepasan hormon tiroid yang berlebihan. Tirotoksikosis pada kehamilan mola kadang-kadang menunjukkan gejala yang tidak jelas karena durasi singkat peningkatan kadar hormon. Oleh karena itu, harus dilakukan pemeriksaan pada status hormon tiroid pasien sebelum evakuasi mola. Kadar hormon tiroid yang normal harus dicapai segera sebelum evakuasi mola untuk mencegah efek badai tiroid yang merupakan kondisi yang mengancam jiwa.

Seorang dokter harus mewaspadaai kemungkinan hipertiroidisme jika terjadinya bersamaan kehamilan mola. Abnormalitas tiroid biasanya hilang dengan evakuasi mola hidatidosa dan jarang memerlukan pengobatan dengan obat antitiroid. Pada pasien ini, hanya dilakukan evakuasi kuretasi untuk mendapatkan kembali *euthyroidism* serta diberikan obat antitiroid.

DAFTAR PUSTAKA

1. Vanichtantikul A, Hodge KG, Somparn P, Saethang T, Triratanachat S, Pisitkun T, et al. *Proteomic identification of predictive biomarkers for malignant transformation in complete hydatidiform moles*. Placenta. 2019;77(Des):58–64.
2. Azizi AR, Mahendra INB, Widiyanti ES. *Profil Pasien Penyakit Trofoblastik Gestasional di RSUP Sanglah Denpasar*. J Med Udayana. 2019;8(7):1–10.
3. Harjito VN, Hidayat YM, Amelia I. *Hubungan antara Karakteristik Klinis Pasien Mola Hidatidosa dengan Performa Reproduksi Pascaevakuasi di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung*. J Sist Kesehat. 2017;3(1):25–31.
4. Wagey FW, Lengkong RA. *Profil penderita mola hidatidosa di RSUP Prof.Dr Kandou*. J e-Clinic. 2016;4(1):215–22.
5. Hui P, Buza N, Murphy K, Ronnett B. *Hydatidiform Moles: Genetic Basis and Precision Diagnosis*. Annu Rev Pathol Mech Dis. 2017;12(1):449–85.
6. Natalia N, Soetedjo M, Hartini S, Kariadi KS. *Tinjau Ulang Nilai Faktor Penduga dan Rumus Diskriminan untuk Mendiagnosis Hipertiroid pada Mola Hidatidosa Re-review of Predictive Value and Discriminant Formula for Diagnosis Hyperthyroid in Mole Hydatidiform*. 2008;43(1):35–41.
7. Horn L-C, Einkenkel J, Hoehn AK. *Classification and Morphology of Gestational Trophoblastic Disease*. Curr Obstet Gynecol Rep. 2014;3(1):44–54.
8. Virmani S, Srinivas SB, Bhat R, Rao R, Kudva R. *Transient thyrotoxicosis in molar pregnancy*. J Clin Diagnostic Res. 2017;11(7):QD01-2.
9. Ghassemzadeh S, Kang M. *Hydatidiform Mole*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. 1 p.
10. Nugraha GBA, Samodro P. *Case study: Thyrotoxicosis on women with complete hydatidiform molar pregnancy*. J Kedokt dan Kesehatan Indones. 2019;10(3):292–7.
11. Xiong Y, Ma Y, Wu L, Luo D, Bhat S, Maletkovic J. *Case Report: A Hydatidiform Mole Can Cause Severe Gestational Hyperthyroidism*. Clin Thyroid. 2013;29825(8):16913–7.
12. Ghodeif AO, Jain H. *Hookworm*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. 1 p.
13. Lurain JR. *Hydatidiform mole: Recognition and management*. Complicat Pregnancy, Pregnancy Birth. 2019;64(3):1.
14. Blick C, Schreyer K. *Gestational Trophoblastic Disease-induced Thyroid Storm*. Clin Pract Cases Emerg Med. 2019;3(4):409–12.
15. Idrose AM. *Acute and emergency care for thyrotoxicosis and thyroid*

- storm. *Acute Med Surg.* 2015;2(3):147–57.
16. Kamsyakawuni A. *Aplikasi Sistem Pakar untuk Diagnosa Penyakit Hipertiroid dengan Metode Inferensi Fuzzy Mamdani.* Universitas Diponegoro; 2012.
17. Düğeroğlu H, Özgenoğlu M. *Thyroid function among women with gestational trophoblastic diseases. A cross-sectional study.* *Sao Paulo Med J.* 2019;137(3):278–83.



Penelitian Asli

AKTIVITAS ANTIBAKTERI FRAKSI ETIL ASETAT KOPI ROBUSTA TERHADAP STAPHYLOCOCCUS AUREUS DAN SALMONELLA TYPHI

Dwi Puji Rahayu¹, Retno Sintowati¹, Dodik
Nursanto¹

¹Fakultas Kedokteran, Universitas
Muhammadiyah Surakarta

ABSTRAK

Pendahuluan: Penyakit infeksi masih menjadi masalah utama di Dunia, terutama di negara berkembang seperti Indonesia. Bakteri Gram positif dan Gram negatif yang masih menjadi penyebab infeksi tersering adalah *Staphylococcus aureus* dan *Salmonella typhi*. Antibiotik dapat mencegah aktivitas bakteri pada saat terjadi infeksi namun penggunaan yang tidak tepat dapat merusak flora normal dan menyebabkan resistensi terhadap antibiotik tersebut. Kopi merupakan tanaman yang mempunyai kandungan senyawa kimia dengan potensi antibakteri, yaitu flavonoid dan alkaloid. Kopi robusta mempunyai kandungan senyawa kimia lebih banyak daripada jenis kopi yang lain.

Metode: Penelitian ini termasuk dalam penelitian eksperimental laboratorium. Metode yang digunakan adalah *post-test only control group design*, yaitu dengan memberikan fraksi etil asetat ekstrak etanol biji kopi robusta dengan konsentrasi 2.5%, 5%, 10% dan 15% terhadap pertumbuhan koloni bakteri *S. aureus* dan *S. typhi*.

Hasil: Hasil penelitian ini adalah terbentuknya zona bening disekitar media agar. Zona bening yang terbentuk menunjukkan adanya efek dari fraksi etil asetat dalam menghambat aktivitas bakteri yang disebut sebagai zona hambat. Hasil zona hambat terbesar fraksi etil asetat dengan konsentrasi 15% untuk bakteri *S. typhi* adalah sebesar 8.13 mm dan bakteri *S. aureus* memiliki zona hambat terbesar 3.8 mm.

Pembahasan: Zona hambat yang terbentuk di sekitar media agar menunjukkan adanya aktivitas antibakteri dari fraksi etil asetat ekstrak etanol biji kopi robusta.

Simpulan: Fraksi etil asetat ekstrak etanol biji kopi robusta mempunyai aktivitas antibakteri.

Kata Kunci : Antibakteri, Fraksi Etil Asetat, Kopi Robusta, Zona hambat

ANTIBACTERIAL ACTIVITIES OF ETHYL ACETIC FRACTION OF ROBUSTA COFFEE ON STAPHYLOCOCCUS AUREUS AND SALMONELLA TYPHI

ABSTRACT

Introduction: Infectious diseases are still a major problem in the world, especially in developing countries like Indonesia. Gram-positive and Gram-negative bacteria that are still the most common causes of infection are *Staphylococcus aureus* and *Salmonella typhi*.



Antibiotics can prevent bacterial activity during an infection, but improper use can damage normal flora and cause resistance to these antibiotics. Coffee is a plant that has a chemical compound sac with antibacterial potential, namely flavonoids and alkaloids. Robusta coffee contains more chemical compounds than other types of coffee.

Methods: This study was included in the experimental laboratory research. The method used is a post-test only control group design, by giving ethyl acetate fraction of Robusta coffee ethanol extract with concentrations of 2.5%, 5%, 10% and 15% on the growth of bacterial colonies of *S. aureus* and *S. typhi*.

Results: The results of this study were the formation of clear zones around agar media. Clear zone formed shows the effect of ethyl acetate fraction in inhibiting bacterial activity which is called as inhibitory zone. The highest inhibition zone yield of ethyl acetate fraction with a concentration of 15% for *S. typhi* bacteria was 8.13 mm and *S. aureus* bacteria had the largest inhibitory zone 3.8 mm.

Discussion: Inhibited zones formed around the media in order to show the antibacterial activity of the ethyl acetate fraction of Robusta coffee ethanol extract.

Conclusion: The ethyl acetate fraction of robusta coffee bean ethanol extract has antibacterial activity.

Keywords: Antibacterial, Ethyl Acetate Fraction, Robusta coffee, Obstacles zone

1. PENDAHULUAN

Penyakit infeksi merupakan salah satu masalah kesehatan yang masih menempati urutan teratas di masyarakat. Salah satu contoh penyakit infeksi yang sering terjadi dan dijumpai yaitu demam tifoid, yang disebabkan oleh *Salmonella typhi* bakteri Gram negatif. Penyakit ini ditularkan melalui perantara air (*water-borne*) dan makanan (*food borne*).^[5,8,4]

Penyakit infeksi yang masih sering dijumpai selain disebabkan oleh *S.typhi*, juga sering disebabkan oleh *Staphylococcus aureus*. *S. aureus* termasuk bakteri Gram positif penyusun flora normal yang biasa terdapat pada kulit, saluran pernafasan, dan saluran pencernaan makanan. Bakteri tersebut dapat berubah menjadi patogen jika jumlahnya dalam tubuh berlebih.^[10]

Infeksi yang disebabkan oleh bakteri dapat diterapi menggunakan antibiotik atau antibakteri yang berfungsi membunuh bakteri penyebab infeksi tersebut. Antibiotik atau antibakteri yang tersedia umumnya memiliki spektrum yang luas, sehingga efek sampingnya mampu merusak flora normal apabila digunakan dalam jangka waktu yang panjang, serta menyebabkan resistensi terhadap antibiotik tersebut. Oleh karena

itu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mendapatkan antibakteri yang lebih baik dengan efek samping minimal.^[2]

Kopi merupakan tanaman yang kandungan senyawa kimianya diduga mempunyai potensi sebagai antibakteri. Kopi merupakan salah satu tanaman dari keluarga *Rubiaceae* yang banyak diproduksi dan dikonsumsi oleh masyarakat Indonesia dan dunia.^[3]

Biji kopi mengandung senyawa kimia antioksidan yang berfungsi sebagai pengikat senyawa radikal bebas. Senyawa polifenol yang dihasilkan dari proses ekstraksi kopi mampu mengurangi kadar logam dan membunuh bakteri penyebab penyakit seperti *S. aureus* dan *Escherichia coli*. Aktivitas antibakteri kopi terhadap bakteri Gram positif dan Gran negatif juga disebabkan karena adanya kandungan senyawa selain trigonelline, kafein, dan α -dicarbonyl.^[7,1]

Dua jenis kopi yang sering dibudidayakan yaitu kopi arabika (*Coffea arabica*) dan kopi robusta (*C. canephora*). Kopi robusta memiliki kandungan senyawa kimia dua kali lebih banyak daripada kopi arabika.^[3]

Penelitian Fraksi etil asetat biji kopi robusta yang dilakukan oleh Nugraha menunjukkan bahwa kopi robusta memiliki aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus* dan *E. coli* dengan zona hambat maksimum adalah 8.11 mm pada konsentrasi 10%.^[6]

Penelitian yang dilakukan oleh Tanauma dengan memberikan ekstrak biji kopi robusta (*C. canephora*) dengan konsentrasi 10% terhadap pertumbuhan bakteri *S. aureus* dan *E. coli* menghasilkan zona hambat sebesar 22,5 mm, dengan konsentrasi 50% sebesar 24 mm dan dengan konsentrasi 100% sebesar 27 mm.^[9]

Berdasarkan penelitian sebelumnya maka dalam pengujian fraksi etil asetat ekstrak etanol biji kopi robusta ini menggunakan konsentrasi 2.5%, 5%, 10% dan 15%.

2. METODE

2.1 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi dan Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta pada bulan Desember 2019 sampai Januari 2020.

2.2 Jenis Penelitian

Penelitian eksperimental laboratorium ini dilakukan dengan metode *post-test only control group design*. Fraksi etil asetat ekstrak etanol biji kopi robusta dengan konsentrasi 2.5%, 5%, 10% dan 15% diujikan pada koloni bakteri *S. aureus* dan *S. typhi* pada media agar dan selanjutnya diamati zona hambat pada pertumbuhan koloni bakteri tersebut.

2.3 Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah pisau, masker, sarung tangan (*handscoon*), erlenmeyer, timbangan analitik, gelas ukur, gelas kimia, cawan petri, corong pisah, autoklaf, pinset, spatula, bunsen, pipet tetes, ose, batang pengaduk, rak tabung reaksi, tabung reaksi lemari pendingin, *incubator*, cakram (*paper disc*), mikropipet, pot, jangka sorong.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini ialah sampel biji kopi

robusta, etanol 70%, etil asetat, larutan NaCl 0,9%, aquades, koloni *S. typhi* dan *S. aureus*, Nutrien agar, kloramfenikol *paper disc*, tetrasiklin *paper disc*, alkohol, label, *tissue*, kertas saring.

2.4 Prosedur Penelitian

2.4.1 Ekstraksi

Sampel sebanyak 1.000 g diekstraksi secara maserasi menggunakan etanol 70% sampai terendam seluruhnya. Wadah maserasi ditutup dan disimpan selama 24 jam ditempat yang terlindung dari sinar matahari sambil sesekali diaduk. Maserasi dilakukan selama 4x24 jam. Sampel yang telah direndam disaring, terbentuk debris 1 dan filtrat 1. Proses remaserasi dilakukan selama 3 hari dengan merendam debris 1 dengan pelarut etanol 70%. Berselang 3 hari kemudian disaring menggunakan kertas saring menghasilkan filtrat 2 dan debris 2. Filtrat 1 dan 2 dicampurkan menjadi satu kemudian disaring, lalu hasil penyaringan kemudian diuapkan dengan *rotary evaporator* dan *waterbath* hingga diperoleh ekstrak kental sebanyak 166 g.^[6]

2.4.2 Fraksinasi

Fraksinasi dilakukan dengan metode cair-cair menggunakan pelarut etil asetat. Ekstrak sebanyak 10 g dilarutkan dengan air sebanyak 100 ml diaduk hingga homogen dan ditambahkan pelarut etil-asetat sebanyak 300 ml selanjutnya dimasukkan ke dalam corong pisah dikocok hingga terpisah 2 lapisan, lapisan atas merupakan fase etil asetat kemudian ditampung pada wadah dan diuapkan menggunakan *rotary evaporator* dan *water bath*.^[6]

2.4.3 Sterilisasi dan Pembuatan Media

2.4.3.1 Sterilisasi Alat

Alat-alat kaca disterilkan menggunakan autoklaf pada suhu 121°C selama 15 menit. Pinset dan ose disterilkan dengan dipijarkan diatas api bunsen.^[6]

2.4.3.2 Pembuatan Media Nutrient Agar

Nutrien Agar (NA) sebanyak 10,08 g ditimbang dan ditambahkan dengan aquadest sampai 360 ml dan

dilarutkan hingga homogen, kemudian disterilkan dengan menggunakan autoklaf pada suhu 121°C selama 15 menit, dan dibiarkan sampai media cukup dingin. Media NA yang dingin kemudian dituang ke dalam 12 cawan petri masing-masing sebanyak 20 ml dan dibiarkan hingga memadat. [6]

2.4.3.3 Pembuatan Media Agar Miring

Nutrien agar (NA) sebanyak 10 ml dituang pada tabung reaksi kemudian disumbat dengan kapas steril dan dimiringkan sekitar 45°. [6]

2.4.4 Uji Aktivitas Antibakteri

2.4.4.1 Pembuatan Larutan standar Mc Farland 0,5

Larutan H₂SO₄ 1% sebanyak 9,95 ml dicampurkan dengan larutan BaCl₂. 2H₂O 1,75% sebanyak 0,05% ml dalam erlenmeyer, dikocok sampai terbentuk larutan yang keruh sebagai standar kekeruhan suspensi bakteri. [6]

2.4.4.2 Pembuatan Suspensi Bakteri

S. aureus dan *S. typhi* diambil kurang lebih 1 ose kemudian disuspensikan ke dalam tabung yang berisi 10 ml larutan NaCl 0,9%. Suspensi tersebut kemudian dibandingkan dengan standar kekeruhan larutan *Mc Farland* 0,5. [6]

2.4.4.3 Kontrol Positif dan Kontrol Negatif

Kontrol positif menggunakan kloramfenikol dan tetrasiklin *paper disc* sedangkan kontrol negatif menggunakan *aquadest*. [6]

2.4.4.4 Pembuatan Larutan

Larutan stok 100% dibuat dengan cara melarutkan 5 g fraksi etil asetat dengan *aquadest* hingga 5 ml. Larutan uji fraksi etil asetat 2,5%, 5%, 10% dan 15%, dibuat dengan cara mengambil masing-masing sebanyak 0,125 ml, 0,25 ml, 0,50 ml dan 0,75 ml untuk setiap konsentrasi dan dicukupkan dengan *aquadest* hingga 5 ml. [6]

2.4.4.5 Uji Aktivitas Antibakteri

Pengujian aktivitas antibakteri dilakukan dengan menggunakan metode difusi agar disk. Kertas cakram yang digunakan berukuran 6 mm, digunakan

untuk tempat fraksi etil asetat yang akan diujikan. Media agar dituang masing-masing sebanyak 20 ml ke dalam 18 cawan petri hingga memadat kemudian suspensi bakteri dioleskan kedalam media agar tersebut. Kertas cakram diisi fraksi etil asetat dengan berbagai konsentrasi yang sudah ditentukan menggunakan mikropipet sebanyak 20 µL dan kemudian diteteskan ke dalam cawan petri dengan pinset lalu diinkubasi selama 24 jam. [6]

2.4.4.6 Pengukuran Zona Bening

Diameter zona bening diukur dalam satuan milimeter (mm) menggunakan jangka sorong. Interpretasi hasil diperoleh dari diameter zona bening horizontal dijumlahkan dengan diameter zona bening vertikal dibagi dua kemudian dikurangi diameter disk 6 mm. [6]

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

4. 3.1 *S. typhi*

Perlakuan	Nilai P	Hasil
Kontrol (+) dan Kontrol (-)	0.014	Bermakna
Kontrol (+) dan 15%	0.021	Bermakna
Kontrol (+) dan 10%	0.021	Bermakna
Kontrol (+) dan 5%	0.021	Bermakna
Kontrol (+) dan 2.5%	0.021	Bermakna
Kontrol (-) dan 15%	0.014	Bermakna
Kontrol (-) dan 10%	0.014	Bermakna
Kontrol (-) dan 5%	0.014	Bermakna
Kontrol (-) dan 2.5%	0.014	Bermakna
Konsentrasi 15% dan 10%	0.546	Tak Bermakna
Konsentrasi 15% dan 5%	0.885	Tak Bermakna
Konsentrasi 15% dan 2.5%	0.149	Tak Bermakna
Konsentrasi 10% dan 5%	0.773	Tak Bermakna
Konsentrasi 10% dan 2.5%	0.386	Tak Bermakna
Konsentrasi 5% dan 2.5%	0.309	Tak Bermakna

Gambar 1. Hasil uji Post Hoc Man Whitney pada *S. typhi*

Data hasil penelitian yang didapatkan setelah dilakukan uji *Post Hoc Man Whitney* menunjukkan hasil yang signifikan bermakna pada kelompok kontrol negatif dibandingkan dengan kelompok perlakuan. Nilai p (<0.014) yang diperoleh mengindikasikan bahwa terdapat aktivitas antibakteri pada konsentrasi 2.5%, 5%, 10% dan 15% (nilai p (<0.05)).

Data yang didapatkan dari kontrol positif yang dibandingkan dengan kontrol negatif menunjukkan nilai p (<0.014). Kontrol positif digunakan sebagai kontrol pembanding untuk menguji potensi fraksi

etil asetat ekstrak etanol biji kopi robusta (*C. canephora*) dalam menghambat pertumbuhan bakteri *S. typhi*. Data kontrol positif dengan perlakuan konsentrasi 2.5%, 5%, 10% dan 15% menunjukkan hasil yang signifikan bermakna dengan nilai p (<0.021). Berdasarkan hasil tersebut dapat dikatakan bahwa fraksi etil asetat ekstrak etanol biji kopi robusta pada semua konsentrasi perlakuan mempunyai aktivitas anti bakteri secara bermakna (p<0.05), akan tetapi untuk efek potensi yang dihasilkan belum dapat dikategorikan “menyamai” potensi antibakteri kloramfenikol pada kontrol positif.

Data yang diperoleh pada sesama kelompok perlakuan dengan konsentrasi yang berbeda menunjukkan nilai yang signifikan bermakna (p (<0.021)) pada semua perbandingan kelompok konsentrasi, kecuali pada perbandingan kelompok konsentrasi 10% dengan konsentrasi 5% dan konsentrasi 5% dengan konsentrasi 2.5% yang menunjukkan hasil tidak bermakna (nilai p >0.005). Hal ini menunjukkan adanya persamaan potensi aktivitas antibakteri pada konsentrasi 10% dengan konsentrasi 5%, dan konsentrasi 5% dengan konsentrasi 2.5%.

3.2 *S. aureus*

Perlakuan	Nilai P	Hasil
Kontrol (+) dan (-)	0.014	Bermakna
Kontrol (+) dan 15%	0.021	Bermakna
Kontrol (+) dan 10%	0.021	Bermakna
Kontrol (+) dan 5%	0.021	Bermakna
Kontrol (+) dan 2.5%	0.021	Bermakna
Kontrol (-) dan 15%	0.014	Bermakna
Kontrol (-) dan 10%	0.014	Bermakna
Kontrol (-) dan 5%	0.014	Bermakna
Kontrol (-) dan 2.5%	0.014	Bermakna
Konsentrasi 15% dan 10%	0.021	Bermakna
Konsentrasi 15% dan 5%	0.021	Bermakna
Konsentrasi 15% dan 2.5%	0.021	Bermakna
Konsentrasi 10% dan 5%	0.386	Tak Bermakna
Konsentrasi 10% dan 2.5%	0.021	Bermakna
Konsentrasi 5% dan 2.5%	0.083	Tak Bermakna

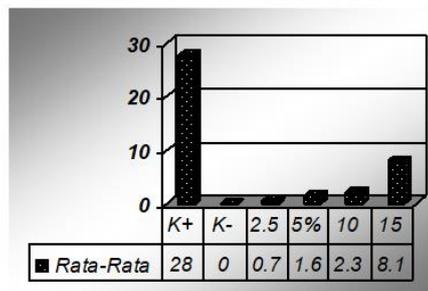
Gambar 2. Hasil uji Post Hoc Man Whitney pada *S. aureus*

Data yang diperoleh pada kelompok kontrol negatif dengan

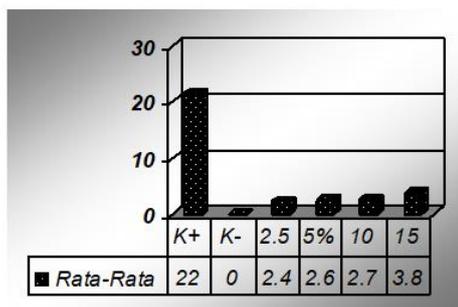
kelompok perlakuan. Menunjukkan nilai p (<0.021). Hal tersebut mengindikasikan adanya aktivitas antibakteri fraksi etil asetat ekstrak etanol biji kopi robusta (*C. canephora*) pada bakteri *S. aureus* dengan konsentrasi 2.5%, 5%, 10% dan 15% (p (<0.05)). Data pada kontrol positif dengan kelompok kontrol negatif menunjukkan bahwa nilai p (<0.014)., sedangkan data pada kontrol positif yang dibandingkan dengan kelompok perlakuan konsentrasi 2.5%, 5%, 10% dan 15% menunjukkan hasil yang signifikan bermakna (p (<0.021)). Hasil tersebut mengindikasikan bahwa secara statistik fraksi etil asetat ekstrak etanol biji kopi robusta mempunyai efek antibakteri pada semua konsentrasi perlakuan, namun efek potensi antibakteri yang dihasilkan belum dapat dikatakan “menyamai” antibakteri tetrasiklin pada kontrol positif. Data yang diperoleh pada sesama kelompok perlakuan dengan konsentrasi yang berbeda menunjukkan nilai yang signifikan tidak bermakna (p (>0.05)) pada semua perbandingan kelompok konsentrasi. Hal tersebut mengindikasikan adanya persamaan potensi aktivitas antibakteri pada semua konsentrasi.

3.3 Uji Aktivitas Antibakteri

Hasil rata-rata diameter zona hambat *S. typhi* dan *S. aureus* ditunjukkan pada Gambar 3 dan 4 berikut ini.



Gambar 3. Rerata Diameter Zona Hambat pertumbuhan koloni bakteri *S. typhi*

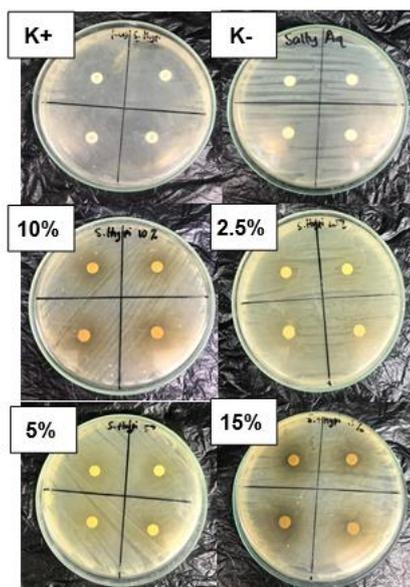


Gambar 4. Rerata Diameter Zona Hambat pertumbuhan koloni bakteri *S. aureus*

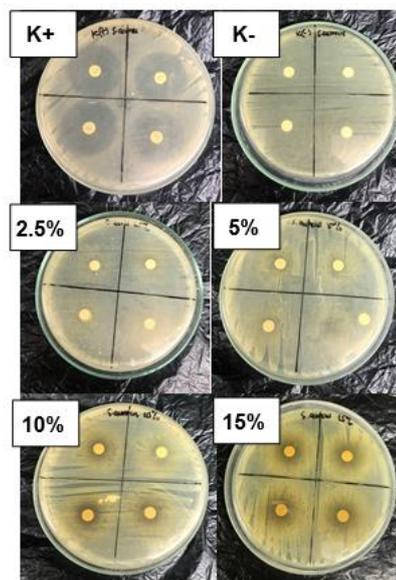
Zona hambat pertumbuhan bakteri *S. typhi* dan *S. aureus* seperti yang disajikan pada Gambar 5 dan 6 menunjukkan adanya zona bening disekitar pertumbuhan koloni bakteri.

Gambar 3 dan 4 menunjukkan rerata diameter zona hambat. Pada *S. typhi*, fraksi etil asetat ekstrak etanol biji kopi robusta (*C. canephora*) pada konsentrasi 15% menghasilkan rata-rata diameter zona hambat sebesar (8.13 mm), konsentrasi 10% (2.33 mm), konsentrasi 5% (1.60 mm) dan konsentrasi 2.5% adalah (0.71 mm).

Pada *S. aureus*, fraksi etil asetat dengan konsentrasi 15% menghasilkan rata-rata diameter zona hambat sebesar (3.8 mm), konsentrasi 10% (2.70 mm), konsentrasi 5% (2.61 mm) dan konsentrasi 2.5% adalah (2.39 mm). Hal



Gambar 5. Zona hambat pertumbuhan koloni bakteri *S. typhi*



Gambar 6. Zona hambat pertumbuhan koloni bakteri *S. aureus*

ini membuktikan bahwa semakin tinggi konsentrasi fraksi etil asetat, maka semakin besar diameter zona hambat yang terbentuk.

Kontrol positif menunjukkan perbedaan yang nyata, karena menghasilkan aktivitas antibakteri yang paling besar terhadap bakteri dibandingkan dengan kontrol negatif, maupun fraksi etil asetat. Diameter zona hambat kloramfenikol dan tetrasiklin yang terbentuk, lebih besar pada bakteri gram negatif *S. typhi* dibandingkan gram positif *S. aureus*.

Senyawa alkaloid dan flavonoid yang terkandung dalam fraksi etil asetat ekstrak etanol biji kopi robusta diketahui mempunyai potensi sebagai antibakteri. Mekanisme aktivitas biologis senyawa flavonoid dilakukan dengan cara mengganggu metabolisme bakteri yaitu dengan mengikat protein dan merusak dinding sel.^[2]

Alkaloid merupakan gugus basa yang mengandung nitrogen, Senyawa ini apabila mengalami kontak dengan bakteri akan bereaksi dengan senyawa asam amino penyusun dinding sel dan DNA bakteri penyusun utama sel inti. Perubahan urutan asam amino akan merubah susunan rantai DNA pada inti sel yang semula memiliki susunan asam dan basa yang saling berpasangan.^[5]

Berdasarkan teori tersebut dan dikaitkan dengan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa pemberian fraksi etil asetat ekstrak etanol biji kopi robusta dapat menghambat pertumbuhan bakteri. Zona hambat yang tidak terbentuk pada beberapa kelompok konsentrasi fraksi etil asetat kemungkinan dapat disebabkan oleh beberapa faktor. Salah satunya yaitu senyawa aktif tidak dapat terlarut sempurna pada proses ekstraksi dan fraksinasi sehingga aktivitas antibakteri tidak maksimal. Faktor lain yang dapat mempengaruhi proses ekstraksi diantaranya adalah pemilihan pelarut, ukuran dan bentuk partikel, lamanya ekstraksi, dan temperatur ekstraksi.

5. SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa fraksi etil asetat biji kopi robusta memiliki aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus* dan *S. typhi*. Semakin tinggi konsentrasi fraksi etil asetat semakin tinggi zona hambat yang terbentuk.

6. SARAN

Penelitian ini perlu disempurnakan lagi dengan melakukan uji fitokimia secara kuantitatif untuk mengetahui senyawa kimia yang mempunyai peran utama sebagai antibakteri pada hasil fraksinasi biji kopi robusta. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan acuan, rujukan dan informasi bagi pengembangan penelitian selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Akhlaghi, N. *The antibacterial effects of coffee extract, chlorhexidine, and fluoride against Streptococcus mutans and Lactobacillus plantarum: An in vitro study*. Dent Res J (Isfahan), 2019;16(5):346–353.
2. Choerina, R., Suwendar, Mulqi, L., & Dieni, M. *Potensi Aktivitas Antibakteri dari Fraksi Etil Asetat Daun Jambu Air [Eugenia Aqueum (Burn F.) Alston] terhadap Staphylococcus Aureus dan Escherichia Coli*. Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa. 2019;2(1):33-39.
3. Farhaty, N., & Muchtaridi. *Tinjauan Kimia dan Aspek Farmakologi Senyawa Asam Klorogenat pada Biji Kopi : Review*. Farmaka. 2016;14(1):214-216.
4. Jayanti, D. T., Ariyanti, & Masruriati, E. *Uji Aktivitas Antibakteri Infusa dan Sirup Daun Rambutan (Nepheliumlappaceumlinn) Terhadap Bakteri Salmonella typhi Secara In Vitro*. Jurnal Farmasetis. 2017;6(2):71-76.
5. Nugraha, A., & Suwendar, H. S. *Potensi Anti Mikroba dari Rebusan Biji Kopi Robusta (Coffea canephora L) terhadap Bakteri Staphylococcus aureus, Escherichia coli, dan Jamur Candida albicans*. Prosiding Farmasi. 2016;2(2):407-412.
6. Papatungann, W. A., Lolo, W. A., Siampa, J. *PAktivitas Antibakteri dan Analiis KLT-BIOAUTOGRAFI dari fraksi biji kopi robusta (Coffea canephora)*. Pharmacon. 2019;8(3):100-108.
7. Patay. *Antioxidant potential, tannin and polyphenol contents of seed and pericarp of three Coffea species*. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine. 2016;9(4):366–371.
8. Simanjuntak, R. J., & Kurniawaty, E. *Efek Antibakteri Kopi Robusta yang Difermentasi dengan Kombucha Terhadap Salmonella typhi*. J Agromedicine. 2019;6(1).
9. Tanauma, H. A., Citraningtyas, G. & Lolo, W. A. *Aktivitas Antibakteri Ekstrak Biji Kopi Robusta (Coffea Canephora) Terhadap Bakteri Escherichia Coli*. Jurnal Ilmiah Farmasi – UNSRAT. . 2016; 5(4).
10. Yaqin, M. A., & Nurmilawati, M. *Pengaruh Ekstrak Kopi Robusta (Coffea robusta) sebagai Penghambat Pertumbuhan Staphylococcus aureus*. Seminar Nasional XII Pendidikan Biologi FKIP UNS(SP-018-6).2015;867-872.





Penelitian Asli

HUBUNGAN PERILAKU PERSONAL HYGIENE DENGAN PRESTASI BELAJAR PADA SISWA MA AR RISALAH PADANG

Devin Mahendika,¹

¹Program Studi S1 Kedokteran, Fakultas
Kedokteran, Universitas Andalas, Padang

ABSTRAK

Latar Belakang: Nilai akhir dari proses pendidikan seorang siswa dapat dilihat dari pencapaian prestasi belajar yang optimal. Banyak hal yang dapat memengaruhi prestasi belajar, salah satunya adalah perilaku *personal hygiene* sebagai isu determinan kesehatan.

Tujuan: Mengetahui hubungan perilaku *personal hygiene* dengan prestasi belajar pada siswa MA Ar Risalah Padang.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan rancangan *cross-sectional*. Subjek penelitian diperoleh dengan menggunakan metode *proportionate stratified random sampling* dari populasi sembilan puluh siswa MA Ar Risalah.

Hasil: Penelitian menggunakan kuesioner perilaku *personal hygiene* yang mencakup domain pengetahuan, sikap, dan tindakan. Hasil penelitian menunjukkan sebanyak 55,6% siswa memiliki tingkat pengetahuan baik, 56,7% siswa memiliki sikap positif, 54,4% siswa memiliki tindakan baik, dan 60% siswa memiliki prestasi belajar baik. Nilai signifikansi pengetahuan 0,042, sikap 0,040, dan tindakan 0,044.

Simpulan: Pengetahuan, sikap, dan tindakan *personal hygiene* berhubungan secara signifikan dengan prestasi belajar karena $p < 0,05$. Diharapkan adanya perhatian khusus oleh MA Ar Risalah dan instansi kesehatan setempat terkait edukasi perilaku *personal hygiene* yang baik untuk menghasilkan prestasi belajar yang optimal.

Kata Kunci: pengetahuan, *personal hygiene*, prestasi belajar, sikap, tindakan

RELATIONSHIP OF PERSONAL HYGIENE BEHAVIOR WITH LEARNING ACHIEVEMENT IN STUDENTS AR RISALAH PADANG OF SENIOR HIGH SCHOOL

ABSTRACT

Background: The final value of a student's educational process can be seen from the optimal learning achievement. Many things that affect learning achievement, like a personal hygiene behavior as a determinant of health issues.

Objective: To determine the relation of personal hygiene behavior to the achievement learning on Ar Risalah Padang of Senior High School.

Methods: This research was an analytic study with cross-sectional design. Research subjects were obtained using a proportionate stratified random sampling method from a population of ninety of Ar Risalah Padang of senior high school students. This research used a personal hygiene behavior questionnaire that include knowledge, attitude, and action domain.

Results: The results showed fifty five point six percent students had a good level of knowledge, fifty six point seven percent students had a positive attitude, fifty four point four percent students had a good actions, and sixty percent students had good learning



achievement. The significance value of knowledge was zero point zero fourty two, attitude was zero point zero fourty, and action was zero point zero fourty four.

Conclusions: knowledge, attitude, and actions of personal hygiene were significantly related to the learning achievement because of p value smaller than zero point zero five. Special attention is expected by Ar Risalah Padang of senior high school and local health agencies are regarding personal hygiene education to produce optimal learning achievement.

Keywords: action, attitude, knowledge, learning achievement, personal hygiene.

1. PENDAHULUAN

Nilai akhir dari proses pendidikan dapat dilihat dari pencapaian visi dan tujuan pendidikan yaitu prestasi belajar yang optimal.¹ Prestasi belajar peserta didik dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor salah satunya adalah aspek kesehatan dan perilaku kebersihan diri (*personal hygiene*).² Perilaku *personal hygiene* merupakan permasalahan utama yang dialami oleh siswa pondok pesantren.³ Berdasarkan data yang dikutip dari *Indonesian Health Research* pada tahun 2018 bahwa hanya 58,9% dari 100% target *Millenium Development Goals* (MDGs) untuk tingkat kebersihan diri yang baik pada siswa pondok pesantren.⁴

Madrasah Aliyah (MA) Ar Risalah merupakan sekolah pesantren yang berlokasi di Air Dingin, Kelurahan Balai Gadang, Kecamatan Koto Tangah Padang. Menurut data Kementerian Agama (Kemenag) Kota Padang tahun 2017, Ar-Risalah merupakan pondok pesantren dengan jumlah murid paling banyak di Kota Padang yaitu sebanyak 998 santriwan dan santriwati.⁵

Berdasarkan observasi awal, lingkungan sekolah dan asrama MA Ar Risalah memiliki kondisi sanitasi yang kurang baik. Hal tersebut terlihat dari lingkungan luar yang kurang bersih dan rapi. Tampak luar terlihat pakaian-pakaian bergantung yang dijemur di balkon asrama, sehingga menimbulkan kesan kurang rapi. Ditinjau dari air mandi di kamar mandi menunjukkan warna air berwarna kecokelatan yang berasal dari air tanah yang dekat dari bukit, bak mandi yang dipenuhi jentik-jentik nyamuk, adanya genangan air dan sampah yang berserakan di area selokan serta dijumpai beberapa siswa tidak mengenakan alas kaki dalam beraktivitas di luar asrama, kondisi tersebut berpotensi menimbulkan beberapa risiko

penyakit berbasis lingkungan. Berdasarkan hasil wawancara dengan dokter klinik kesehatan Ar Risalah mengenai penyakit berbasis lingkungan yang sering dikeluhkan siswa Ar Risalah selama tahun 2016-2019 adalah skabies (30,5%), cacingan (24,75%), panu (18,25%), dermatitis (11,5%), tifus (9,5%), dan penyakit lainnya (5,5%). Penyakit berbasis lingkungan timbul akibat rendahnya kesadaran diri akan pentingnya menerapkan perilaku *personal hygiene* pada siswa.⁶

Data penelitian terdahulu yang dilakukan Khatimah di Pondok Pesantren Asrama Nusantara Magelang menunjukkan bahwa 52 dari 80 siswa yang memiliki perilaku *personal hygiene* yang buruk mudah terkena penyakit kulit sehingga dapat mengganggu pola aktivitas kehidupan salah satunya pola tidur yang berkurang.⁷ Kurangnya kebutuhan tidur akan berdampak pada menurunnya kemampuan untuk berkonsentrasi, membuat keputusan, dan berpartisipasi dalam aktivitas sehari-hari, hal ini perlu mendapatkan perhatian yang serius karena gangguan tidur dapat memengaruhi proses belajar yang berujung terhadap prestasi belajar. Prestasi belajar yang memuaskan merupakan salah satu indikator kebersihan diri.⁷ Berdasarkan uraian latar belakang diatas, maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai hubungan perilaku *personal hygiene* dengan prestasi belajar pada siswa MA Ar Risalah Padang.

2. METODE

Jenis penelitian ini adalah analitik dengan rancangan menggunakan *cross-sectional study* (potong lintang). Penelitian ini merupakan jenis penelitian terbaru dengan memperluas ruang lingkup penelitian yang sudah ada sebelumnya. Pengembangan dari penelitian ini adalah variabel

pembandingan perilaku *personal hygiene* dengan alat ukur nilai rapor sebagai indeks pengukur prestasi belajar yang sudah mencakup tujuan pendidikan di bidang kognitif, afektif, dan psikomotor.

Penelitian ini berguna untuk menambah wawasan dan khazanah mengenai hubungan perilaku *personal hygiene* dengan prestasi belajar di lingkungan pendidikan siswa pesantren (*boarding school*) dan menambah referensi penelitian mengenai sanitasi dan *hygiene* di bidang kedokteran komunitas. Penelitian ini merupakan penelitian pertama di Kota Padang yang membandingkan dua variabel yaitu perilaku *personal hygiene* dengan prestasi belajar dengan menggunakan indeks prestasi menggunakan nilai rapor yang diambil dari evaluasi pembelajaran pada satu semester aktif dengan indikator pencapaian untuk melihat adanya faktor yang memengaruhi prestasi belajar seorang peserta didik. Selain itu penelitian ini, memiliki luaran berupa edukasi langsung di saat penelitian mengenai perilaku *personal hygiene* secara teoritis ataupun praktek pada peserta didik.

Variabel independen pada penelitian ini adalah perilaku *personal hygiene* yang mencakup domain pengetahuan, sikap, dan tindakan pada responden. Sedangkan, variabel dependennya adalah prestasi belajar. Penelitian telah dilakukan dari bulan Desember 2019 – Januari 2020 di Madrasah Aliyah (MA) Ar Risalah Padang.

Populasi penelitian ini adalah seluruh siswa MA Ar Risalah Padang kelas X-XII jurusan IPA Internasional, IPS, dan Timur Tengah (Keagamaan) yang berjumlah 533 orang. Sampel penelitian dihitung menggunakan rumus Lemeshow dengan nilai baku distribusi normal $\alpha = 0,05$ dengan *convident interval* 95%, menggunakan proporsi 0,5 dengan besar penyimpangan yang diterima sebesar 0,1. Sehingga didapatkan sampel sebanyak 82 orang dengan antisipasi menghindari sampel yang tidak lengkap dalam pengisian kuesioner maka jumlah sampel ditambahkan 10% agar memenuhi dari total sampel, sehingga diperoleh sampel 90 orang. Sampel yang dipilih adalah siswa MA Ar Risalah yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak

memiliki kriteria eksklusi. Kriteria inklusi subjek: siswa kelas X-XII yang terdaftar dan aktif mengikuti proses pembelajaran di MA Ar Risalah Padang, tinggal di asrama, bersedia menjadi subjek penelitian dengan menandatangani lembar persetujuan mengikuti penelitian dan mengisi kuesioner perilaku *personal hygiene* dengan lengkap, dan siswa bersedia dimintai nilai rapor semester ganjil tahun ajaran 2019/2020 oleh peneliti ke bagian Akademik dan Tata Usaha MA Ar Risalah Padang. Kriteria eksklusi subjek: siswa yang tidak mengikuti kegiatan proses belajar mengajar seperti berhenti belajar sementara, kegiatan kesiswaan, dan ekstrakurikuler (*student exchange*, relawan pelajar, pengabdian masyarakat, dan mendapatkan beasiswa/*scholarship* dari Kemenag untuk pertukaran pelajar nasional) selama semester ganjil tahun ajaran 2019/2020. Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan teknik *proportionate stratified random sampling* yaitu mengambil secara acak dari setiap tingkatan kelas siswa MA Ar Risalah Padang dengan memerhatikan jumlah mahasiswa setiap prodi dan angkatannya.

Data diperoleh dengan cara pengisian kuesioner oleh responden. Kuesioner yang digunakan adalah kuesioner perilaku *personal hygiene* yang mencakup domain pengetahuan, sikap, dan tindakan. Kuesioner pengetahuan dan sikap diadopsi dari penelitian yang telah dimodifikasi yaitu penelitian Annisa pada tahun 2014 dengan nilai koefisien *Cronbach Alpha* masing-masing 0,875 dan 0,785.⁸ Sementara, kuesioner tindakan diadopsi dari penelitian yang telah dimodifikasi yaitu penelitian Gracia pada tahun 2016 dengan nilai koefisien *Cronbach Alpha* 0,855.⁹

Data dianalisis secara statistik berdasarkan variabel yang dinilai menggunakan sistem komputerisasi yaitu analisis univariat dan bivariat. Analisis univariat dilakukan untuk melihat distribusi frekuensi dari masing-masing variabel independen dan variabel dependen. Analisis bivariat dilakukan untuk menganalisis hubungan antara variabel independen dan variabel dependen. Hubungan dua variabel

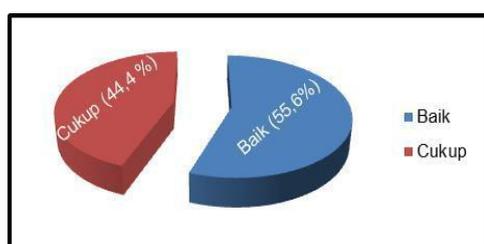
tersebut dianalisis dengan menggunakan *Chi-square Test* dan dikatakan bermakna bila $p < 0.05$.

Penelitian ini telah lulus kaji etik, protokol penelitian, dan memiliki *ethical clearance* oleh Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dengan nomor surat: 010/KEP/FK/2020. Etik pada penelitian ini menyangkut etika penelitian kepada manusia yang mencakup prinsip etik (*informed consent*), *confidentially* (kepercayaan), *privacy* (kerahasiaan), nilai sosial/klinis, nilai keilmiah dan sains, nilai praktis, pemerataan beban dan manfaat, potensi manfaat dan risiko terhadap peneliti, *inducement* (bujukan).

3. HASIL PENELITIAN

Penelitian ini telah dilaksanakan di MA Ar Risalah Padang terhadap siswa dari kelas X, XI, dan XII jurusan IPA Internasional, IPS, dan Timur Tengah (Keagamaan). Pengambilan data primer penelitian dilakukan pada Desember 2019 - Januari 2020. Jumlah sampel yang didapatkan untuk penelitian ini adalah 90 orang responden yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memiliki kriteria eksklusi. Responden telah memberikan persetujuan untuk mengikuti penelitian ini dan telah mengisi kuesioner yang disediakan.

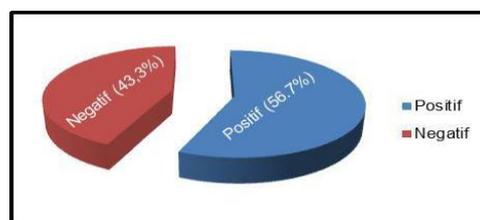
3.1. Gambaran Tingkat Pengetahuan *Personal Hygiene* Siswa MA Ar Risalah Padang



Gambar 1. Distribusi Frekuensi Tingkat Pengetahuan *Personal Hygiene* pada Siswa MA Ar Risalah Padang

Pada penelitian ini didapatkan tingkat pengetahuan *personal hygiene* lebih banyak adalah tingkat pengetahuan baik dengan persentase 55,6%.

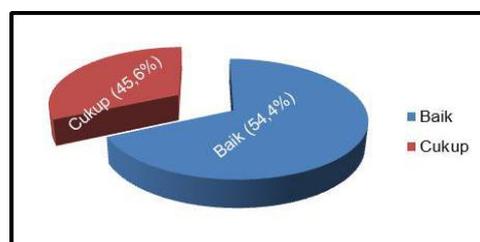
3.2. Gambaran Sikap *Personal Hygiene* Siswa MA Ar Risalah Padang



Gambar 2. Distribusi Frekuensi Sikap *Personal Hygiene* pada Siswa MA Ar Risalah Padang.

Pada penelitian ini didapatkan sikap *personal hygiene* lebih banyak adalah sikap positif dengan persentase 56,7%.

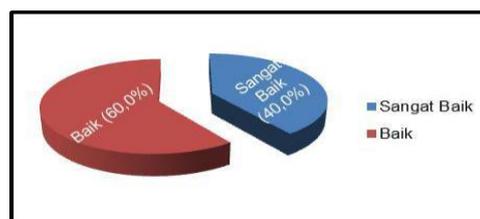
3.3. Gambaran Tindakan *Personal Hygiene* Siswa MA Ar Risalah Padang



Gambar 4. Distribusi Prestasi Belajar pada Siswa MA Ar Risalah Padang

Pada penelitian ini didapatkan prestasi belajar lebih banyak adalah prestasi belajar baik dengan persentase 60,0%.

3.4. Gambaran Prestasi Belajar Siswa MA Ar Risalah Padang



Gambar 4. Distribusi Prestasi Belajar pada Siswa MA Ar Risalah Padang

Pada penelitian ini didapatkan prestasi belajar lebih banyak adalah prestasi belajar baik dengan persentase 60,0%.

3.5. Hubungan Pengetahuan, Sikap, dan Tindakan *Personal Hygiene* dengan Prestasi Belajar pada Siswa MA Ar Risalah Padang

Tabel 1. Hubungan Pengetahuan, Sikap, dan Tindakan *Personal Hygiene* Dengan Prestasi Belajar Pada Siswa MA Ar Risalah Padang.

Pengetahuan	Prestasi Belajar				Total		*p value
	Sangat Baik		Baik		f	%	
	f	%	f	%			
Baik	22	44,0	28	56,0	50	100	0,042
Cukup	14	35,0	26	65,0	40	100	
Total	36	40	54	60	90	100	

Sikap	Prestasi Belajar				Total		*p value
	Sangat Baik		Baik		f	%	
	f	%	f	%			
Positif	22	43,1	29	56,9	51	100	0,040
Negatif	14	35,9	25	64,1	39	100	
Total	36	40	54	60	90	100	

Tindakan	Prestasi Belajar				Total		*p value
	Sangat Baik		Baik		f	%	
	f	%	f	%			
Baik	24	49,0	25	51,0	49	100	0,044
Cukup	12	29,3	29	70,7	41	100	
Total	36	40	54	60	90	100	

* *Chi-square Test*

Tabel uji silang di atas memenuhi syarat uji *Chi-Square*, yaitu minimal nilai *expected* kurang dari lima maksimal 20% dari jumlah sel. Penelitian ini menggunakan tabulasi silang dengan tabel dua kali dua (2 x 2) dan tidak ada nilai harapan kurang dari lima ($E < 5$), maka hasil yang digunakan adalah angka yang tertera pada uji "*Continuity Correction* (α)."

Hasil uji statistik untuk pengetahuan *personal hygiene* diperoleh nilai $p=0,042$ ($p<0,05$). Berdasarkan hasil tersebut dapat disimpulkan secara statistik bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara pengetahuan *personal hygiene* dengan prestasi belajar. Hasil uji

statistik untuk sikap *personal hygiene* diperoleh nilai $p=0,040$ ($p<0,05$). Berdasarkan hasil tersebut dapat disimpulkan secara statistik bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara sikap *personal hygiene* dengan prestasi belajar. Hasil uji statistik untuk tindakan *personal hygiene* diperoleh nilai $p=0,044$ ($p<0,05$). Berdasarkan hasil tersebut dapat disimpulkan secara statistik bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara tindakan *personal hygiene* dengan prestasi belajar.

4. PEMBAHASAN

4.1. Gambaran Tingkat Pengetahuan *Personal Hygiene* Siswa MA Ar Risalah Padang

Hasil penelitian diketahui bahwa tingkat pengetahuan Siswa MA Ar Risalah Padang mengenai *personal hygiene* sebagian besar sudah berada pada kategori baik. Hasil penelitian ini relevan dengan penelitian Emy Rianti di MA Qothrotul Falah Banten dan Al Hamidiyah Depok dengan hasil sebagian besar siswa memiliki tingkat pengetahuan yang baik dengan persentase masing-masingnya 61,0% dan 73,2%.¹⁰ Penelitian lainnya mengenai gambaran tingkat pengetahuan *personal hygiene* juga dilakukan oleh Atika Shalhi di Pondok Pesantren MA Al Manar Batusangkar yang mengemukakan bahwa tingkat pengetahuan *personal hygiene* siswa masih tergolong rendah dengan persentase 60,6%.¹¹

Pengetahuan merupakan proses penggunaan panca indera oleh seseorang mengenai suatu objek sehingga dapat menghasilkan pengetahuan dan keterampilan, pengetahuan pada dasarnya terdiri dari sejumlah fakta dan teori yang memungkinkan seseorang untuk dapat memecahkan masalah yang dihadapinya. Pengetahuan tersebut diperoleh baik dari pengalaman langsung maupun melalui pengalaman orang lain.¹² Selain itu, perbedaan yang didapatkan dari hasil penelitian mengenai tingkat pengetahuan tersebut dapat dipengaruhi oleh kemampuan penginderaan yang dilakukan oleh seseorang terhadap suatu objek termasuk didalamnya kemampuan dalam memusatkan perhatian dan persepsi terhadap suatu objek.¹²

Faktor yang dapat memengaruhi tingkat pengetahuan seseorang adalah tingkat pendidikan, pengalaman, dan paparan media massa.¹² Faktor pendidikan dalam hal ini berkaitan dengan keterpaparan siswa terhadap informasi mengenai *personal hygiene*, sebab siswa mendapatkan pendidikan kesehatan melalui pembelajaran di sekolah dan media informasi seperti media massa dan media cetak. Hal ini telah dibuktikan oleh penelitian Pertiwi dan Annisa yang menyatakan bahwa media cetak seperti buku dan koran

adalah media cetak yang paling efektif untuk pemberian pengetahuan seseorang mengenai *personal hygiene*.¹³

Paparan media massa dan media cetak saat ini menjadi masalah utama bagi siswa MA Ar Risalah, mengacu terhadap peraturan MA Ar Risalah bahwa siswa dilarang untuk membawa media komunikasi dan cetak kedalam lingkungan sekolah, peraturan ini menjadi salah satu faktor yang menyebabkan banyak siswa yang kurang terpapar akan *personal hygiene*. Informasi dari media sosial dan media cetak merupakan suatu model pengalaman yang sebenarnya mengajarkan seseorang untuk dapat belajar dan mengetahui banyak hal termasuk salah satunya mengenai *personal hygiene*. Selain itu terdapat faktor lain yang memengaruhi seperti kebiasaan bergaul, berpartisipasi aktif dalam suatu kegiatan yang berkaitan dengan kesehatan di sekolah, ikut kompetisi mengenai kesehatan diri di sekolah bagi seorang siswa di sekolah berbasis pesantren. Hal ini diperkuat oleh penelitian Peni Okto Randi mengenai kebersihan diri siswa pesantren dipengaruhi oleh pengalaman pribadi dari mengikuti kompetisi kesehatan di sekolah dan aktif dalam berpartisipasi di ekstrakurikuler kesehatan sekolah.¹⁴

4.2. Gambaran Sikap *Personal Hygiene* Siswa MA Ar Risalah Padang

Hasil penelitian menunjukkan bahwa mayoritas siswa menunjukkan sikap yang positif mengenai *personal hygiene*. Hasil penelitian ini relevan dengan penelitian oleh Putaka dan Hario di Pondok Pesantren MA X di Jombang menunjukkan mayoritas 87,5% siswa bersikap positif terkait *personal hygiene*.¹⁵ Sementara itu, penelitian dengan hasil berbeda oleh Dwi Nurliana di Pondok Pesantren MA Al Muayyad Surakarta dengan persentase 55,2% siswa bersikap negatif terhadap *personal hygiene*.¹⁶

Sikap merupakan kesiapan agar mampu bereaksi sebagai hasil penghayatan suatu stimulus/objek yang terbentuk dari kombinasi berbagai komponen diantaranya yaitu pengetahuan, pikiran, keyakinan, dan emosi. Pengetahuan terhadap suatu

stimulus/objek akan mendorong seseorang untuk mampu berpikir dan menganalisis, proses berpikir ini melibatkan komponen emosi dan keyakinan untuk ikut berperan agar tercipta sikap yang sesuai dengan kondisi yang merupakan faktor kesiapan fisik dan psikologis seseorang.¹¹ Demikian halnya dengan sikap *personal hygiene*, pengetahuan mengenai *personal hygiene* yang telah didapatkan sebelumnya akan memengaruhi pembentukan sikap seseorang. Pernyataan ini didukung oleh penelitian Fatmawati yang menyatakan bahwa terdapat hubungan antara pengetahuan *personal hygiene* dengan sikap terhadap *personal hygiene*.¹⁷

Meskipun dalam penelitian ini mayoritas siswa menunjukkan sikap yang positif terhadap *personal hygiene*, namun masih terdapat sebagian siswa yang memiliki sikap negatif. Hal ini dapat dipengaruhi oleh penerimaan stimulus yang diberikan dan tanggapan siswa masih acuh tak acuh sehingga untuk membahas tentang *personal hygiene* dengan teman ataupun orang lain bahkan mengajak atau memengaruhi orang lain masih kurang.¹¹

Menurut Allport dalam Notoatmodjo ketiga komponen sikap yaitu kepercayaan, kehidupan emosional/kemampuan memberikan penilaian terhadap suatu objek, dan kecenderungan akan bersikap merupakan unsur pembentuk sikap yang utuh.¹²

Selain itu faktor pengaruh orang lain yang dianggap penting juga memiliki peranan yang besar,¹² seperti di sekolah berbasis pesantren peran seorang guru, dokter klinik, dan tenaga kebersihan memiliki andil yang besar dalam memengaruhi pembentukan sikap seorang siswa pesantren. Akan tetapi, lama kelamaan pengaruh ini memiliki dampak yang cukup signifikan seperti anggapan para siswa nantinya bahwa *personal hygiene* adalah tanggung jawab dari orang yang dianggap penting di sekolah ataupun lingkungan sekitar sekolah. Hal ini didukung oleh Penelitian yang dilakukan Arman di Pesantren Darul Umul Banda Aceh yang menyatakan bahwa kebanyakan siswa pesantren menganggap *personal hygiene* adalah kebiasaan yang sudah

menjadi tanggung jawab pengelola pesantren.¹⁸

Adapun faktor lainnya yang memengaruhi sikap adalah faktor kebudayaan di lingkungan setempat. Faktor kebudayaan sebagai identitas dan cara khas kehidupan bermasyarakat sebagai unsur budi dan akal manusia.¹⁹ Kebudayaan erat kaitannya dengan kebiasaan seseorang, kebiasaan yang bersifat positif lama kelamaan akan memengaruhi sikap seseorang dalam bertindak. Adapun kebudayaan di lingkungan MA Ar Risalah adalah penerapan perilaku kesehatan diri yang terkandung dalam budaya dan tujuan yaitu berbadan sehat. Visi berbadan sehat dapat terwujud apabila budaya *personal hygiene* selalu dijaga oleh siswa di lingkungan pesantren. Hal ini menjadi orientasi yang mesti terwujud dan visi akhir pendidikan seorang siswa di MA Ar Risalah yang dapat memengaruhi pembentukan sikap seorang siswa.

4.3 Gambaran Tindakan *Personal Hygiene* Siswa MA Ar Risalah Padang

Berdasarkan hasil penelitian terhadap siswa MA Ar Risalah mengenai tindakan *personal hygiene* didapatkan bahwa tindakan siswa mengenai *personal hygiene* berada pada kategori baik. Hasil penelitian ini relevan dengan penelitian oleh Emy Rianti di Pondok Pesantren MA Al Hamidiyah Depok juga menunjukkan tindakan *personal hygiene* siswa berada pada kategori baik dengan presentasi 82,1%.¹⁰ Sementara itu hasil yang berbeda ditemukan pada penelitian Masiha di Pondok Pesantren MA Al Halim Miftahul Ula Nganjuk yang menunjukkan bahwa 60,7% siswa memiliki tindakan yang buruk mengenai *personal hygiene*.²⁰

Berdasarkan teori yang dikemukakan oleh Rogers dalam Notoatmodjo,¹² tindakan seseorang terbentuk oleh proses yang terjadi secara dinamis dan sistematis yang meliputi kesadaran (*awareness*), ketertarikan (*interest*), evaluasi (*evaluation*), percobaan (*trial*), dan adopsi (*adoption*). Kesadaran dan ketertarikan terhadap *personal hygiene* muncul sebagai respon pengetahuan yang pernah diterima sebelumnya, sementara evaluasi muncul setelah proses justifikasi/memberikan

penilaian dan pertimbangan sehingga muncul suatu sikap yang sesuai dengan kondisi. Sikap akan menjadi faktor pendorong seseorang untuk bertindak secara berkesinambungan. Tindakan *personal hygiene* yang baik dapat didasari oleh pengetahuan yang baik dan sikap yang positif mengenai *personal hygiene*.¹²

Menurut teori terbentuknya suatu tindakan yang dikemukakan oleh Lawrence Green, tindakan seseorang dipengaruhi oleh tiga faktor utama yaitu faktor predisposisi (*predisposing factors*) yang mencakup pengetahuan, sikap, nilai, keyakinan, dan motivasi seseorang untuk bertindak, faktor pendukung atau pemungkin (*enabling factors*) yang menjadi pendukung terjadinya perilaku seseorang atau masyarakat dan faktor pendorong atau penguat (*reinforcing factors*) yang meliputi subjek perilaku yang akan membantu mewujudkan suatu tindakan.¹² Keyakinan merupakan salah satu faktor predisposisi yang didasari oleh kepercayaan dan biasanya didapatkan dari orang-orang terdekat. Berdasarkan Infodatin, seseorang remaja khususnya siswa pesantren banyak mendapatkan sumber informasi mengenai tindakan *personal hygiene* dari teman sebaya (57,6%), guru (45,1%), ibu (42,1%), saudara (23,5%), kerabat (22,1), petugas kesehatan (13,7%), dan pemuka agama (4,8%),²¹ sehingga hal ini dapat memengaruhi keyakinan seorang siswa terhadap *personal hygiene*. Selain itu, sikap dan tindakan yang pernah didapatkan berdasarkan pengalaman pribadi dari teman, keluarga, guru, petugas kesehatan ataupun dari lembaga pendidikan dapat dijadikan sebagai sumber referensi seseorang sebagai faktor penguat dalam membentuk suatu tindakan *personal hygiene*.²² Adapun tersedianya sarana dan prasarana atau seperti hukuman menjadi faktor pendukung terbentuknya suatu tindakan *personal hygiene* yang baik.¹²

Mayoritas tindakan siswa MA Ar Risalah yang baik dapat disebabkan oleh pola asuhan yang diberikan sekolah dan bagian pengasuhan tentang kebiasaan peraturan yang ketat akan *personal hygiene* yang dibuktikan adanya *form* evaluasi kegiatan tindakan kebersihan diri dalam satu minggu dengan

konsekuensi hukuman akibat tidak menjalankan dan *reward* terhadap siswa yang mencapai target ataupun lebih untuk menjaga kesehatan diri. Hal ini menjadi bukti bahwa faktor pendukung dan faktor penguat tindakan *personal hygiene* di MA Ar Risalah sudah berjalan dengan semestinya. Namun dari hasil penelitian juga didapatkan tindakan yang kurang baik, hal ini dapat disebabkan oleh faktor predisposisi yang berasal dari diri seseorang siswa.

4.4 Gambaran Prestasi Belajar Siswa MA Ar Risalah Padang

Hasil penelitian menunjukkan bahwa prestasi belajar pada siswa MA Ar Risalah Padang berada pada kategori sangat baik dan baik. Hasil penelitian ini relevan dengan penelitian Gracia yang menunjukkan bahwa prestasi belajar siswa di Sekolah Menengah Atas Swasta (SMAS) *Global Islamic School* Jakarta memiliki prestasi belajar yang sangat baik dengan persentase 76% siswa memiliki prestasi yang sangat baik, 24% siswa memiliki prestasi yang baik.²³

Berbicara mengenai prestasi belajar tidak akan terlepas dari persoalan mengenai kegiatan dan aktivitas belajar. Aktivitas belajar dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti faktor kesehatan dan kebersihan diri.²⁴ Seseorang siswa yang sedang berada dalam kondisi sehat dan bersih tentu dapat melakukan berbagai aktivitas dengan baik, termasuk aktivitas belajar. Siswa yang sehat dan bersih dapat melakukan aktivitas belajar seperti berkonsentrasi dan berpartisipasi aktif dalam pembelajaran, mengerjakan tugas-tugas pelajaran yang diberikan guru, selalu hadir di sekolah, berdiskusi dengan teman, membaca buku pelajaran, mencatat pelajaran. Kondisi ini akan memberikan kontribusi bagi tercapainya hasil belajar atau prestasi belajar yang diharapkan.⁶

Mengacu kepada tujuan dari pendidikan nasional yaitu membentuk manusia yang berkarakter meliputi ranah kognitif, afektif dan psikomotor, di mana perlu adanya keterlibatan seluruh pihak dalam proses pendidikan, diantaranya adalah siswa, guru, lingkungan sekolah, dan suasana belajar. Dalam kegiatan belajar mengajar yang dilakukan di sekolah hendaknya seorang guru memberikan motivasi yang lebih kepada

siswa. Motivasi merupakan salah satu aspek yang paling penting dalam meraih sukses dalam belajar karena dengan adanya motivasi seorang peserta didik akan bersemangat dalam menghadapi pembelajaran, mudah menemukan informasi apa yang sudah dipelajari, mengolah, dan menyerap seluruh informasi mengenai pembelajaran.²⁵

Selain faktor diatas, faktor yang memengaruhi prestasi belajar seorang peserta didik adalah kesiapan atau *readiness*. Seseorang siswa yang merasa belum memiliki kesiapan untuk melaksanakan suatu tugas dalam belajar akan mengalami halangan dan kesulitan. Aspek yang termasuk kesiapan ini adalah kematangan dan pertumbuhan fisik, intelegensi, latar belakang pengalaman, prestasi belajar yang baku, motivasi, persepsi dan faktor-faktor lain yang memungkinkan seseorang dapat belajar.²

4.5 Hubungan Pengetahuan, Sikap, dan Tindakan *Personal Hygiene* dengan Prestasi Belajar pada Siswa MA Ar Risalah Padang

Hasil analisis statistik hubungan dua variabel membuktikan bahwa terdapat hubungan bermakna antara pengetahuan, sikap, tindakan *personal hygiene* dengan prestasi belajar pada siswa MA Ar Risalah Padang. Hal ini relevan dengan penelitian yang dilakukan oleh Munaf di MAN Insan Cendekia Padang Pariaman yang menyatakan bahwa terdapat hubungan pengetahuan, sikap, dan tindakan *personal hygiene* dengan prestasi belajar.²⁶ Pengetahuan, sikap, dan tindakan merupakan unitas terbentuknya perilaku *personal hygiene*.

Pengetahuan, sikap, dan tindakan menjadi satu kesatuan yang saling berpengaruh dalam pembentukan perilaku. Perilaku *personal hygiene* merupakan indikator kebersihan dan kesehatan pola perilaku hidup bersih dan sehat pada seseorang terutama peserta didik di sekolah. Perilaku *personal hygiene* menjadi titik tolak ukur perilaku kebersihan bagi seorang pribadi untuk menjaga kebersihan diri agar tidak mudah terkena penyakit berbasis lingkungan ataupun penyakit yang ditimbulkan oleh faktor luar yang menjadi agen pembawa penyakit pada tubuh.^{9,27}

Akibat seseorang tidak melakukan tindakan *personal hygiene* akan berdampak pada ketidaknyamanan yang dapat menyebabkan seseorang akan merasa terganggu ketika waktu beristirahat khususnya malam hari yang berujung terhadap gangguan pola tidur sehingga menyebabkan seseorang akan merasa lelah keesokan harinya.^{7,9} Kebutuhan tidur yang telah berkurang tersebut akan berdampak terhadap aspek fisik dan psikis seorang peserta didik.^{7,9}

Pada aspek fisik, kesehatan yang terganggu akibat tidur yang kurang, kesehatan badan yang tidak mendukung berdampak terhadap gangguan kemampuan dalam berkonsentrasi menerima pelajaran, membuat keputusan, ikut andil berpartisipasi dalam kegiatan sehari-hari termasuk dalam kegiatan pembelajaran.^{7,9} Kemampuan yang menurun tersebut memiliki dampak besar secara langsung dalam mengorganisasi materi pelajaran sehingga dapat menurunkan prestasi belajar.^{7,9} Sebaliknya, kesehatan diri yang terjaga dengan baik akan berdampak terhadap kesiapan fisik dan mental yang berada dalam keadaan yang mendukung penerimaan materi pembelajaran dengan baik sehingga hal ini menjadi pendukung bagi peserta didik untuk dapat mencapai tujuan pembelajaran sehingga ketika menghadapi ujian peserta didik mampu untuk menghadapi ujian dengan baik yang mendorong pencapaian prestasi belajar yang optimal.

Perilaku *personal hygiene* menjadi kunci utama untuk seseorang agar terbebas dari penyakit berbasis lingkungan. Sehingga hal ini akan menghindari ketidaksiapan individu pada aspek fisik ataupun psikis.² Dapat dilihat hubungan antara aspek fisik maupun psikis, keterlibatan dua aspek tersebut menjadi satu kesatuan yang utuh saling memengaruhi dan merupakan satu kesatuan aspek psikosomatik.²⁶ Perilaku *personal hygiene* sebagai perwujudan perilaku hidup bersih dan sehat (PHBS) akan berdampak positif pada hasil yang akan didapatkan begitupun dengan aspek fisik dan psikis seorang peserta didik, karena kondisi tersebut berkontribusi terhadap aktivitas proses belajar seorang peserta didik. Aktivitas

pembelajaran yang matang dengan persiapan maksimal pada gilirannya akan berpengaruh besar terhadap prestasi belajar yang optimal.^{28,29}

5. SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini didapatkan kesimpulan bahwa tingkat pengetahuan *personal hygiene* yang paling banyak adalah tingkat pengetahuan baik, sikap *personal hygiene* yang paling banyak adalah sikap positif, tindakan *personal hygiene* yang paling banyak adalah tindakan baik, dan prestasi belajar yang paling banyak adalah prestasi baik pada siswa MA Ar Risalah Padang. Tingkat pengetahuan, sikap, dan tindakan *personal hygiene* memiliki hubungan yang bermakna secara statistik dengan prestasi belajar pada siswa MA Ar Risalah Padang.

6. SARAN

Bagi pihak sekolah sebagai instansi pendidikan disarankan untuk dapat bekerja sama dengan instansi kesehatan setempat terkait pemberian edukasi kesehatan berupa penyuluhan perilaku *personal hygiene* secara teoritis maupun praktik sehingga dapat menunjang peningkatan prestasi belajar yang optimal. Bagi instansi kesehatan penting untuk meninjau dan mengembangkan panduan teknik pembinaan pos kesehatan pondok pesantren dan meningkatkan kemampuan petugas kesehatan terhadap pembinaan lingkungan sekolah pondok pesantren yang sehat. Bagi peneliti selanjutnya diharapkan agar dapat melakukan teknik wawancara terpimpin dalam penggunaan kuesioner dan pengamatan secara langsung pola perilaku siswa terkait kebersihan diri, selain itu penelitian kedepannya agar melihat prestasi belajar siswa dari hasil evaluasi belajar murni sebelum diadakan remedial, sehingga dapat dilihat gambaran prestasi belajar yang merata. Penelitian ini tidak ada konflik kepentingan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih penulis sampaikan kepada semua instansi yang telah membantu penyelesaian penelitian ini terutama MA Ar Risalah Padang dan Kementerian Agama Kota Padang. Terutama untuk Mama Dr. Ns. Hj. Ema Julita Zainal, S.Kep, MARS, Papa H. Hendra Mukhlis, S.E, M.Pd, Kakanda Revan Narya Mahendra, Adinda Saskia Dwi Ulfah dan Faizah Ashyfa Rahman, keluarga besar Zainal Martini dan Hajisar Yulizal, sahabat tercinta Multazam Fahreza Chandra dan teman satu payung penelitian Faizah Shabrina..

DAFTAR PUSTAKA

1. Munib M, Achmad. Pengantar Ilmu Pendidikan. Semarang: Unnes Press; 2015. p.23-58.
2. Slameto. Belajar dan Faktor-faktor yang Memengaruhinya. Jakarta: Rineka Cipta; 2016: p.17-24.
3. Fernawan N. Perbedaan Angka Kejadian Skabies di Kamar Padat dan Kamar Tidak Padat di Pondok Pesantren Modern Islam PPMI Assalam [Skripsi]. Surakarta: UMS; 2010.
4. UNDP. UNDP Support To The Implementation Of Sustainable Development Goal 6. 2016.
5. Kementerian Agama Kota Padang. Profil Madrasah Aliyah Negeri dan Swasta 2017. Padang: Kemenag Kota Padang; 2017.
6. Rahmat A, Smith M, Rahim M. Perilaku Hidup Sehat dan Prestasi Belajar Siswa Sekolah Dasar. Jurnal Ilmiah Psikologi. 2015; 2(2): 113-122.
7. Khatimah S. Hubungan Perilaku Hidup Sehat, Motivasi Belajar terhadap Prestasi Belajar Siswa di Pondok Pesantren Asrama Nusantara Tahun 2017 [Skripsi]. Magelang: UMS; 2017.
8. Annisa AK. Perbedaan Pengaruh Media Kesehatan Leaflet dengan Short Message Service (SMS) terhadap Pengetahuan dan Sikap Remaja tentang Personal Hygiene [Tesis]. Solo: Universitas Sebelas Maret; 2014.
9. Gracia IK. Tindakan Personal Hygiene dengan Persepsi, Motivasi, dan Prestasi Belajar pada Siswa SMA Global Islamic School [Tesis]. Depok: Universitas Indonesia; 2016.



10. Emy R. Personal Hygiene dalam Perspektif Islam. Tangerang: Cipta Buku Media. 2017; p.100-150.
11. Atika S. Hubungan Pengetahuan, Sikap, Tindakan, dan Personal Hygiene dengan Kejadian Skabies di Pondok Pesantren MA Al Manar Batuhampar 50 Kota. [Skripsi]. Padang: Universitas Andalas; 2016
12. Notoatmodjo S. Pendidikan dan Perilaku Kesehatan. Jakarta: Rineka Cipta; 2015: p.34-56.
13. Pertiwi, WiwikEko. Annissa. KetersediaanMediaPromosi Kesehatan. [Skripsi]. Serang: STIKES Faletahan Serang; 2017.
14. Peni OR. Hubungan Pengalaman Pribadi dengan Kebersihan diri pada Siswa Pondok Pesantren di Sumatera Barat [Tesis]. Padang. Universitas Negeri Padang; 2018.
15. Putaka MP, Hario M. Determinan yang Berhubungan dengan Tindakan Kebersihan Diri Santriwati di Pondok Pesantren X Jombang [Skripsi]. Surabaya: Universitas Airlangga; 2015.
16. Dwi N. Hubungan Pengetahuan dan Sikap Personal Hygiene dengan Kejadian Skabies di Pondok Pesantren MA Arraudah Hasanah Medan [Skripsi]. Medan: Universitas Sumatera Utara; 2018.
17. Fatmawati. Pengaruh Pendidikan Kesehatan Terhadap Pengetahuan Tentang Sikap Personal Hygiene Pada Anak Usia Sekolah di SDN 206/IV Kota Jambi [Skripsi]. Jambi: Universitas Jambi; 2018.
18. Arman. Faktor-Faktor yang Memengaruhi Kejadian Skabies di Pondok Pesantren MA Darul Umul Banda Aceh [Skripsi]. Aceh: Universitas Syiah Kuala; 2015.
19. Azwar S. Sikap Manusia Teori dan Pengukurannya. Yogyakarta: Pustaka Pelajar; 2015: p.55-67.
20. Masiha R. Tindakan Personal hygiene di Pondok Pesantren MA Al Halim Miftahul Ula Nganjuk Tahun 2018 [Skripsi]. Surabaya: Universitas Airlangga; 2018.
21. Indonesia KKR. INFODATIN Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI Situasi Kesehatan Reproduksi Remaja. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2015.
22. Purba M. Perilaku DasaR dan Tindakan. Yogyakarta: Graha Ilmu; 2015: p.64-73.
23. Shertzer, Bruce, Stone, Shelly C. Fundamentals Of Guidance. USA: PT Alfabeta; 2011: p.56-72
24. Tim Penyusun Mata Kuliah Belajar dan Pembelajaran. Belajar dan Pembelajaran. Padang: FIP UNP. 2018; p. 59-60.
25. Ehiane, OS. Discipline and Academic Performance (A Study of Selected secondary Schools in Lagos, Nigeria)[Thesis]. Nigeria: Lagos State Polytechnic Nigeria; 2015.
26. Elvira SD, Gitayanti H. Buku Ajar Psikiatri. Depok: BP FK UI; 2017: p.225-226.
27. Beth WO, Niya J. A Guide to Good Personal Hygiene. Healthy Living. 2019; 24(1-6); 12-4.
28. Munaf. Hubungan Perilaku Personal Hygiene dengan Prestasi Belajar pada Siswa MAN Insan Cendekia Padang Pariaman [Skripsi]. Medan: Universitas Sumatera Utara; 2018.
29. Pradhan NA, Mughis W, Ali TS, Nasheem M, Karmaliani R. School-Based Interventions to Promote
30. Personal and Environmental Hygiene Practices Among Children In Pakistan: Protocol For a Mixed Methods Study. Karachi. BMC Public Health; 20: 481.

PERBANDINGAN EFEKTIVITAS HEPATOPROTEKTOR EKSTRAK JINTAN HITAM DAN EKSTRAK TEMULAWAK PADA KADAR SGOT DAN SGPT TIKUS YANG DIINDUKSI PARASETAMOL

Fadhilla Qudsi Ramadhani,¹ Des Suryani,²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Medan

²Departemen Histologi, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Medan

ABSTRAK

Latar Belakang: Parasetamol digunakan untuk analgesik dan antipiretik, pemakaiannya yang berlebihan dapat merusak hepar. Herbal pencegah gangguan hepar adalah temulawak. Jintan hitam dapat meningkatkan antioksidan. Dari hasil penelusuran yang penulis cari, belum ada yang meneliti perbandingan jintan hitam dan temulawak sebagai hepatoprotektor, maka peneliti ingin mengetahui bagaimana perbandingan efek hepatoprotektor kedua herbal ini untuk melihat manakah yang lebih baik potensinya.

Tujuan: Membandingkan efektivitas ekstrak jintan hitam dan temulawak terhadap fungsi hepar tikus yang diinduksi parasetamol.

Metode: Penelitian eksperimental *Laboratorik Posttest Only With Control Group Design*. Sebanyak 4 kelompok diberi perlakuan selama 7 hari. Uji kadar SGOT dan SGPT dilakukan. Analisis data menggunakan *one-way ANOVA post hoc Games-Howell*.

Hasil: Kelompok K- dan K+ pada penelitian ini menunjukkan peningkatan kadar SGOT SGPT. Terdapat pengaruh pemberian parasetamol dosis 500 mg/kgBB pada fungsi hepar, tidak terdapat perbedaan dan pengaruh signifikan pemberian ekstrak jintan hitam dan temulawak dosis 500 mg/kgBB terhadap hepar tikus yang telah diinduksi parasetamol ($p > 0,05$).

Kesimpulan: Tidak adanya perbedaan efek *hepatoprotektor* pada kelompok yang diberikan ekstrak jintan hitam dan temulawak pada tikus yang diinduksi parasetamol.

Kata Kunci: jintan hitam, parasetamol, SGOT, SGPT, temulawak

ABSTRACT

Background: Paracetamol is used for analgesics and antipyretics, its use can damage the liver. Herbs that prevent liver disorders are curcuma. Black cumin can increase antioxidants. From the search results that the authors are looking for, no one has tried searching black cumin and ginger as a hepatoprotector, so researchers want to find out how the effectiveness differences to find better potential.

Objective: This study aims to compare the effectiveness of black cumin extract and curcuma against the liver function of paracetamol-induced rats.

Methods: A laboratory experimental study posttest only with control group design. A total of 4 groups were treated for 7 days. SGOT and SGPT levels were tested. Data analysis using one-way ANOVA post hoc Games-Howell.

Results: K- and K+ groups in this study showed an increase in SGOT SGPT levels. There is an effect of giving a dose of paracetamol 500 mg/kgBB on liver damage, there is no differences and significant effect in the administration of black cumin extract and curcuma dose 500 mg/kgBB to the liver of rats that have been induced by paracetamol ($p > 0.05$).

Conclusion: There was no difference in the effects of hepatoprotector in groups given black cumin extract and curcuma in paracetamol-induced rats.

Keywords: black cumin, curcuma, paracetamol, SGOT, SGPT

1. PENDAHULUAN

Parasetamol dosis tinggi memiliki peranan dalam merusak sel hepar pada tikus. Parasetamol melalui *glucuronidasi* dan sulfasi akan diubah menjadi metabolit yang tidak toksik dan diekskresikan melalui urin.¹ Pada saat keracunan parasetamol, jumlah dan kecepatan pembentukan NAPQI (*N-acetyl-p-benzoquinoneimine*) dapat melebihi kemampuan hepar untuk mengisi kembali persediaan cadangan glutation.

Depleksi glutation mengakibatkan NAPQI bebas berikatan secara *kovalen* dengan gugus sistein pada protein. Target utamanya adalah protein mitokondria, yang mengakibatkan kerusakan produksi ATP. Disfungsi mitokondria juga akan menghasilkan Reaktif Oksigen Spesies (ROS) yaitu superoksida / O₂ dan Reaktif Nitrogen Spesies (RNS) yaitu peroksinitrit, yang mengakibatkan terjadinya oksidatif. Stress oksidatif inilah yang menyebabkan terjadinya hepatosisitas. Jenis kerusakan hati karena keracunan parasetamol adalah nekrosis sel hati, yang ditandai dengan pembengkakan sel, kebocoran plasma, disintegrasi, dan masuknya sel-sel radang.²

Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Mathew George, dkk. yang mengatakan bahwa ada penurunan dari enzim antioksidan pada tikus yang diberikan parasetamol dengan dosis sebanyak 500 mg/kgBB selama 7 hari.³

Ekstrak jintan hitam telah dilakukan penelitiannya sejak lama, hingga saat ini telah berkembang isolasi zat aktif *thymoquinone* nanopartikel jintan hitam yang memberikan efek terapeutik sebagai antidiabetik, anti kanker, anti hipertensi, anti inflamasi, serta bronkodilator.^{4,5} Ekstrak jintan hitam dapat mengendalikan kerusakan hepatosit serta dapat menurunkan lipid peroksidase dan meningkatkan antioksidan. Jintan hitam memiliki mekanisme antioksidan dari flavonoid dan *thymoquinone* yaitu meningkatkan level *glutathione* yang menurun pada stress oksidatif disebabkan pemberian parasetamol. Selain itu, konstituen aktif dari *thymoquinone* dapat melawan CCL4 yang menyebabkan kerusakan hepar. Hal ini dinyatakan dalam penelitian oleh

Kushwah, dkk. bahwa dengan pemberian ekstrak jintan hitam dosis 500 mg/kgBB dapat menurunkan kadar SGOT dan SGPT pada tikus.⁶ Penelitian lain yang sejalan yang dinyatakan oleh Adam, dkk. bahwa dengan pemberian ekstrak jintan hitam dosis 100 dan 900 mg/kgBB adalah konsentrasi yang paling efektif dalam menghambat efek parasetamol pada sel-sel TIB-73 yang berkorelasi dengan penurunan kadar peroksidasi lipid hati (*malondialdehyde*), peningkatan superoksida tingkat *dismutase*, dan mengurangi konsentrasi *glutathione*. Peningkatan histologi hati juga ditemukan pada kelompok perlakuan selain kelompok parasetamol terbentuknya lipid peroksidasi sehingga menurunkan kadar SGOT dan SGPT.¹¹

Temulawak memiliki kandungan senyawa kurkumin, minyak atsiri, pati, zat tepung, glikosida, toluil, metil, protein, serat, dan kalium. Kandungan senyawa kurkumin yang memiliki efek hepatorepair.⁸ Komponen aktif yang berperan sebagai antioksidan yang terdapat pada temulawak adalah kurkumin dan flavonoid. Flavonoid berperan dalam menekan dari radikal bebas. Oleh karena itu, menimbulkan ide peneliti melakukan penelitian untuk membandingkan efek hepatoprotektif jintan hitam dengan kurkuma terhadap fungsi hepar.

2. METODE

Dalam penelitian ini digunakan teknik eksperimental, menggunakan hewan coba sesuai persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara No. 307/KEPK/FKUMSU/2019 untuk menggunakan hewan sebagai subjek penelitian, di mana sampel yang merupakan tiga puluh dua ekor tikus wistar putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang dibagi ke dalam empat kelompok perlakuan masing-masing kelompok terdiri dari 8 ekor tikus. Masing-masing kandang yang terbuat dari bahan plastik berisi 4 ekor tikus. Semua tikus diberi pakan dan minum ad libitum. Pada bagian dasar kandang diberi sekam untuk menjaga suhu tetap optimal. Sebelum penelitian di mulai, tikus dikarantina selama 7 hari. Selanjutnya



diberi perlakuan sesuai dengan kelompoknya selama 7 hari. Kemudian pada hari ke 8 dilakukan pemeriksaan darah diambil.

Adapun kriteria inklusi:

- Tikus jantan
- Umur 8-12 minggu
- Berat badan 150-200 g
- Kondisi fisik sehat dan aktif bergerak
- Tidak tampak kelainan fisik (anatomi)
- Belum pernah digunakan sebagai subjek penelitian sebelumnya

Sedangkan Kriteria Eksklusi:

- Timbul kecacatan fisik (luka dan/atau patah tulang) selama masa percobaan
- Tikus yang mati saat proses adaptasi

Besar sampel penelitian ini ditentukan dengan menggunakan rumus Federer dan di dapatkan hasil $n=6$. Kelompok kontrol negatif (K-) diberikan aquabidest ad libitum, kelompok kontrol positif (K+) diberikan parasetamol 500 mg/kgBB, kelompok perlakuan 1 (P1) diberikan ekstrak jintan hitam 500 mg/kgBB ditambah parasetamol 500 mg/kgBB, dan kelompok perlakuan 2 (P2) diberikan ekstrak temulawak 500 mg/kgBB ditambah parasetamol 500 mg/kgBB.

Perlakuan ini dimulai dengan adaptasi selama 7 hari dan penelitian dilakukan selama 7 hari untuk seluruh kelompok penelitian. Setelah itu pada hari ke 8 dilakukan dekapitasi leher dan di ambil darah melalui jantung tikus kemudian pemeriksaan sampel dilakukan untuk mengukur kadar SGOT dan SGPT hepar tikus di Laboratorium Kesehatan Daerah Sumatera Utara.

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium UPHL, Laboratorium Biokimia, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Jl. Gedung Arca No.53 Medandan Laboratorium Kesehatan Daerah Jl. William Iskandar Pasar V Barat I No. 4. Penelitian ini akan dilakukan pada bulan September sampai Desember tahun 2019.

Data rerata SGOT dan SGPT masing-masing kelompok akan dianalisis dengan menggunakan program komputer SPSS (*Statistic*

Package For Science) versi 22. jika data terdistribusi normal, maka akan di analisis dengan *one way ANOVA*, dan dilanjutkan dengan uji *Games howell* tetapi jika uji *ANOVA* tidak memenuhi syarat akan dilakukan uji *Kruskal Wallis*.

3. HASIL PENELITIAN

Penelitian terdiri dari 4 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (K-), kelompok kontrol positif (K+), kelompok perlakuan 1 (P1), dan kelompok perlakuan 2 (P2). Bahan uji berupa ekstrak jintan hitam dan temulawak yang telah dilakukan uji fitokimia.

Hasil pengukuran kadar fungsi hepar tikus pada masing-masing kelompok ditampilkan pada tabel di bawah ini:

Tabel 1. Rerata Kadar SGOT dan SGPT pada Kelompok Perlakuan.

Rerata ±S.D	Kelompok			
	K-	K+	P1	P2
SGOT	223,2± 53,5	176,4± 83,5	133,5± 30,3	170,0± 30,3
SGPT	92,1± 13,0	97,5± 33,7	78,7± 12,6	69,9± 13,8

Dari tabel 1 di atas, kelompok K- kelompok perlakuan yang hanya diberikan diberikan pakan ad libitum serta aquades dan pada K+ kelompok perlakuan yang diberikan parasetamol menunjukkan peningkatan kadar SGOT dan SGPT yang menunjukkan adanya gangguan fungsi hepar pada kedua kelompok, pada kelompok perlakuan yang diberi parasetamol serta ekstrak jintan hitam 500 mg/kgBB maupun parasetamol serta ekstrak temulawak 500 mg/kgBB tidak menunjukkan kesan menurunkan kadar SGOT dan SGPT.

Hasil uji fitokimia dari ekstrak jintan hitam:

Tabel 2. Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Jintan Hitam Secara Kualitatif.

Parameter uji	Pengamatan	Hasil	Metode
Uji alkaloid	Endapan coklat	+	Kualitatif
Uji kuinon	Hitam	-	
Uji flavonoid	Merah jingga	+	
Uji steroid	Merah kecoklatan	-	

Hasil uji fitokimia dari ekstrak temulawak:

Tabel 3. Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Temulawak Secara Kualitatif.

Parameter uji	Pengamatan	Hasil	Metode
Uji flavonoid	Lapisan bawah coklat.	+	Kualitatif
Uji saponin	Terbentuk busa yang tidak tahan lama.	-	
Uji alkaloid	Merah jingga.	+	
Uji tanin	Merah kecoklatan	+	
Uji steroid	Coklat.	-	
Uji terpenoid	Atas coklat, bawah merah.	+	

Setelah dilakukan pengujian data didapatkan data berdistribusi normal dan mempunyai varian yang sama, maka akan dilanjutkan uji *one-way ANOVA* dengan post *hoc Games-Howell*. Dari hasil uji *one-way ANOVA*, didapatkan hasil pada SGPT $p=0,000$, SGOT $p=0,00$ yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan diantara keempat kelompok. Untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda maka dilanjutkan ke uji *Post Hoc Games-Howell*.

Tabel 4. Hasil Uji *Games-Howell* Kadar SGOT Kelompok K-,K+,P1, Dan P2.

Kelompok	Sig.P	Kemaknaan
K- vs K+	0,668 >0,05	Tidak signifikan
K- vs P1	0,030 >0,05	Tidak signifikan
K- vs P2	0,227 >0,05	Tidak signifikan
K+ vs P1	0,657 >0,05	Tidak signifikan
K+ vs P2	0,998 >0,05	Tidak signifikan
P1 vs P2	0,222 >0,05	Tidak signifikan

Dari tabel 4 di atas, didapatkan hasil tidak ada efek protektor kurkuma maupun jintan hitam. Pada kelompok K- yang hanya diberikan diberikan pakan ad libitum serta aquades jika dibandingkan dengan K+ kelompok perlakuan yang diberikan parasetamol menunjukkan peningkatan kadar SGOT, artinya kedua kelompok ini tidak menunjukkan hasil yang berbeda.

Tabel 5. Hasil Uji *Games-Howell* Kadar SGPT Kelompok K-,K+,P1, Dan P2.

Kelompok	Sig.P	Kemaknaan
K- vs K+	0,982 >0,05	Tidak signifikan
K- vs P1	0,327 >0,05	Tidak signifikan
K- vs P2	0,069 >0,05	Tidak signifikan
K+ vs P1	0,606 >0,05	Tidak signifikan
K+ vs P2	0,330 >0,05	Tidak signifikan
P1 vs P2	0,668 >0,05	Tidak signifikan

Dari tabel 5 di atas, didapatkan hasil bahwa tidak terlihat efek protektor jintan hitam dan temulawak. Pada kelompok K- yang hanya diberikan diberikan pakan ad libitum serta aquades jika dibandingkan dengan K+ kelompok perlakuan yang diberikan parasetamol menunjukkan peningkatan kadar SGPT, artinya kedua kelompok ini tidak menunjukkan hasil yang berbeda.

4. PEMBAHASAN

Parasetamol dosis tinggi memiliki peranan dalam merusak sel hepar pada tikus. Parasetamol melalui *glucuronidasi* dan *sulfasi* akan diubah menjadi metabolit yang tidak toksik dan dieksresikan melalui urin.¹ Pada saat keracunan parasetamol, jumlah dan kecepatan pembentukan NAPQI dapat melebihi kemampuan hepar untuk mengisi kembali persediaan cadangan glutathion. Depleksi glutathion mengakibatkan NAPQI bebas berikatan secara kovalen dengan gugus sistein pada protein. Target utamanya adalah protein mitokondria, yang mengakibatkan kerusakan produksi ATP. Disfungsi mitokondria juga akan menghasilkan *Reactive Oksigen Species* (ROS) yaitu superoksida atau O₂ dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS) yaitu peroksinitrit, yang mengakibatkan terjadinya oksidatif. Stress oksidatif inilah yang menyebabkan terjadinya hepatotoksisitas. Jenis kerusakan hati karena keracunan parasetamol adalah nekrosis sel hati, yang ditandai dengan pembengkakan sel, kebocoran plasma, disintegrasi, dan masuknya sel-sel radang.² Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Mathew George, dkk yang mengatakan bahwa ada penurunan

dari enzim antioksidan pada tikus yang diberikan parasetamol dengan dosis sebanyak 500 mg/kgBB selama 7 hari.³

Pada penelitian kali ini kelompok K- (kontrol negatif) tidak diberikan perlakuan apa-apa melainkan hanya diberikan diet normal berupa pakan tikus dan aquades, tetapi terdapat kenaikan SGOT dan SGPT sebanyak 3x lipat jika dibandingkan dengan nilai normal. Hal ini diperkirakan karena adanya faktor lingkungan yang mungkin tidak bisa dikontrol pada penelitian ini, faktor yang mungkin mempengaruhi kejadian ini adalah aktivitas fisik dari tikus tersebut, infeksi virus atau bakteri yang tidak dapat dicegah pada laboratorium tempat pelaksanaan penelitian ini.⁹

Berdasarkan hasil analisis yang diperoleh, tidak terdapat pengaruh pemberian ekstrak jintan hitam dan temulawak yang di induksi parasetamol terhadap fungsi hepar tikus. Hal ini dapat dilihat berdasarkan pengamatan terhadap fungsi hepar tikus melalui pengukuran kadar SGOT dan SGPT.

Penelitian ini juga sesuai dengan penelitian lain yang dilakukan oleh el Eyup Eldutar, dkk tetapi dengan jumlah hari pemberian yang berbeda menyatakan bahwa pemberian parasetamol dengan dosis 500 mg/kgBB selama 6 hari menyebabkan hepatotoksisitas dengan menginduksi respon inflamasi dengan naiknya level TNF- α dan IL- β . Selanjutnya, PC menyebabkan apoptosis dan *autophagy* dengan meningkatkan aktivitas tingkat Caspase-3 dan LC3B.¹⁰

Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian Kuswah dkk yang menyatakan ekstrak jintan hitam dapat mengendalikan kerusakan hepatosit serta dapat menurunkan lipid peroksidase dan meningkatkan antioksidan. Jintan hitam memiliki mekanisme antioksidan dari flavonoid dan *thymoquinone* yaitu meningkatkan level *gluthathione* yang menurun pada stress oksidatif disebabkan pemberian parasetamol. Selain itu, konstituen aktif dari *thymoquinone* dapat melawan CCL4 yang menyebabkan kerusakan hepar. Perbedaan hasil ini dapat dikarenakan beberapa perbedaan yaitu pada penelitian Kushwah, dkk ekstrak disimpan dalam suhu 4°C, selain itu hewan coba

ditempatkan pada ruangan bersuhu 21°C, dengan siklus 12 jam hidup-mati lampu. Hewan coba diperlakukan sesuai standar dari *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (published by the National Academy Press and Washington, D. C.)*.⁶

Penelitian lain yang sejalan yang dinyatakan oleh Adam, dkk bahwa dengan pemberian ekstrak jintan hitam dosis 900 mg/kgBB adalah konsentrasi yang paling efektif dalam menghambat efek parasetamol pada sel-sel TIB-73 yang berkorelasi dengan penurunan kadar peroksidasi lipid hati (*malondialdehyde*), peningkatan super oksida tingkat *dismutase*, dan mengurangi konsentrasi *gluthathione*¹¹. Peningkatan histologi hati juga ditemukan pada kelompok perlakuan selain kelompok APAP terbentuknya lipid peroksidasi sehingga menurunkan kadar SGOT dan SGPT.¹¹

Temulawak memiliki kandungan senyawa kurkumin, minyak atsiri, pati, zat tepung, glikosida, toluil, metil, protein, serat, dan kalium. Kandungan senyawa kurkumin yang memiliki efek hepatorepair.¹² Komponen aktif yang berperan sebagai antioksidan yang terdapat pada temulawak adalah kurkumin dan flavonoid. Flavonoid berperan dalam menekan dari radikal bebas. Pada penelitian ini efek temulawak terlihat dapat menurunkan SGPT dan SGOT tapi belum mencapai nilai normal, penelitian ini berbeda dengan penelitian terdahulu yang menyatakan efek protektif temulawak tercapai dengan dosis 500 mg/kgBB,¹² penelitian lain menyatakan efek *hepatorepair* dicapai pada dosis 800 mg/kgBB dan 1600 mg/kgBB.¹³ Efek protektif belum mencapai sempurna pada penelitian ini maka mungkin perlu di pastikan dan dengan masih berbeda-bedanya dosis efektif yang dinyatakan oleh peneliti, serta bervariasinya metode yang digunakan dalam mendapatkan ekstrak, maka diperlukan penelitian yang terstandar dan kajian fitokimia untuk menentukan dosis yang paling efektif, penelitian ini hanya melakukan analisis fitokimia secara kualitatif dan ternyata kandungan flavonoid memang ada pada ekstrak jintan hitam dan temulawak untuk menentukan berapa kadar sebenarnya dari ekstrak ini perlu penelitian uji kuantitatif

dengan menggunakan uji HPLC (*High Performance Liquidchromatography*).

Pada hasil penelitian ini, terdapatnya pengaruh dari pemberian ekstrak jintan hitam dengan dosis 500 mg/kgBB dan temulawak 500 mg/kgBB dilihat dari rata-rata nilai SGPT yang menurun pada kelompok P1 dan P2. Pada uji statistik tidak dapat ditetapkan perbandingan efektivitas dari kedua ekstrak tersebut, karena perbedaannya tidak signifikan, hal ini menunjukkan antara jintan hitam dan temulawak mempunyai efek hepatoprotektor yang sama. Tetapi jika dilihat pada tabel 1 nilai SGOT yang lebih rendah terlihat pada kelompok P1 sedangkan pada SGPT yang lebih rendah terlihat pada kelompok P2, namun efek protektif ini belum bisa dikatakan yang paling efektif karena belum mencapai nilai normal.

Pada penelitian di atas dapat disimpulkan bahwa ekstrak temulawak dosis 500 mg/kgBB selama 7 hari sama sama tidak memberikan efek protektif yang signifikan jika dibandingkan dengan jintan hitam dosis 500 mg/kgBB selama 7 hari. Pada penelitian ini masih banyak kekurangan salah satunya adalah kurangnya varian dosis untuk menghasilkan dosis terbaik untuk menurunkan kadar SGOT dan SGPT serta adanya kemungkinan *human error* dalam melakukan pemberian obat dan ekstrak pada hewan uji serta peran senyawa aktif yang berperan dari ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa*) dan temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) yang dapat menurunkan kadar SGOT dan SGPT. Untuk penelitian selanjutnya hendaknya dilakukan dengan menggunakan dosis yang tinggi dan masa perlakuan yang lebih lama untuk mengetahui dosis toksik dan efek samping serta waktu pemakaian yang lebih efektif.

5. SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan dapat diperoleh kesimpulan sebagai berikut:

- Belum terlihat efek protektif ekstrak jintan hitam dosis 500 mg/kgBB selama 7 hari pada hepar yang diinduksi oleh parasetamol dengan dosis 500 mg/kgBB selama 7 hari.

- Belum terlihat efek protektif pada hepar tikus yang diberikan ekstrak temulawak dosis 500 mg/kgBB selama 7 hari pada hepar yang telah diinduksi oleh parasetamol dengan dosis 500 mg/kgBB. Tapi dilihat dari rerata kadar enzim hati SGOT dan SGPT terlihat lebih rendah di banding K+ yang diberikan perlakuan berupa parasetamol dosis 500 mg/kgBB selama 7 hari.
- Ekstrak temulawak dosis 500 mg/kgBB tidak memiliki perbedaan yang signifikan dibanding ekstrak jintan hitam 500 mg/kgBB.

6. SARAN

Perlu dilakukan penelitian selanjutnya mengenai pengaruh ekstrak jintan hitam serta temulawak dengan dosis yang lebih besar dan komponen - komponen lain yang terkandung di dalamnya terhadap hepar.

Perlu dilakukan identifikasi kuantitatif dari zat aktif yang terdapat dari ekstrak jintan hitam dan temulawak sehingga dapat menentukan dosis yang tepat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Forrest, J.A., Clements, J.A., and Prescott, L.F., *Clinical Pharmacokinetics of Paracetamol*. Clin Pharmacokinet. 1982;7(2): 93-107.
2. Puri, S.K., Habbu, P.V., Kulkarni P.V., Kulkarni, V.H., *Hepatoprotective Activity Of Fungal Endophytic Fractions Of Andrographis Paniculata (Burm. F.) Wall Nees. Leaves In Paracetamol And Ethanol Induced Hepatotoxicity*. Int J Pharm Sci Res. 2019;10(1): 97-107.
3. George, M., Joseph, L., Deshwal, N., Joseph, J., *Hepatoprotective activity of different extracts of Pterospermum acerifolium against paracetamol induced hepatotoxicity in albino rats*. 2016;5(3): 32-36.
4. Khan, M.A., Afzal, M., *Chemical composition of Nigella sativa Linn: Part 2 Recent advances*. Inflammopharmacology. 2016;24(2): 67-79.
5. Kazmi, A., Khan, M.A., *Biotechnological approaches for production of bioactive secondary metabolites in*



- Nigella sativa* : an up-to- date review. 2019;6(2): 172-195.
6. Kushwah, D., Salman, M., Singh, P., Verma V., Ahmad, A., *Protective Effect of Ethanolic Extract of Nigella Sativa Seed in Paracetamol Induced Acute Hepatotoxicity In vivo*. Pakistan J Biol Sci. 2014;17 (4): 517-522.
 7. Eidi, A., Zarin, G.J., Rezazade, S.A., Adeli, R., *Hepatoprotective effect of Berberis vulgaris L. extract on CCl4-induced toxicity in rats*. Trauma Mon. 2011.
 8. Hadinata, M.T., *Uji Efek Hepatorepair Ekstrak Temulawak (Curcuma Xanthorrhiza Roxb) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang diinduksi Paracetamol*. 2016.
 9. Hayat, M.A., *Autophagy: Cancer, Other Pathologies, Inflammation, Immunity, Infection, and Aging: Volume 3 - Role in Specific Diseases*. Academic Press; 2013.
 10. Eldutar, E., Kandemir F.M., Kucukler, S., Caglayan, C., *Restorative effects of Chrysin pretreatment on oxidant – antioxidant status , inflammatory cytokine production , and apoptotic and autophagic markers in acute paracetamol-induced hepatotoxicity in rats: An experimental and biochemical study*. 2017;(February): 4-9.
 11. Adam, G.O., Rahman, M.M., Lee, S., *Hepatoprotective effects of Nigella sativa seed extract against acetaminophen- induced oxidative stress*. Asian Pac J Trop Med. 2016;9(3): 221-227.
 12. Devaraj, S., Ismail, S., Ramanathan, S., Yam, M.F., *Investigation of Antioxidant and Hepatoprotective Activity of Standardized Curcuma xanthorrhiza Rhizome in Carbon Tetrachloride- Induced Hepatic Damaged Rats*. 2014.
 13. Klarissa, C., *Uji Efek Pemberian Ekstrak Temulawak (Curcuma Xanthorrhiza Roxb.) terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Parasetamol*. 2016.

Penelitian Asli

PERBEDAAN PENGETAHUAN KADER SEBELUM DAN SESUDAH DILAKUKAN TELEEDUKASI MENCUCI TANGAN DI TENGAH WABAH COVID-19 DI KELURAHAN BURANGRANG, BANDUNG

Fachreza Aryo Damara,¹ Fathani Nabila,¹
Rahmanovarina Nuzulul Rainy,¹ Sekar Ananggadipa
Putri,¹ Dani Ferdian²

¹Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran,
Universitas Padjadjaran, Bandung

²Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas
Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Bandung

ABSTRAK

Pendahuluan: Upaya pencegahan dan promosi kesehatan merupakan dua hal yang penting dalam membangun kesehatan masyarakat. Di dalam upaya pencegahan dan promosi kesehatan tersebut, kader memiliki peran yang besar. Kader memiliki kesempatan yang lebih besar untuk melakukan edukasi langsung kepada masyarakat. Namun, kegiatan ini menjadi sulit dilakukan sejak dibatasinya pertemuan fisik demi menekan laju penularan di tengah wabah COVID-19. Sehingga langkah teleedukasi yang efektif sangat dibutuhkan terutama mengenai langkah pencegahan utama terhadap penularan COVID-19. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek penggunaan teleedukasi melalui *Youtube* dan *Whatsapp* untuk meningkatkan pemahaman masyarakat mengenai pencegahan COVID-19.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian observasional deskriptif-analitik dengan pendekatan kuantitatif menggunakan metode *cross sectional*. Subjek penelitian ini merupakan kader Posyandu di wilayah Kelurahan Burangrang, Kecamatan Lengkong, Bandung sebanyak 19 orang.

Hasil: Setelah diberikan teleedukasi, terdapat kenaikan nilai rata-rata *post-test* yang signifikan yaitu $p=0,000$ ($p<0,001$). Selain itu juga terdapat peningkatan jumlah *impression* dan *engagement* pada video edukasi yang diunggah ke kanal *Youtube* selama 3x24 jam.

Pembahasan: Di dalam upaya pelaksanaan teleedukasi pada kader Posyandu dengan keterbatasan kontak fisik di tengah wabah COVID-19, media video menjadi bentuk media yang paling diinginkan. Pemberian materi teleedukasi menggunakan video tentang mencuci tangan disertai dengan melakukan uji pengetahuan sebelum dan sesudah pemberian materi mampu meningkatkan pemahaman kader Posyandu mengenai mencuci tangan yang baik dan benar sebagai upaya pencegahan penularan COVID-19.

Simpulan: Teleedukasi menggunakan media video dapat meningkatkan pengetahuan kader di Kelurahan Burangrang mengenai cuci tangan. Media yang digunakan juga mampu menyampaikan materi edukasi dengan baik berdasarkan peningkatan jumlah *impression* dan *engagement* pada media.

Kata Kunci: COVID-19, Cuci tangan, Edukasi daring, Pengetahuan, Teleedukasi



THE DIFFERENCE OF CADRE KNOWLEDGE BEFORE AND AFTER HANDWASHING TELE-EDUCATION IN COVID-19 OUTBREAK AT BURANGRANG VILLAGE, BANDUNG

ABSTRACT

Background: Health prevention and promotion are both important in making better public health. In order to actualize both aspects, Posyandu cadre play major role. Cadre have bigger chance and impact to educate the people who are living around them. However, doing a direct education has become more difficult since physical contacts were minimalized during this COVID-19 outbreak. Therefore, an effective tele-education is needed as an effort to prevent COVID-19 transmission. The study aims to evaluate the effect of tele-education through Youtube and Whatsapp to enhance people's understanding on COVID-19 transmission prevention. **Method:** The study was a cross-sectional study with observational descriptive-analytical methods and quantitatively approach. Subject of the study was Posyandu cadre in Burangrang Village, Lengkong District, Bandung with total subject was 19. **Results:** After a tele-education had given, there was an increase in total score mean between pretest and posttest with $p=0.000$ ($p<0.001$). Moreover, there were increases in both social media's impression and engagement on educational video which was uploaded on Youtube. **Discussion:** In doing Tele-education to Posyandu cadre, video as a media to deliver the content was more preferred. Sharing the knowledge through video along with evaluating participants' understanding of the given topics could enhance cadre knowledge about handwashing as a prevention in the middle of COVID-19 outbreak. **Conclusion:** Tele-education using video could enhance cadre's understanding about handwashing. The media that has been used was able to deliver the content based on impression and engagement evaluations.

Keywords: COVID-19, Handwashing, Knowledge, Online education, Tele-education

1. PENDAHULUAN

Promosi kesehatan adalah kegiatan yang dilakukan untuk memberdayakan masyarakat dengan cara menginformasikan, memengaruhi, dan membantu masyarakat agar berperan aktif menuju derajat kesehatan yang optimal. Penyelenggaraan promosi kesehatan harus didukung dengan metode dan media yang tepat, data dan informasi yang akurat, serta sumber daya manusia yang profesional.¹ Promosi kesehatan merupakan salah satu Upaya Kesehatan Masyarakat (UKM) yang bersifat esensial bagi Puskesmas demi tercapainya standar pelayanan minimal. Bentuk kegiatan promosi kesehatan diantaranya adalah penyuluhan, pemberdayaan masyarakat, pelatihan kader, dan advokasi.² Dalam upaya promosi kesehatan, kader memiliki peran yang besar untuk membantu melakukan edukasi kepada masyarakat, sehingga kader harus dibekali pengetahuan yang memadai oleh Puskesmas.

Di tengah pandemi *Coronavirus Disease* (COVID-19) ini, pencegahan penularan merupakan hal yang penting dilakukan. Tindakan pencegahan penularan salah satunya adalah dengan mencuci tangan secara teratur menggunakan sabun dan air bersih minimal selama 20 detik atau menggunakan *hand sanitizer* berbasis alkohol 60% jika tidak tersedia air dan sabun.³⁻⁵ Diharapkan tim baik dari Puskesmas setempat, kader, dan pihak-pihak lain terkait dapat memberikan informasi mengenai pencegahan penularan serta promosi kesehatan untuk masyarakat di lingkungannya.⁶ Upaya promosi kesehatan berupa penyuluhan secara langsung yang tengah digencarkan menjadi terhambat dengan adanya himbuan dari Walikota Bandung untuk menghentikan sementara kegiatan yang melibatkan massa sebagai langkah antisipasi COVID-19.⁷ Dengan demikian, perlu dikembangkan metode promosi kesehatan lain yang tetap dapat

membekali pengetahuan kader mengenai pencegahan penularan COVID-19.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian teleedukasi melalui media *Youtube* dan *Whatsapp* terhadap peningkatan pengetahuan kader Posyandu Kelurahan Burangrang terhadap mencuci tangan sebagai upaya pencegahan penularan COVID-19.

2. METODE

2.1 Kriteria Subjek

Desain penelitian ini merupakan penelitian deskriptif-analitik observasional dengan rancangan penelitian *cross-sectional*. Teknik pengambilan sampel merupakan *total sampling* pada kader Posyandu Kelurahan Burangrang, Kecamatan Lengkong, Bandung melalui grup media sosial *Whatsapp*.

2.2 Identifikasi Permasalahan dan Konfirmasi Penyebab Masalah

Identifikasi permasalahan dilakukan melalui survei secara daring pada kader Posyandu di Kelurahan Burangrang, Bandung. Survei berisi pertanyaan mengenai pengetahuan pencegahan penularan virus COVID-19. Prioritas masalah ditentukan berdasarkan jumlah prevalensi permasalahan tertinggi. Analisis penyebab masalah dilakukan dengan metode Ishikawa atau *Fishbone method* terhadap analisis masukan (*input*) dan dilakukan konfirmasi penyebab masalah melalui survei pada pihak Puskesmas, staf promosi kesehatan, dan kader Posyandu.

2.3 Penyampaian Materi Teleedukasi dan Evaluasi Pengetahuan

Materi edukasi disiapkan dalam bentuk video yang diunggah ke kanal *Youtube*. Peserta diberikan pertanyaan *pre-test* sebelum diberikan materi edukasi. Tautan video diunggah ke dalam formulir daring dan disosialisasikan melalui grup *Whatsapp* kader Posyandu. Formulir daring secara berurutan memuat tautan video dan pertanyaan *post-test*. Pertanyaan dibuat untuk mengukur tingkat pengetahuan kader sebelum dan sesudah diberikan

materi edukasi. Hasil *pre-test* dan *post-test* kemudian dilihat signifikansinya menggunakan analisis statistik. Selain itu, kemampulaksanaan media edukasi diukur dengan jumlah *impression* dan *engagement* yang dipantau selama 3x24 jam. *Impression* adalah jumlah total berapa kali suatu unggahan dilihat, sementara *engagement* adalah jumlah total *like*, *comment*, *share*, dan *save* pada suatu unggahan.⁸

Uji distribusi normalitas data menggunakan Saphiro-Wilk dengan penentuan hipotesis berdasarkan uji *paired t test* atau uji Wilcoxon apabila distribusi tidak normal. Penentuan nilai alfa adalah 0,05. Analisis statistik dilakukan menggunakan perangkat lunak RStudio ver. 1.2.5033.

3. HASIL PENELITIAN

3.1 Perumusan Masalah dan Penyebab Permasalahan

Berdasarkan hasil survei permasalahan, empat masalah utama yang didapatkan setelah melakukan survei kepada kader Posyandu di Kelurahan Burangrang adalah ketidaktahuan kader Posyandu mengenai penyebab infeksi COVID-19 (40,5%), kurangnya pengetahuan mengenai gejala COVID-19 (52,4%), kurangnya pengetahuan mengenai mencuci tangan yang tepat (69,4%), dan ketidaktahuan kader Posyandu mengenai pusat informasi COVID-19 di Jawa Barat (50%). Sehingga masalah yang dirumuskan adalah mengenai kurangnya pengetahuan kader Posyandu terhadap mencuci tangan.

Konfirmasi penyebab masalah dilakukan dengan survei daring terhadap pihak Puskesmas, staf promosi kesehatan, dan kader Posyandu. Berdasarkan hasil survei didapatkan penyebab masalah yaitu penyuluhan sebelumnya dilaksanakan bersamaan dengan Posyandu (75%), penyuluhan cuci tangan dilaksanakan dengan melihat contoh peragaan kemudian memeragakan ulang bersama, namun tidak ada media edukasi yang dibawa pulang (50%), serta tidak ada tes atau pertanyaan setelah edukasi diberikan (33%).

3.2 *Impression dan Engagement*

Kemampulaksanaan media promosi kesehatan dinilai berdasarkan jumlah *impression* dan *engagement* yang dipantau selama 3x24 jam dan didapatkan hasil jumlah *impression* sebanyak 131 *views* dan jumlah *engagement* sebanyak 17 *comments* serta 45 *likes*.

Berdasarkan hasil pemantauan tersebut, dapat disimpulkan bahwa terdapat peningkatan jumlah *impression* dan *engagement* pada video edukasi yang diunggah ke kanal *Youtube* selama 3 x 24 jam.

3.3 *Tingkat pengetahuan*

Evaluasi tingkat pengetahuan kegiatan promosi kesehatan ini dilakukan dengan menganalisis hasil *pre-test* dan *post-test*. *Pre-test* dan *post-test* terdiri dari 10 pertanyaan yang sama, dengan bobot jawaban pertanyaan benar adalah 1, dan salah adalah 0. Terdapat 19 responden dari 3 grup *Whatsapp* yang mengisi pertanyaan *pre-test* dan *post-test*.

Setelah dilakukan penilaian terhadap jawaban responden, didapatkan *pre-test* rata-rata nilai 6,95 (95% CI 6,04-7,85) dengan nilai terkecil 4 dan nilai tertinggi 10. Pada *post-test* didapatkan rata-rata nilai 8,23 (95%CI 7,64-8,88) dengan nilai terkecil 6 dan nilai tertinggi 10. Berdasarkan penilaian uji Saphiro-Wilk, ditemukan data terdistribusi normal pada kedua nilai *pre-test* dan *post-test* yang diindikasikan dengan nilai $p > 0,05$. Perbedaan rata-rata nilai *pre-test* dan *post-test* signifikan berdasarkan hasil uji *paired t test*, dengan $p = 0,000$ ($p < 0,001$).

Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa terdapat kenaikan rata-rata nilai hasil dari pertanyaan *pre-test* dan *post-test* yang signifikan setelah pemberian materi edukasi.

4. PEMBAHASAN

Kegiatan penyuluhan bertujuan untuk mengetahui gambaran tingkat pengetahuan masyarakat mengenai langkah mencuci tangan yang tepat sesuai dengan anjuran WHO dalam menghadapi wabah COVID-19 saat ini. Selain untuk mengetahui tingkat

pengetahuan masyarakat, penyuluhan juga bertujuan untuk meningkatkan pengetahuan masyarakat. Namun, dengan adanya *physical distancing*, keterbatasan kontak fisik menjadi tantangan dalam melakukan kegiatan penyuluhan.^{9,10} Berdasarkan Notoatmodjo, pengetahuan bisa didapatkan dari proses pembelajaran yang dapat menimbulkan keyakinan dan mengubah sikap seseorang dalam mengambil tindakan.^{11,12} Pengetahuan ini dapat dibangun melalui proses pembelajaran berupa pelatihan.

Dalam melakukan pencegahan penularan COVID-19, berbagai hal dapat dilakukan seperti mencuci tangan, melakukan evaluasi gejala diri, etika batuk yang tepat, dan menjaga jarak dengan orang lain.¹³⁻¹⁵ Namun, melakukan identifikasi permasalahan melalui survei menjadi hal penting agar intervensi teleedukasi yang diberikan menjadi tepat sasaran. Subjek teleedukasi juga memegang peranan penting untuk mencapai tingkat pengetahuan yang baik pada masyarakat. Kader Posyandu memiliki peran besar dan kesempatan yang banyak dalam bertemu masyarakat seiring dengan fasilitas layanan kesehatan primer.¹⁶ Sehingga, melakukan teleedukasi kepada kader Posyandu dapat memberikan luaran yang baik terhadap peningkatan pengetahuan masyarakat.

Dengan keterbatasan kontak fisik ditengah wabah COVID-19, penggunaan media daring menjadi langkah utama dalam melakukan penyampaian informasi kepada masyarakat. Terdapat berbagai jenis media yang dapat digunakan, diantaranya media visual seperti *e-poster* atau *e-leaflet*, audio seperti *podcast* maupun audio visual seperti video. Dengan mengoptimalkan masukan informasi yang akan diterima oleh masyarakat, penggunaan video dinilai lebih efektif.¹⁷ Selain itu, jalur informasi yang digunakan untuk menyebarkan informasi materi edukasi juga berperan penting. Survei global terhadap penggunaan *platform* media sosial menunjukkan mayoritas masyarakat Indonesia menggunakan media sosial

Youtube dan Whatsapp.¹⁸ Sehingga, penyebaran materi edukasi dapat dilakukan dengan pengunggahan video pada media sosial tersebut.

Berdasarkan evaluasi kegiatan promosi kesehatan yang telah dilaksanakan, saran yang penulis harapkan agar upaya dapat dilakukan secara tindak lanjut, adalah: 1) media edukasi daring dapat menjadi salah satu pilihan promosi kesehatan yang secara terukur dapat meningkatkan pengetahuan sasaran, sehingga waktu dan ruang tidak lagi menjadi keterbatasan bagi pihak-pihak terkait untuk memberikan edukasi; 2) selain melalui teleedukasi dengan platform Whatsapp dan video yang diunggah ke kanal Youtube, perlu dikembangkan metode edukasi lain yang lebih meningkatkan partisipasi sasaran sehingga tercapai efektivitas edukasi 2 arah secara maksimal; 3) evaluasi secara jangka panjang dapat dilakukan untuk memastikan pemahaman yang dimiliki oleh kader Posyandu dan masyarakat semakin baik.

5. SIMPULAN

Teleedukasi menggunakan media video dapat meningkatkan pengetahuan kader di Kelurahan Burangrang mengenai cuci tangan. Media yang digunakan juga mampu menyampaikan materi edukasi dengan baik berdasarkan peningkatan jumlah *impression* dan *engagement* pada media

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih penulis ucapkan kepada dr. Liawaty Tarigan, SpDLP yang telah membantu dalam proses pengambilan data.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 74 Tahun 2015 Tentang Upaya Peningkatan dan Pencegahan Penyakit*. Jakarta; 2015.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 75 Tahun 2014 Tentang*
3. Pusat Kesehatan Masyarakat. Jakarta; 2014.
4. Desai AN, Patel P. *Stopping the Spread of COVID-19*. JAMA. 2020 Mar 20
5. Singhal T. *A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19)*. Vol. 87, Indian Journal of Pediatrics. Springer; 2020. p. 281–6.
6. World Health Organization. *Household transmission investigation protocol for coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. 2020
7. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19)*. 2020;3:1–116.
8. Dinas Kesehatan Kota Bandung. *Surat Edaran Walikota Bandung Nomor 443/SE.030-Dinkes*. Bandung, Indonesia; 2020.
9. Freberg K. *Social Media for Strategic Communication*. 2018.
10. A W-S, D F. *Isolation, quarantine, social distancing and community containment: pivotal role for old-style public health measures in the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak*. Journal Travel Med. 2020 Mar;27(2).
11. Anderson RM, Heesterbeek H, Klinkenberg D, Hollingsworth TD. *How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic?* Vol. 395, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2020. p. 931–4.
12. Notoatmodjo S. *Pendidikan dan Perilaku Kesehatan*. Jakarta: Rhineka Cipta; 2003.
13. Notoatmodjo S. *Ilmu Perilaku Kesehatan*. Jakarta: Rhineka Cipta; 2010.
14. Wu Z, McGoogan JM. *Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention*. JAMA - J Am Med Assoc. 2020;

14. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. *The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application*. Ann Intern Med. 2020 Mar 10
15. Rothan HA, Byrareddy SN. *The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak*. Journal of Autoimmunity. Academic Press; 2020. p. 102433.
16. Widarti W, Rinawan FR, Susanti AI, Fitri HN. *Perbedaan Pengetahuan Kader Posyandu Sebelum dan Sesudah Dilakukan Pelatihan Penggunaan Aplikasi iPOSYANDU*. J Pengabdian dan Pengemb Masy. 2019 Feb 8;1(2):143.
17. Roter DL, Larson S, Shinitzky H, Chernoff R, Serwint JR, Adamo G, et al. *Use of an innovative video feedback technique to enhance communication skills training*. Med Educ. 2004 Feb 1;38(2):145–57.
18. Datareportal. *Digital 2020: Indonesia — DataReportal — Global Digital Insights* [Internet]. [cited 2020 Apr 6]. Available from: <https://datareportal.com/reports/digital-2020-indonesia>



PEMANFAATAN MINUMAN KEFIR SEBAGAI BAGIAN UPAYA PREVENTIF TERHADAP INFEKSI PNEUMONIA

Muhammad Luthfi Adnan

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

Abstrak

Pendahuluan: Pneumonia merupakan infeksi jaringan paru-paru yang bersifat akut dan dapat disebabkan oleh bakteri, virus, jamur, paparan bahan kimia atau pengaruh dari infeksi lainnya. Pneumonia menjadi salah satu infeksi penyebab kematian terbanyak di dunia setelah penyakit diare. Penyakit pneumonia disebabkan oleh beberapa mikroorganisme antara lain yaitu *Haemophilus influenzae* tipe B (HiB), *Streptococcus pneumoniae*, virus influenza dan *respiratory syncytial virus* (RSV). Penggunaan antibiotik saat ini menjadi salah satu penatalaksanaan yang penting untuk penanganan penyakit pneumonia. Namun, dengan adanya ancaman resistensi antimikroba sehingga diperlukan terapi untuk mengeradikasi patogen dan mencegah resistensi. Salah satu minuman probiotik yang memiliki potensi dalam terapi pneumonia adalah kefir. Kefir merupakan minuman fermentasi dari susu sapi atau kambing yang mengandung banyak probiotik. Kefir saat ini populer karena memiliki banyak manfaat kesehatan bagi tubuh. Perkembangan ilmu pengetahuan saat ini menunjukkan adanya potensi minuman probiotik kefir untuk mencegah infeksi pneumonia.

Metode: Metode yang digunakan dalam penyusunan tinjauan pustaka adalah dengan pencarian literatur dengan menggunakan kombinasi kata kunci “kefir”, “pneumonia”, dan “probiotik”.

Pembahasan: Studi literatur ini menunjukkan bahwa minuman probiotik kefir memiliki efek antibakterial untuk mencegah infeksi pneumonia. Kandungan bakteri probiotiknya yang kompleks antara bakteri asam laktat spesifik, bakteri penghasil asam asetat dan bakteri fermentasi laktosa dan non-laktosa yang saling bersimbiosis menstimulus sistem imun untuk mencegah patogen infeksi pneumonia. Komponen bakteri probiotik dalam kefir mampu menurunkan tingkat konsumsi antibiotik dan menurunkan risiko resistensi antimikroba yang dapat menyulitkan terapi infeksi pneumonia.

Kesimpulan: Minuman probiotik dari kefir yang memiliki kandungan bakteri probiotik yang tinggi dapat menurunkan risiko infeksi pneumonia.

Kata kunci: kefir, pneumonia, probiotik

THE UTILIZATION OF KEFIR BEVERAGES FOR PREVENTIVE ACTION AGAINST PNEUMONIA INFECTION

ABSTRACT

Introduction: Pneumonia is an acute infection of the lungs and can be caused by bacteria, viruses, fungi, chemical exposure or the influence of other infections. Pneumonia is one of the diseases that cause the most deaths in the world after diarrhoea. Pneumonia caused by several microorganisms includes *Haemophilus influenzae* type B (HiB), *Streptococcus pneumoniae*, influenza virus and *respiratory syncytial virus* (RSV). The use of antibiotics is now one of the important treatments for the management of pneumonia. However, with the challenge of antimicrobial resistance, therapy is needed to eradicate pathogens and prevent resistance. One probiotic drink that has potential in the treatment of pneumonia is kefir. Kefir is a fermented beverage from cow or goat milk which contains a lot of probiotics. Kefir is currently popular because it has many health benefits for the body. The

development of science now shows the potential of kefir probiotic drinks to prevent pneumonia infection.

Method: The method used in the preparation of literature review is to search literature by using a combination of the keywords "kefir", "pneumonia", and "probiotic".

Discussion: This literature study proves that probiotic drinks have an antibacterial effect to prevent pneumonia infection. The complex content of probiotic bacteria between specific lactic acid bacteria, acetic acid-producing bacteria and lactose and non-lactose fermenting bacteria that symbiotic with each other stimulates the immune system to be used for pathogens of pneumonia infection. The component of probiotic bacteria in kefir can reduce the level of antibiotic and antimicrobial consumption which can complicate the treatment of pneumonia infections.

Conclusion: Probiotic drinks from kefir which have a high content of probiotic bacteria can reduce the risk of pneumonia infection.

Keywords: kefir, pneumonia, probiotics

1. PENDAHULUAN

Penyakit pneumonia telah menjadi salah satu infeksi saluran pernafasan bawah akut atau *Acute Lower Respiratory Infection* (ALRI) yang paling sering terjadi di dunia saat ini. Setiap tahunnya, kasus pneumonia telah mencapai 120-156 juta kasus yang mana 2,38 juta diantaranya menyebabkan kematian. Pada anak-anak yang berusia kurang dari 5 tahun, pneumonia menyebabkan kematian hingga 1 juta kematian yang merupakan 15% dari total kematian pada anak-anak. 90-95% dari kematian pada anak-anak terjadi di negara-negara berkembang.^[1]

Di Indonesia, pneumonia merupakan penyebab kematian kedua pada balita setelah diare dan merupakan penyakit respiratori utama penyebab kematian pada balita. Berdasarkan data dari Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013, angka kejadian pneumonia meningkat dari 2,1% pada tahun 2007 menjadi 2,7% pada tahun 2013. Kematian bayi akibat pneumonia cukup tinggi, yang mana pada tahun 2007 15,5% kematian bayi di Indonesia diakibatkan oleh infeksi pneumonia.^[2]

Selain pada anak-anak usia dibawah 5 tahun, pneumonia juga merupakan salah satu infeksi yang sering terjadi pada lansia. Pneumonia merupakan penyebab kematian keenam pada penduduk usia >65 tahun. Di Amerika Serikat, pneumonia dan influenza merupakan penyebab kematian kedelapan pada segala kelompok usia.^[3] Di Jepang, kasus pneumonia setiap tahunnya mencapai 1,9 juta kasus dan 70% dari seluruh

kasus terjadi pada penduduk usia >65 tahun dan merupakan penyebab kematian ketiga pada lansia di Jepang.^[4]

Insidensi pneumonia dapat menyebabkan kerugian ekonomi yang cukup tinggi. Berdasarkan data penelitian yang dilakukan oleh Zhang *et al* (2016), setiap kasus pneumonia pada anak-anak mengakibatkan kerugian ekonomi mencapai US\$ 242,7 atau setara dengan lebih dari 3,53 juta rupiah. Pada usia produktif, infeksi pneumonia dapat menyebabkan kerugian ekonomi akibat kehilangan produktifitas kerja dan biaya pengobatan hingga mencapai US\$ 2.145 atau setara dengan lebih dari 30 juta pada setiap pasien.^[3]

Pneumonia merupakan infeksi jaringan paru-paru yang bersifat akut dan dapat disebabkan oleh bakteri, virus, jamur, paparan bahan kimia atau pengaruh dari infeksi lainnya. Beberapa tanda infeksi pneumonia antara lain gejala batuk, kesulitan nafas seperti nafas dalam dan cepat serta tarikan dinding dada bagian bawah ke dalam. Transmisi dari mikroorganisme penyebab infeksi pneumonia dapat melalui udara lewat *droplet* penderita baik secara langsung ataupun tidak langsung.^[2]

Pneumonia dapat ditimbulkan oleh beberapa mikroorganisme. Beberapa mikroorganisme yang dapat menyebabkan infeksi pneumonia yang cukup parah antara lain *Haemophilus influenzae* tipe B (HiB), *Streptococcus pneumoniae*, virus influenza dan *respiratory syncytial virus* (RSV). Infeksi *Streptococcus pneumoniae* merupakan penyebab kematian tertinggi pada kasus pneumonia yang mencapai 1,18 juta

kematian dan penyebab paling umum terjadi dan diikuti dengan RSV. Sedangkan virus influenza dan infeksi HiB tidak banyak menimbulkan kematian namun memiliki angka insidensi yang cukup tinggi.^[5]

Beberapa faktor risiko yang dapat meningkatkan terjadinya infeksi pneumonia antara lain frekuensi pemberian ASI pada anak yang kurang, aktivitas merokok oleh orang terdekat, dan gizi buruk pada pneumonia anak-anak.^[6] Sementara faktor risiko terjadinya infeksi pneumonia pada dewasa antara lain ventilasi di rumah, kondisi lingkungan kerja dan kondisi immunosupresi pada pasien kanker dan penderita HIV/AIDS.^[4]

Penanganan infeksi pneumonia saat ini dengan menggunakan terapi antibiotik. Beberapa antibiotik yang umumnya diberikan antara lain azitromisin, klaritromisin maupun antibiotik betalaktam seperti amoksisilin sering diberikan pada pasien pneumonia baik pada pasien rawat inap maupun pasien rawat jalan. Beberapa antibiotik fluoroquinolon juga dapat diberikan pada pasien rawat inap dengan risiko infeksi *Pseudomonas* serta pemberian makrolida.^[7] Pada penanganan pneumonia virus, dapat digunakan antiviral oseltamivir yang dapat menurunkan demam lebih cepat dibandingkan tanpa penggunaan oseltamivir.^[8]

Saat ini, permasalahan resistensi antimikroba telah menjadi permasalahan dalam penatalaksanaan pneumonia. Diperlukan diagnosis yang rinci berdasarkan tes DNA untuk menurunkan risiko kejadian dari resistensi mikroba oleh patogen penyebab pneumonia.^[9] Perkembangan penelitian untuk mencegah resistensi salah satunya adalah dengan menggunakan bakteri pada minuman probiotik sebagai terapi kuratif yang memiliki potensi untuk mengeradikasi patogen dan mencegah resistensi. Salah satu minuman probiotik yang memiliki potensi dalam terapi pneumonia adalah kefir.

2. METODE

Pencarian sumber pustaka yang digunakan untuk literature review secara komprehensif dilakukan pada Januari-

Maret 2020 dengan menggunakan mesin pencarian *Google Scholar*, *Pubmed*, dan *Science Direct*. Pencarian literature menggunakan kombinasi kata kunci "kefir", "pneumonia", dan "probiotik". Referensi yang digunakan berupa *fulltext* berbahasa Inggris dan Indonesia dengan publikasi antara tahun 2010-2020 dan menyertakan salah satu dari kata kunci berupa "kefir", "pneumonia", dan "probiotik".

3. PEMBAHASAN

3.1 Patogenesis Infeksi Pneumonia

Infeksi pneumonia dapat menimbulkan manifestasi klinis akibat beberapa mekanisme pertahanan tubuh di saluran pernafasan. Beberapa mekanisme pertahanan pada saluran pernafasan antara lain eskalator mukosiliar, protein surfaktan dan peptida antimikroba paru. Ketika patogen mencapai dasar alveolus, makrofag alveolus akan mengidentifikasi ancaman dari patogen dan memfagositosis patogen dan memodulasi sistem imun.^[10]

Terdapat beberapa perbedaan antara virus dan bakteri dalam induksi pertahanan tubuh untuk melawan infeksi. Pada virus seperti influenza, aktivitas virus yang menyerang sel epitelial pada paru-paru dan menginduksi sekresi mukus pada saluran pernafasan bawah. Sementara aktivitas bakteri dapat melalui toksin yang dihasilkan ataupun komponen struktural dari bakteri seperti kapsul polisakarida, DNA bakteri, dan protein bakteri seperti pneumolisin dan bakteriosin dapat menginduksi peradangan dan cedera pada paru-paru.^[8]

Sistem imun yang berperan pada perlindungan paru adalah neutrofil dan monosit yang bekerja dengan memfagosit virus dan bakteri secara utuh serta debris nekrotik.^[8] Neutrofil merupakan komponen utama dalam sistem imunitas paru. Neutrofil memiliki masa hidup yang pendek, berkisar hingga 8 jam dan memiliki kemampuan untuk melepaskan enzim antimikroba, oksigen reaktif dan spesies nitrogen untuk membunuh patogen namun dapat merusak jaringan paru hingga menimbulkan manifestasi klinis pada pneumonia.^[10]

3.2 Potensi Terapeutik dari Minuman Probiotik Kefir

Minuman kefir telah ada sejak 2000 SM dan berasal dari Pegunungan Kaukasus, Tibet dan Mongolia. Kata kefir diambil dari bahasa Slavia “*keif*” yang berarti “hidup sehat” dan “sejahtera” karena efek menyehatkan dari konsumsi kefir. Kefir berbeda dari produk fermentasi lainnya karena kandungan bakteri probiotiknya yang kompleks antara bakteri asam laktat spesifik, bakteri penghasil asam asetat dan bakteri fermentasi laktosa dan non-laktosa yang saling bersimbiosis.^[11]

Kefir dapat diproduksi dari bahan dasar berupa susu sapi, unta, kambing atau kerbau yang difermentasikan pada suhu 8-25° C selama 10-40 jam. *Starter* kefir yang terdiri dari 300 mikroorganisme yang terdiri dari *Lactobacilli*, *Lactococci*, *Streptococci*, bakteri asam asetat dan bakteri lainnya. Setelah fermentasi, kefir disaring untuk memisahkan starter sehingga kefir siap dikonsumsi. Starter kefir dapat bertambah 2% sejak fermentasi untuk membentuk biomassa baru sehingga memungkinkan untuk fermentasi terus-menerus.^[11]

Kefir memiliki efek antibakteri terhadap banyak patogen penyebab infeksi karena pembentukan asam organik, hidrogen peroksida, asetaldehida, dan bakteriosin. Aktivitas antimikroba dari kefir memiliki aktivitas yang sama efektifnya dengan antibiotik ampisilin dan gentamisin. Selain itu, kefir juga memiliki sifat protektif dari kerusakan oleh bakteri patogen tingginya aktivitas dehidrogenase mitokondria terhadap patogen seperti *Staphylococcus aureus* dan *Bacillus cereus*.^[12]

Kefir juga memiliki efek imunomodulator pada bagian gastrointestinal dan sistemik. Hal ini dikarenakan kandungan bakteri probiotik pada kefir yang dapat memodulasi sistem imun tubuh melalui aktivasi sel *natural killer*, sel dendritik, sel limfosit intraepitelial dan makrofag yang memiliki peran penting pada sistem imun bawaan. Bakteri probiotik pada kefir yang berperan sebagai imunomodulator yaitu dari famili *Lactobacilli* seperti *L. reuteri*, *L.*

sakei, *L. rhamnosus* dan *L. plantarum*. Bakteri probiotik tersebut bekerja dengan berikatan dengan mengaktivasi reseptor aril hidrokarbon pada makrofag dan sel dendritik, sehingga akan terjadi stimulus pelepasan sitokin proinflamasi TNF- α dari sel epitel dan meningkatkan sistem imun dalam melawan invasi patogen.^[13]

Selain sebagai imunomodulator pada sistem imun bawaan, kefir juga memiliki potensi antiinflamasi melalui senyawa peptida bioaktif. Senyawa yang dihasilkan dari bakteri probiotik tersebut memiliki kemampuan untuk mengembalikan permeabilitas usus. Selain itu, aktivitas probiotik dengan menekan aktivitas sel Th2 dalam memproduksi IgE, interleukin-4 (IL-4) dan IL-13 sehingga mampu mencegah asma dan reaksi alergi.^[11,14] Selain itu, aktivitas antiinflamasi kefir berperan pada penurunan peradangan paru-paru seperti penurunan kadar sitokin proinflamasi serta *C-reactive protein* (CRP).^[15]

3.3 Potensi Probiotik Kefir Terhadap Infeksi Pneumonia

Kefir memiliki sifat imunomodulasi yang dapat memodulasi sistem imun dari saluran nafas melalui hubungan *gut-lung axis* dari saluran cerna. *Gut-lung axis* merupakan poros hubungan sistem limfatik yang dipengaruhi antara saluran cerna dengan paru-paru. Penelitian mengenai *gut-lung axis* yang dilakukan Chen *et al* (2011) menunjukkan bahwa pemberian antibiotik pneumonia menurunkan aktivitas makrofag alveolar sehingga meningkatkan risiko mortalitas sebesar 30%. Penelitian dari Gorman *et al* (2013) juga menunjukkan aktivitas induksi keparahan asma melalui pemberian vitamin D yang dapat memproduksi granulosit pada cairan *bronchoalveolar lavage* (BAL).^[16]

Efek probiotik kefir sebagai imunomodulator pada kesehatan saluran respiratori memiliki kemampuan untuk meningkatkan sistem imun bawaan pada pasien pneumonia melalui peningkatan kesehatan dari saluran gastrointestinal. Beberapa mekanisme telah diteliti mengenai kerja bakteri probiotik dalam memengaruhi kesehatan paru-paru antara lain melalui aktivasi *Toll Like*

Receptor (TLR) dan aktivasi limfosit dari sel T dan sel B.^[17]

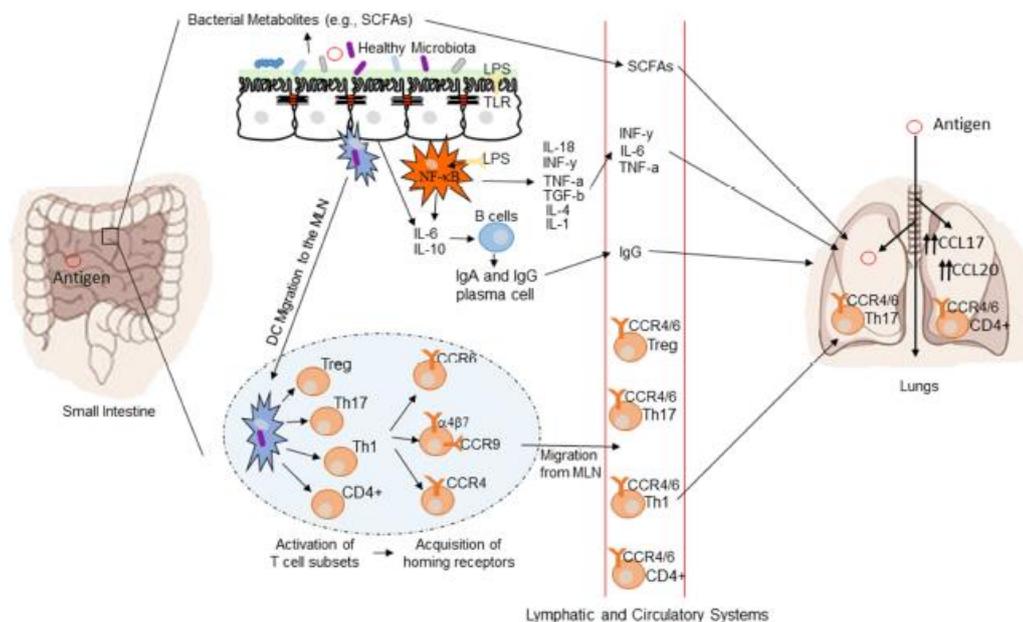
Kandungan metabolit dari bakteri probiotik dari kefir, yaitu berupa *short chain fatty acid* (SCFA) yang dihasilkan dari bakteri *Lactobacilli* memengaruhi sel epitel dan sel imun melalui aktivasi TLR dan sel dendritik (*dendritic cells/DCs*). Pada aktivasi TLR akan menimbulkan ekspresi dari pensinyalan *nuclear factor $\kappa\beta$* (NF- $\kappa\beta$) sehingga mengekspresikan sitokin proinflamasi seperti IL-6, TNF- α , dan IFN- γ .^[18] Aktivasi melalui DC berefek pada aktivasi sel T pada *mesenteric lymph node* (MLN) dan mempromosikan sel Treg, sel Th1, sel Th17 dan sel CD4+ oleh sel B serta mengekspresikan ligan *C-C chemokine receptor type 4* (CCR4) dan *C-C chemokine receptor type 6* (CCR6). Hasil dari ekspresi oleh TLR dan sel T dan sel B tersebut akan masuk ke sistem sirkulasi limfatik sehingga meningkatkan tingkat imunitas pada paru-paru (Gambar 1).^[17]

Beberapa penelitian saat ini menunjukkan adanya kegunaan dari kefir dalam melawan infeksi dari patogen penyebab pneumonia. Studi yang dilakukan oleh Cook *et al* (2016) menunjukkan tingkat risiko yang rendah dari penggunaan probiotik dari *Lactobacillus rhamnosus* yang

merupakan salah satu dari kefir. Hasil yang ditunjukkan pada uji coba pada 14 pusat kesehatan di Amerika Serikat dan Kanada menunjukkan adanya penurunan risiko infeksi pneumonia pada ventilasi mekanik hingga mencapai 19% dibandingkan dengan penggunaan antibiotik. Selain itu, efek samping yang ditimbulkan juga rendah sedangkan pada pemberian antibiotik dapat menimbulkan insidensi diare akibat antibiotik.^[19]

Studi yang dilakukan oleh Rongrungruang *et al* (2015) juga menunjukkan bahwa salah satu bakteri probiotik dalam kefir, yaitu *Lactobacillus casei* juga menunjukkan ada penurunan risiko infeksi pneumonia pada pasien dengan bantuan ventilasi mekanik. Selain itu, pemberian bakteri probiotik dengan dosis 80 mL yang mengandung 8×10^9 *colony-forming units* (CFU) juga dapat mencegah kolonisasi bakteri patogen pada orofaring dan bakteremia pada pasien.^[20]

Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Shin *et al* (2015), beberapa penelitian mengenai probiotik pada kefir memiliki efek menurunkan risiko terjadinya pneumonia akibat ventilasi mekanik dan angka mortalitas akibat infeksi pneumonia. Pemberian probiotik yang terdapat pada kefir juga memiliki



Gambar 1. Kerja Bakteri Probiotik pada Stimulasi Imunitas Paru-Paru.^[17]

efek samping yang minimal dan risiko rekuren yang lebih rendah, salah satunya pada anak-anak dan pasien lansia yang memiliki risiko mortalitas akibat pneumonia. Selain itu, pemberian probiotik juga mampu menurunkan konsumsi antibiotik sehingga dapat mencegah risiko resistensi antimikroba.^[21]

4. KESIMPULAN

Pneumonia merupakan salah satu penyakit infeksi saluran pernafasan yang paling sering terjadi sampai saat ini. Tatalaksana dalam penanganan pneumonia sampai saat ini berupa pemberian antibiotik seperti azitromisin dan amoksisilin. Saat ini, pemanfaatan minuman probiotik dari kefir memiliki potensi untuk mencegah infeksi pneumonia. Bakteri probiotik pada kefir diketahui memiliki efek imunomodulator yang dapat meningkatkan sistem imun pada tubuh untuk mencegah infeksi pneumonia. Beberapa penelitian menunjukkan efek samping pemberian kefir yang lebih rendah dibandingkan dengan antibiotik serta dapat menurunkan risiko terjadinya resistensi antimikroba. Tantangan potensi dari kefir dalam pencegahan infeksi pneumonia untuk saat ini adalah belum diketahui dosis efektif dalam penanganan infeksi pneumonia. Selain itu, studi yang dilakukan masih terbatas sehingga diperlukan studi lebih lanjut pada populasi yang lebih luas.

DAFTAR PUSTAKA

- DeAntonio R, Yarzabal JP, Cruz JP, Schmidt JE, Kleijnen J. Epidemiology of community-acquired pneumonia and implications for vaccination of children living in developing and newly industrialized countries: A systematic literature review. *Hum Vaccines Immunother* 2016;12(9):2422–40.
- Anwar A, Dharmayanti I. Pneumonia Among Children Under Five Years of Age in Indonesia. *J Kesehat Masy Indones*. 2014;8(8):359–65.
- Broulette J, Yu H, Pyenson B, Iwasaki K, Sato R. The incidence rate and economic burden of community-acquired pneumonia in a working-age population. *Am Heal Drug Benefits*. 2013;6(8):494–503.
- Konomura K, Nagai H, Akazawa M. Economic burden of community-acquired pneumonia among elderly patients: a Japanese perspective. *Pneumonia*. 2017;9(1):19.
- Troeger C, Blacker B, Khalil IA, Rao PC, Cao J, Zimsen SRM, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(11):1191–210.
- Efni Y, Machmud R, Pertiwi D. Faktor Risiko yang Berhubungan dengan Kejadian Pneumonia pada Balita di Kelurahan Air Tawar Barat Padang. *J Kesehat Andalas*. 2016;5(2):365–70.
- Mantero M, Tarsia P, Gramegna A, Henchi S, Vanoni N, Di Pasquale M. Antibiotic therapy, supportive treatment and management of immunomodulation-inflammation response in community acquired pneumonia: Review of recommendations. *Multidiscip Respir Med*. 2017;12(1):1–9.
- Lee KY. Pneumonia, acute respiratory distress syndrome, and early immune-modulator therapy. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2).
- Sudoyo A, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi VI. Jakarta: InternaPublishing; 2014.
- Pechous RD. With Friends Like These: The Complex Role of Neutrophils in the Progression of Severe Pneumonia. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7(May).
- Rosa DD, Dias MMS, Grzeškowiak ŁM, Reis SA, Conceição LL, Peluzio MDCG. Milk kefir: Nutritional, microbiological and health benefits. *Nutr Res Rev*. 2017;30(1):82–96.
- Guzel-Seydim ZB, Kok-Tas T, Greene AK, Seydim AC. Review: Functional properties of kefir. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2011;51(3):261–8.



13. Lukic J, Chen V, Strahinic I, Begovic J, Lev-Tov H, Davis SC, et al. Probiotics or pro-healers: the role of beneficial bacteria in tissue repair. *Wound Repair Regen.* 2017;25(6):912–22.
14. Oeser K, Maxeiner J, Symowski C, Stassen M, Voehringer D. T cells are the critical source of IL-4/IL-13 in a mouse model of allergic asthma. *Allergy.* 2015;70(11):1440–1449.
15. Li B, Zheng J, Zhang X, Hong S. Probiotic *Lactobacillus casei* Shirota improves efficacy of amoxicillin-sulbactam against childhood fast breathing pneumonia in a randomized placebo-controlled double blind clinical study. *J Clin Biochem Nutr.* 2018;63(3):233–7.
16. He Y, Wen Q, Yao F, Xu D, Huang Y, Wang J. Gut–lung axis: The microbial contributions and clinical implications. *Crit Rev Microbiol.* 2017;43(1):81–95.
17. Samuelson DR, Welsh DA, Shellito JE. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Front Microbiol.* 2015;6(OCT):1–14.
18. Zolnikova O, Komkova I, Potskherashvili N, Trukhmanov A, Ivashkin V. Application of probiotics for acute respiratory tract infections. *Ital J Med.* 2018;12(1):32–8.
19. Cook DJ, Johnstone J, Marshall JC, Lauzier F, Thabane L, Mehta S, et al. Probiotics: Prevention of Severe Pneumonia and Endotracheal Colonization Trial-PROSPECT: A pilot trial. *Trials.* 2016;17(1):1–10.
20. Rongrungruang Y, Krajangwittaya D, Pholtawornkulchai K, Tiengrim S, Thamlikitkul V. Randomized controlled study of probiotics containing *Lactobacillus casei* (Shirota strain) for prevention of ventilator-associated pneumonia. *J Med Assoc Thai.* 2015;98(3):253–9.
21. Shin Y, Kim T, Kim K. Probiotics used for respiratory diseases. *J Bacteriol Virol.* 2015;45(2):79–92.

PENGGUNAAN ESTER ASAM FUMARAT ORAL DALAM PENGOBATAN KASUS DERMATOLOGI

Elina Rahma¹, Dwi Indria Anggraini²

¹Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran,
Universitas Lampung

²Departemen Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin, Rumah
Sakit Dr. H. Abdoel Moeloek – Fakultas Kedokteran,
Universitas Lampung

ABSTRAK

Pendahuluan: Ester asam fumarat oral (FAE) merupakan senyawa yang menarik dalam bidang dermatologi. FAE bekerja pada sel kulit dan jaringan sitokin. Sejauh ini hanya campuran *dimethylfumarate* (DMF) dan *monoethylfumarate* (MEF) yang telah mendapatkan persetujuan untuk perawatan oral psoriasis jenis plak sedang hingga parah.

Metode: Artikel disusun menggunakan metode *literature review*, melibatkan 34 literatur bersumber dari buku dan jurnal.

Pembahasan: Dimetilfumarat tampaknya menjadi komponen aktif utama. Penting untuk menekankan perbedaan antara asam fumarat dan ester asam fumarat. Formulasi asam fumarat tersedia sebagai suplemen kesehatan dan sering dipasarkan sebagai obat alternatif alami untuk mengobati psoriasis, namun buruk diserap oleh usus dan diekskresikan melalui urin tanpa memiliki efek terapi. Meskipun mode aksi FAE dan mekanisme kerja dalam terapi psoriasis masih belum jelas, bukti menunjukkan bahwa itu tidak ada hubungannya dengan siklus Krebs dan senyawa aktif utama DMF. Ada bukti bahwa FAE tidak hanya efektif dan aman pada psoriasis tetapi juga penyakit non-infeksi granulomatosa seperti *granuloma annulare*, *necrobiosis lipoidica*, dan sarkoidosis. Penelitian in vitro dan hewan menunjukkan beberapa aktivitas dalam melanoma ganas juga.

Simpulan: Ester asam fumarat oral (FAE) banyak digunakan dalam beberapa kasus dermatologi

Kata kunci: asam fumarat, dermatologi, psoriasis, sarkoidosis

USE OF ORAL FUMARIC ACID ESTERS IN TREATMENT OF DERMATOLOGY CASES

ABSTRACT

Introduction: Oral fumaric acid (FAE) esters are interesting compounds in the field of dermatology. FAE works on skin cells and cytokine tissue. So far only a mixture of *dimethylfumarate* (DMF) and *monoethylfumarate* (MEF) have been approved for oral treatment of moderate to severe plaque psoriasis.

Method: The article was prepared using the literature review method, involving 34 literature sourced from books and journals.

Discussion: Dimethylfumarat seems to be a major active component. It is important to emphasize the difference between fumaric acid and fumaric acid esters. Fumaric acid formulation is available as a health supplement and is often marketed as a natural

alternative medicine to treat psoriasis, but it is poorly absorbed by the intestine and excreted through urine without having a therapeutic effect. Although the mode of action of FAE and its mechanism of action in psoriasis therapy is still unclear, the evidence shows that it has nothing to do with the Krebs cycle and the main active compound DMF. There is evidence that FAE is not only effective and safe in psoriasis but also non-infectious granulomatous diseases such as granulomas annulare, necrobiosis lipoidica, and sarcoidosis. In vitro and animal studies show some activity in malignant melanoma as well.

Conclusion: Oral fumaric acid (FAE) esters are widely used in some dermatology cases

Keywords: fumaric acid, dermatology, psoriasis, sarcoidosis

1. PENDAHULUAN

Ester asam fumarat oral (FAE) adalah molekul asam dikarbonat sederhana yang menunjukkan efek modulasi kekebalan tubuh pada sistem sel-T.^[1] Schweckendiek, seorang ahli kimia Jerman, pertama kali mengusulkan FAE menjadi pengobatan oral untuk psoriasis vulgaris pada tahun 1959 setelah sejumlah percobaan sendiri dan dilaporkan perbaikan positif dari lesi psoriasisnya sendiri. Setelah dikembangkannya beberapa formulasi asam fumarat, campuran yang terdiri dari FAE yang berbeda dengan *dimethyl fumarate* (DMF) dan garam monoetilfumarat (MEF) menunjukkan efikasi dan bioavailabilitas yang lebih tinggi bila dibandingkan dengan asam fumarat itu sendiri.^[2,3]

Awal tahun 1980-an dilakukan studi observasi awal di Swiss dan Belanda. Hasil penelitian ini membantu menunjukkan kemanjuran dan keamanan profil fumarat. Pada akhirnya membuka jalan untuk persetujuan campuran DMF dengan *calcium*, *magnesium*, dan *zinc monoethyl ester* garam dalam pengobatan psoriasis.^[4] FAE disetujui di Jerman pada tahun 1994 dengan nama merek Fumaderm® untuk digunakan dalam kasus psoriasis vulgaris berat. Sejak persetujuan resminya, Fumaderm® telah menjadi obat pilihan untuk perawatan sistemik psoriasis di Jerman, terhitung sekitar 66% dari pasien yang diresepkan untuk manajemen psoriasis sistemik.^[5]

Psoriasis adalah penyakit kronis, tidak menular, menyakitkan, menodai dan melumpuhkan yang tidak ada obatnya dan memiliki dampak negatif yang besar pada kualitas hidup pasien. Ini dapat terjadi pada semua usia, dan paling sering terjadi pada kelompok usia

50-69 tahun. Prevalensi psoriasis yang dilaporkan di negara-negara berkisar antara 0,09% dan 11,4%, membuat psoriasis menjadi masalah global yang serius. Pengobatan psoriasis masih didasarkan pada pengendalian gejala. Terapi topikal dan sistemik serta fototerapi yang digunakan dalam terapi. Dalam praktiknya, kombinasi metode ini sering digunakan. Kebutuhan untuk perawatan biasanya seumur hidup dan ditujukan untuk remisi. Sejauh ini, tidak ada terapi yang akan memberi harapan untuk penyembuhan psoriasis yang lengkap.^[6]

Penyakit granulomatosa non-infeksi pada kulit merupakan kelompok luas dari kondisi inflamasi reaktif. Sebagai kelompok, mereka relatif sulit untuk di diagnosis dan dibedakan baik secara klinis maupun histologis. Banyak dari gangguan ini memiliki hubungan yang signifikan dengan penyakit sistemik yang berdampak pada prognosis pasien. Pengobatan untuk penyakit ini juga pengendalian gejala saja sama seperti terapi pada psoriasis. Kondisi granulomatosa non-infeksi contohnya, *granuloma annulare*, *necrobiosis lipidica* yang diinduksi oleh *rheumatoid nodulosis*, sarkoidosis, dan masih banyak penyakit kulit yang lain.^[7] Dalam tulisan ini, akan menjelaskan penelitian terbaru dalam penatalaksanaan kasus-kasus dermatologi yang menggunakan FAE.

2. METODE

Metode dalam penulisan tinjauan pustaka ini menggunakan *literature review* menggunakan *literature searching*. Hasil *literature searching*, didapatkan 34 sumber pustaka yang berasal dari Google, PubMed, MeSH, dan SCOPUS. Kriteria inklusi yang



masuk dalam tinjauan ini yaitu pustaka yang berkisar tahun terbit 2011 hingga 2020. Pencarian pustaka menggunakan kata kunci yang berhubungan dengan ester asam fumarate oral meliputi farmakodinamik, farmakokinetik, berhubungan dengan kasus dermatologi, dll.

3. PEMBAHASAN

FAE adalah senyawa kimia yang berasal dari asam fumarat dan zat antara dari siklus asam sitrat yang digunakan untuk mengatur keasaman. Bentuk ester asam fumarat, seperti dimetil fumarat (DMF), *monomethylfumarate* (MMF), dan *monoethylfumarate* (MEF), dikembangkan karena bioavailabilitas oral yang buruk dan penyerapan asam fumarat. Sebuah percobaan yang dilakukan pada tahun 1989 menunjukkan bahwa monoterapi MEF tidak memiliki efek yang lebih baik terhadap plasebo bila dibandingkan dengan monoterapi DMF.^[3]

Tablet salut enterik yang mengandung DMF di absorpsi di usus halus dan dimetabolime dengan cepat menjadi MEF dan tersaponifikasi parsial dalam usus secara basa. Setelah metabolisme DMF di usus, MEF diserap, didistribusikan ke seluruh tubuh, dan mudah terdeteksi dalam plasma.^[8] Kadar DMF dan asam fumarat plasma tidak mudah terdeteksi.^[9] Meskipun DMF tidak terdeteksi *in vivo* dan sebelumnya diyakini sepenuhnya dimetabolime di usus, hasil studi analisis sampel urin menunjukkan bahwa sebagian besar DMF lolos saat hidrolisis dalam lumen dan sebagai gantinya memasuki sirkulasi di mana akan menghabiskan *intraseluler glutathione* (GSH) dalam sel-sel kekebalan tubuh. Hal ini mungkin terkait dengan pelepasan sitokin anti-inflamasi dan induksi apoptosis.^[10] Studi terbaru lebih lanjut bertentangan dengan gagasan metabolisme DMF lengkap dalam usus dan lebih mengarah bahwa DMF dapat memasuki sirkulasi pra-sistemik sebelum dipecah menjadi MMF. Kurangnya DMF dalam plasma mungkin karena waktu paruh yang singkat dan pengirimannya oleh vena portal ke hati di mana ia mengalami metabolisme *first-pass* oleh hati. Temuan ini berkorelasi

lebih baik dengan peningkatan efektivitas DMF dalam sejumlah tes *in vitro* dari pada MMF metabolit yang disarankan.^[9]

Dimetilfumarat telah diusulkan sebagai komponen aktif utama yang memberikan efek terapeutik pada pasien psoriasis. Meskipun telah ada peningkatan jumlah pengetahuan yang diperoleh mengenai sifat farmakokinetik FAE, studi lebih lanjut harus dilakukan untuk mendapatkan penjelasan tentang metabolisme, penyerapan, dan lama efek FAE.^[11]

Psoriasis adalah kondisi kulit hiperplastik kronis yang ditandai oleh proliferasi keratinosit yang terlalu banyak sehingga menimbulkan plak eritematosa, pruritus, dan bersisik di seluruh tubuh. Ini dikenal sebagai kondisi kompleks yang dihasilkan dari kombinasi rumit pemicu genetik, epigenetik, dan lingkungan. Meskipun patogenesis definitif dari diagnosis ini sebagian besar sulit dipahami, telah dipostulatkan bahwa kondisi ini adalah hasil dari disfungsi imunologis. FAE telah berteori untuk memperbaiki psoriasis melalui sejumlah mekanisme.^[12]

Subset Th1 dari sel *T helper* CD4⁺ pada awalnya dianggap sebagai pemeran utama dalam patogenesis psoriasis; Namun, selama dua dekade terakhir, banyak kemajuan telah dibuat mengenai pemahaman etiologi penyakit. Hal ini menyebabkan identifikasi berbagai subset sel imun *T helper* CD4⁺ yang berkontribusi pada manifestasi psoriasis. Saat ini, secara umum diterima bahwa sel-sel Th17 dan himpunan sel *T helper* lainnya memainkan peran penting dalam menyebarkan respon inflamasi pada psoriasis.^[13] Transmigrasi sel Th17 dan Th1 ke dalam kulit menghasilkan proliferasi keratinosit, perekrutan neutrofil, dan peningkatan generasi pembuluh kecil.^[14] Perawatan konvensional diberikan dengan tujuan mengendalikan gejala dan meningkatkan kualitas hidup. Selain *Methotrexate*, siklosporin, dan acitretin, beberapa negara di luar Amerika Serikat telah mulai menggunakan FAE sebagai pengobatan sistemik untuk psoriasis.^[15]

Mekanisme aksi FAE dan efek spesifiknya pada jalur pensinyalan intraseluler tidak sepenuhnya dipahami.

FAE mengandung campuran DMF dan MMF. DMF, komponen paling aktif dari FAE, adalah *prodrug* yang selanjutnya dimetabolisme menjadi MMF, metabolit bioaktif *in vivo*, dan S-(1,2-dimethoxycarbonylethyl) glutathione.^[11] DMF telah terbukti efektif dalam pengelolaan pasien dengan psoriasis melalui pengaruhnya yang potensial pada jalur transduksi sinyal pro-inflamasi dan pengurangan *subset* sel T lesional yang menormalkan hiperproliferasi epidermal keratinosit.^[16]

Seperti pemahaman tentang patogenesis psoriasis telah terbentuk selama beberapa dekade terakhir, sejumlah postulat mengenai mekanisme aksi FAE telah diusulkan. Teori sebelumnya menunjukkan bahwa FAE dapat bertindak dengan secara langsung menghambat proliferasi keratinosit, mengurangi produksi kemokin yang terlibat dalam perekrutan neutrofil dan aktivasi limfosit T, dan memodulasi sistem kekebalan dengan memengaruhi ekspresi molekul adhesi dan penggulangan leukosit.^[17] Selain itu, DMF dapat memainkan peran dalam mengurangi ekspresi endotel reseptor faktor pertumbuhan endotel 2 vaskular (VEGFR2) dan selanjutnya menghambat proliferasi dan kelangsungan hidup sel endotel.^[10,18]

Studi yang lebih baru telah bergeser ke gagasan bahwa DMF dapat meningkatkan kadar GSH intraseluler yang lebih lanjut sehingga menghambat masuknya *nuclear factor-kappa B* (NFkB) ke dalam nukleus, di mana ia biasanya bertindak dalam produksi sitokin pro dan antiinflamasi, proliferasi sel, dan apoptosis; hal ini dipercaya secara efektif menghasilkan pengurangan jalur transduksi sinyal proinflamasi.^[19] Selain itu, FAE telah dicatat untuk memberikan efek sitoprotektif pada sistem saraf dan menghambat produksi interleukin-12 dan interleukin-23 oleh sel-sel dendritik selama episode inflamasi.^[20,21]

Pasien yang dipertimbangkan untuk diberikan FAE harus secara resmi didiagnosis dengan psoriasis sedang sampai parah yang refrakter terhadap bentuk-bentuk lain dari perawatan konvensional. FAE direkomendasikan

untuk mereka yang berusia di atas 18 tahun. Meskipun FAE telah efektif dalam pengobatan satu set kecil kasus anak-anak, mereka harus digunakan dengan hati-hati pada pasien di bawah usia 18 tahun karena keterbatasan data dan kurangnya uji coba terkontrol secara acak mengenai kelompok usia ini.^[22] FAE tidak boleh digunakan pada pasien dengan penyakit gastrointestinal yang signifikan seperti gastritis kronis atau tukak lambung atau duodenum yang aktif atau penyakit hati atau ginjal yang parah. Kontraindikasi lain termasuk keganasan atau riwayat keganasan, dan leukopenia atau kelainan hematologis lainnya. Meskipun belum ada bukti bahwa FAE adalah teratogenik, obat ini harus dihindari pada wanita hamil atau menyusui karena data yang terbatas.^[23]

3.1 Psoriasis Plak

Meskipun ada data yang terbatas dari uji klinis terkontrol mengenai kemanjuran FAE dalam mengobati psoriasis, studi yang tersedia menunjukkan bahwa setelah 12-16 minggu pengobatan, 50% pasien mencapai pengurangan setidaknya 75% pada *baseline* berdasarkan skor *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI).^[24] Percobaan acak, *double-blind*, terkontrol plasebo pertama dilakukan di mana total 39 pasien yang hidup dengan psoriasis antara usia 20 dan 73 secara acak dibagi ke dalam kelompok perlakuan. Setelah 16 minggu pengobatan, kelompok yang diberikan kombinasi MEF dan DMF menunjukkan pengurangan rata-rata luas permukaan tubuh 14% (21% pada awal menjadi 6,7%). Peningkatan secara statistik signifikan jika dibandingkan dengan kelompok yang diberi tablet *octylhydrogen fumarate* atau plasebo. Dari 39 pasien yang awalnya terdaftar, 5 subjek mundur dari penelitian karena efek samping yang tidak diinginkan atau memburuknya gejala. Hasil penelitian menunjukkan manfaat pengobatan kombinasi dengan DMF dan MEF pada pasien dengan psoriasis dan memberikan dukungan awal untuk penggunaan FAE sebagai opsi pengobatan alternatif yang potensial.^[5]

Sebuah studi multisenter skala besar dengan psoriasis parah dilakukan, di mana penekanan ditempatkan pada penyesuaian dosis individu fumarat. Kelompok ini menunjukkan pengurangan rata-rata skor PASI 80% setelah 16 minggu perawatan yang dipantau dengan FAE. Studi ini mengungkapkan bahwa pengobatan FAE sistemik dapat digunakan sebagai pengobatan psoriasis yang efektif pada sekelompok besar orang. Efek samping yang dialami oleh 69% sampel, termasuk keluhan gastrointestinal, kemerahan dan peningkatan pruritus. Dosis maksimal enam tablet FAE digunakan oleh 46% pasien, di mana 17% mampu mengurangi dosis sambil mempertahankan efek terapeutik. Sebaliknya, 6% pasien mampu mencapai respon klinis yang memuaskan dengan hanya satu tablet setiap hari. Meskipun pedoman yang direkomendasikan mengenai pengobatan dengan FAE, penelitian ini menunjukkan pentingnya dosis individu. Setiap respon pasien harus dipantau secara hati-hati dan perawatannya disesuaikan dengan tepat untuk mengoptimalkan respon terhadap terapi FAE.^[25]

3.2 Psoriasis Kuku

Telah ada satu kasus psoriasis kuku yang berhasil ditatalaksana dengan FAE. Psoriasis kuku secara tradisional diobati dengan senyawa topikal dan sistemik. Peningkatan besar pada onikolisis kuku terlihat dalam waktu 10 bulan pengobatan pada pasien dengan rejimen FAE dengan dosis meningkat secara bertahap.^[23]

3.3 Granuloma Annulare

FAE dapat dipertimbangkan untuk pasien dengan berbagai penyakit kulit granulomatosa tidak menular. Fumarate telah menunjukkan efektivitas dalam membersihkan lesi granulomatosa tidak menular dalam dua studi retrospektif skala kecil. FAE mengakibatkan lesi memudar, pipih, dan / atau memperbaiki penampilan lesi kulit granulomatosa. Sebagian besar pasien dengan penyakit granulomatosa telah menunjukkan peningkatan terapi dengan monoterapi

FAE. Ester asam fumarat oral dapat dianggap sebagai opsi perawatan yang mungkin untuk sebagian besar kondisi kulit granulomatosa tidak menular tanpa efek samping yang parah.^[26]

3.4 Sarkoidosis

Sarkoidosis adalah suatu kondisi yang ditandai oleh granuloma non-kandung yang dapat bermanifestasi di paru-paru, kelenjar getah bening, mata, atau kulit. Beberapa dapat diterapi secara konvensional menggunakan kortikosteroid dan klorokuin. FAE telah dilaporkan sebagai pilihan pengobatan yang efektif dalam kasus-kasus yang refrakter terhadap sejumlah perawatan tradisional. Dalam sebuah studi kasus yang dipublikasikan, tiga pasien yang didiagnosis dengan sarkoidosis kutaneus yang resisten terhadap pengobatan konvensional ditempatkan pada peningkatan dosis fumarat. FAE diberikan sesuai dengan dosis standar dan penjadwalan pada pasien. Ketiga pasien mencapai remisi lengkap setelah 4-12 bulan pengobatan dan melanjutkan dosis pemeliharaan yang disesuaikan untuk mencegah kekambuhan.^[27]

3.5 Necrobiosis Lipoidica

Necrobiosis lipoidica (NL) merupakan penyakit langka yang sering dikaitkan dengan diabetes mellitus. Belum ada pengobatan yang terbukti efektif untuk menatalaksana kasus ini ini. Biasanya, gejala dikurangi dengan kortikosteroid topikal dan sejumlah obat yang berbeda dengan keberhasilan yang berbeda-beda. Kemanjuran FAE telah dievaluasi dalam studi yang tidak terkontrol pada sekelompok kecil pasien dengan *necrobiosis lipoidica*. FAE menunjukkan peningkatan klinis positif yang signifikan secara statistik pada sebagian besar pasien yang diobati tanpa adanya efek samping yang tidak terduga. Studi pendahuluan ini menunjukkan bahwa FAE mungkin aman dan menguntungkan pada pasien yang menderita *necrobiosis lipoidica*.^[28]

3.6 Cutaneous Lupus Erythematosus

Hasil dari studi percontohan prospektif, label terbuka, fase II menunjukkan FAE sebagai pilihan

pengobatan yang efektif untuk *Cutaneous Lupus Erythematosus* (CLE). Sepuluh pasien yang didiagnosis dengan *discoid lupus erythematosus* (DLE) dan satu pasien yang didiagnosis dengan *subacute cutaneous lupus erythematosus* (SCLE) dengan lesi DLE tunggal dimasukkan dalam penelitian ini. Respon terhadap pengobatan diukur menggunakan *Revised Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index* (RCLASI), yang diukur pada awal penelitian, 12 minggu, 24 minggu, dan 28 minggu setelah periode *follow-up*. Total skor aktivitas RCLASI menurun dari rata-rata 15,5 menjadi 9,9 pada 12 minggu dan tetap relatif menurun dengan skor 10,1 pada 24 minggu. Secara keseluruhan, penggunaan FAE off-label mengakibatkan berkurangnya aktivitas lesi kulit pada 7 pasien (1 pasien SCLE dan 6 pasien dengan resistensi terapi kronis DLE) dari 11 pasien. Efek samping yang dilaporkan termasuk kram perut, sakit kepala, diare, takikardia, dan kemerahan. Dengan konfirmasi lebih lanjut melalui uji coba terkontrol secara acak, FAE mungkin merupakan pengobatan yang aman dan efektif pada mereka dengan CLE yang sulit disembuhkan.^[29,30]

3.7 Alopecia Areata

Tujuh dari tiga belas pasien dengan alopecia areata resisten terhadap pengobatan konvensional selama setidaknya 6 bulan menunjukkan hasil positif dengan terapi FAE. Tiga pasien mengalami remisi yang hampir sempurna, satu pasien menunjukkan remisi fokal, sementara dua pasien menunjukkan perbaikan moderat dengan pertumbuhan kembali rambut tipis yang difus. Empat dari pasien dalam kohort tidak menerima manfaat terapi. FAE dapat bertindak dengan memodulasi proses pro-inflamasi pada pasien yang alopecia areata disebabkan oleh etiologi di mana proses ini dapat diatur.^[31]

3.8 Melanoma

Studi pengujian praklinis pada model hewan telah menunjukkan efek antiproliferatif dan antiapoptosis DMF dan kemampuan untuk mengurangi

proliferasi melanoma di lokasi primer dan metastasis ke kelenjar getah bening. Efek ini terlihat pada tikus dengan xenotransplantasi imunodefisiensi. Potensi DMF sebagai agen antimetastatik dalam pengobatan melanoma ganas. Studi ini menyimpulkan bahwa DMF bekerja dengan menghambat masuknya NFκB ke dalam sel dan invasi berikutnya dan metastasis sel melanoma.^[32] Dalam penelitian berikutnya, sel melanoma yang disuntikkan secara intradermal menunjukkan metastasis tertunda ke nodus sentinel ketika diobati dengan dacarbazine (DTIC) dan DMF. Kombinasi terapi ini juga mengurangi kepadatan pembuluh getah bening pada tumor primer ketika dievaluasi dengan PCR *real-time* dan imunohistokimia. Secara *in vitro*, DTIC dan DMF mampu mengganggu migrasi sel melanoma. Pengurangan ekspresi mRNA dan konsentrasi protein CXCL2 dan CXCL1, kemokin pro-migrasi, diamati secara *in vivo*.^[10]

Efek samping yang dialami akibat pengobatan dengan FAE relatif umum namun ringan. Efek samping yang paling umum diamati termasuk masalah gastrointestinal (termasuk nyeri lambung dan kerongkongan), diare, pembilasan, mual, dan kram perut.^[30] Efek samping ini, terutama efek gastrointestinal, sering dilaporkan pada awal pengobatan antara minggu 4 dan 12. Kemerahan cenderung dialami ½ hingga 2 jam setelah meminum tablet dan akan bertahan hingga ½ jam. Pada sebagian besar pasien yang mengalami respon yang merugikan, efek samping menghilang atau berkurang setelah mengurangi atau menghentikan pengobatan FAE.^[3,30]

Selain itu, beberapa pasien telah mengalami perubahan hematologis dengan FAE termasuk: leukopenia sementara, limfopenia, dan eosinofilia.^[33] Sejumlah pasien juga mengalami peningkatan enzim hati, trigliserida, kolesterol, proteinuria, dan serum kalium dan kreatinin. Fungsi organ menjadi normal dalam 3 bulan setelah penghentian pengobatan pada pasien yang mengalami gagal ginjal dan tes fungsi hati yang abnormal. Limfopenia dan leukopenia normal dalam 6 bulan.^[34]



Pasien di bawah terapi FAE harus dimonitor untuk fluktuasi nilai laboratorium. Parameter berikut harus diikuti: kreatinin serum, nitrogen urea darah, *alanin aminotransferase*, *aspartat aminotransferase*, dan *gammaglutamyl transferase* bersama dengan tes urine rutin dan jumlah darah termasuk sel darah putih. Nilai-nilai ini harus diambil sebelum memulai terapi untuk menetapkan profil dasar pasien. Setelah dimulainya terapi dengan FAE, nilai laboratorium harus dievaluasi ulang setiap bulan selama 6 bulan pertama. Jika parameter laboratorium tetap stabil selama 6 bulan pertama, penilaian ulang dapat diperpanjang hingga setiap 8 minggu.^[10,34]

4. SIMPULAN

Meskipun FAE saat ini masih banyak negara yang tidak menyetujui atau masih kontroversi untuk pengobatan psoriasis, penelitian dan investigasi lebih lanjut memungkinkan obat ini masih dapat digunakan sebagai pilihan perawatan. Sejak penemuan ini sekitar 50 tahun yang lalu, turunan FAE telah berhasil mengobati sejumlah penyakit kulit yang dimediasi autoimun seperti psoriasis, *necrobiosis lipoidica*, penyakit granulomatosa, sarkoidosis, lupus erytematosus, dan *alopecia areata*. Meskipun efek samping mungkin dialami cukup sering, dosis yang tepat dapat meningkatkan tolerabilitas. Efek samping yang umum termasuk ketidaknyamanan pencernaan, kemerahan, mual, muntah, dan diare. Perubahan hematologis minor seperti limfopenia, leukopenia, dan eosinofilia juga tidak umum dialami. Beberapa pasien dapat mengalami peningkatan enzim hati, trigliserida, kolesterol, proteinuria, dan serum kalium dan kreatinin. Dengan manajemen dan pemantauan yang tepat, sebagian besar pasien dapat melanjutkan terapi dengan fluktuasi minor pada nilai-nilai ini. Beberapa penelitian telah memberikan wawasan tentang keamanan dan kemanjuran fumarat baik dalam perawatan jangka pendek maupun jangka panjang dari sejumlah kondisi dermatologis. Hasil uji klinis yang sedang berlangsung dan masa depan akan

memberikan wawasan lebih lanjut tentang opsi pengobatan alternatif ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Müller S, Schultes D, Wilsmann-Theis D. *Management of plaque psoriasis in adults*. *Hautarzt*. 2020;71(3):227–43.
2. Balak DM. *Fumaric acid esters in the management of psoriasis*. *Psoriasis Targets Ther*. 2015;5:9–23.
3. Landeck L, Asadullah K, Amasuno A, Pau-Charles I, Mrowietz U. *Dimethyl fumarate (DMF) vs. monoethyl fumarate (MEF) salts for the treatment of plaque psoriasis: a review of clinical data*. *Arch Dermatol Res*. 2018;310(6):475–83.
4. Gibson T, Lambert C, Dinges J. *Fumaric acid esters*. In: *Bioactive carboxylic compound classes: pharmaceuticals and agrochemicals*. first ed. KGaA Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co; 2016. p. 209–19.
5. Mrowietz U, Barker J, Boehncke WH, Iversen L, Kirby B, Naldi L, et al. *Clinical use of dimethyl fumarate in moderate-to-severe plaque-type psoriasis: a European expert consensus*. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2018;32(Suppl. 3):3–14.
6. Boehncke W-H, Schon MP. *Psoriasis*. *Lancet*. 2015 Sep;386(9997):983–94.
7. Schmitt A, Volz A. *Non-infectious granulomatous dermatoses*. *J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft*. 2019 May;17(5):518–33.
8. Brück J, Dringen R, Amasuno A, Pau-Charles I, Ghoreschi K. *A review of the mechanisms of action of dimethylfumarate in the treatment of psoriasis*. *Exp Dermatol*. 2018;27(6):611–24.
9. Emre S. *Review of the use of fumaric acid esters in dermatology*. *J Turk Acad Dermatol*. 2016;10(4):16104r1.
10. Yamauchi PS. *Biologic and Systemic Agents in Dermatology*. Los Angeles: Springer



- International Publishing; 2018. 199–208 p.
11. Ruggieri S, Tortorella C, Gasperini C. *Pharmacology and clinical efficacy of dimethyl fumarate (BG-12) for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis*. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10(1):229–38.
 12. Deng Y, Chang C, Lu Q. *The inflammatory response in psoriasis: a comprehensive review*. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;50:377–89.
 13. Diani M, Altomare G, Reali E. *Helper cell subsets in clinical manifestations of psoriasis*. *J Immunol Res*. 2016;1(1):1–7.
 14. McCormick T, Ayala-Fontanez N, Soler D. *Current knowledge on psoriasis and autoimmune diseases*. *Psoriasis Targets Ther*. 2016;6:7–32.
 15. Boehncke W-H, Schön M. *Psoriasis*. *Lancet*. 2015;386:983–94.
 16. Albanesi C, Madonna S, Gisondi P, Girolomoni G. *The interplay between keratinocytes and immune cells in the pathogenesis of psoriasis*. *Front Immunol*. 2018;9(1549):1–7.
 17. Harjunpää H, Asens ML, Guenther C, Fagerholm SC. *Cell adhesion molecules and their roles and regulation in the immune and tumor microenvironment*. *Front Immunol*. 2019;10(1078):1–24.
 18. Meissner M, Doll M, Hrgovic I, Reichenbach G, König V, Hailemariam-Jahn T, et al. *Suppression of VEGFR2 expression in human endothelial cells by dimethylfumarate treatment: Evidence for anti-angiogenic action*. *J Invest Dermatol*. 2011;131(6):1356–64.
 19. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. *NF- κ B signaling in inflammation*. *Signal Transduct Target Ther*. 2017;2(March):e17023.
 20. Geisel J, Bruck J, Glocova I. *Sulforaphane protects from T cell-mediated autoimmune disease by inhibition of IL-23 and IL-12 in dendritic cells*. *J Immunol*. 2014;192:3530–9.
 21. Wang Q, Chuikov S, Taitano S, Wu Q, Rastogi A, Tuck SJ, et al. *Dimethyl fumarate protects neural stem/progenitor cells and neurons from oxidative damage through Nrf2-ERK1/2 MAPK pathway*. *Int J Mol Sci*. 2015;16(6):13885–907.
 22. Steinz K, Gerdes S, Domm S, Mrowietz U. *Systemic treatment with fumaric acid esters in six paediatric patients with psoriasis in a psoriasis centre*. *Dermatol*. 2014;229:199–204.
 23. Reszke R, Szepletowski JC. *A safety evaluation of dimethyl fumarate in moderate-to-severe psoriasis*. *Expert Opin Drug Saf*. 2020 Mar 4;1:1–8.
 24. Atwan A, Ingram JR, Abbott R, Kelson MJ, Pickles T, Bauer A, et al. *Oral fumaric acid esters for psoriasis: abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments*. *Br J Dermatol*. 2016;175(5):873–81.
 25. Weisenseel P, Reich K, Griemberg W, Merten K. *Efficacy and safety of fumaric acid esters in combination with phototherapy in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (FAST)*. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft*. 2017;15:180–6.
 26. Lukács J, Schliemann S, Elsner P. *Treatment of generalized granuloma annulare – a systematic review*. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2015;29(8):1467–80.
 27. Zouboulis CC, Lippert U, Karagiannidis I. *Multi-organ sarcoidosis treatment with fumaric acid esters: A case report and review of the literature*. *Dermatology*. 2014;228(3):202–6.
 28. Peckruhn M, Tittelbach J, Elsner P. *Update: Therapie der Necrobiosis lipoidica*. *JDDG - J Ger Soc Dermatology*. 2017;15(2):151–7.
 29. Kuhn A, Landmann A,



- Patsinakidis N, Ruland V, Nozinic S. *Fumaric acid ester treatment in cutaneous lupus erythematosus (CLE): a prospective, open-label, phase II pilot study*. *Lupus*. 2016;25:1357–64.
30. Blake SC, Daniel BS. *Cutaneous lupus erythematosus: A review of the literature*. *Int J Women's Dermatology*. 2019;5(5):320–9.
 31. Niculescu L, Heppt M V, Varga R, Steckmeier S, Wolff H, Tietze JK. *Retrospective analysis of the application of fumaric acid esters in 13 patients with alopecia areata*. *Eur J Dermatology*. 2018 May 1;28(3):376–7.
 32. Kang KY, Hwang YH, Lee SJ, Jang HY, Hong SG, Mun SK, et al. *Verification of the Functional Antioxidant Activity and Antimelanogenic Properties of Extracts of Poria cocos Mycelium Fermented with Freeze-Dried Plum Powder*. *Int J Biomater*. 2019;2019:1–8.
 33. Dickel H, Bruckner T, Altmeyer P. *Long-term real-life safety profile and effectiveness of fumaric acid esters in psoriasis patients: a single-centre, retrospective, observational study*. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2018;32(10):1710–27.
 34. Menter A, Gelfand JM, Connor C, Armstrong AW, Cordoro KM, Davis DMR, et al. *Guidelines Of Care For The Management Of Psoriasis With Systemic Non-Biological Therapies*. *J Am Acad Dermatol*. 2020;1:1–93.



Tinjauan Pustaka

HUBUNGAN ANTARA TIPE POLA ASUH DAN DEPRESI PADA REMAJA

Ajeng Ardhya Ramadhanti¹

¹Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran,
Universitas Lampung

ABSTRAK

Pendahuluan: Depresi merupakan gangguan suasana hati yang berubah-ubah pada diri seseorang dalam kurun waktu tertentu yang akan menimbulkan perubahan pada kondisi psikis maupun fisiologis tubuh. Depresi pada remaja dapat dipengaruhi berbagai faktor, salah satunya pola asuh. Berdasarkan penelitian terdahulu ditemukan 8 studi yang menguatkan bukti hubungan antara pola asuh dengan depresi pada remaja, sehingga peneliti ingin mengidentifikasi lebih lanjut tipe pola asuh yang dinilai berhubungan dengan tingkat depresi pada remaja. Tujuan penulisan artikel adalah untuk mengidentifikasi tipe pengasuhan yang paling sedikit menyumbang depresi pada remaja.

Metode: Artikel ini dibuat dengan metode *literature review* yang melibatkan 8 artikel jurnal yang dipublikasi secara nasional maupun internasional selama 10 tahun terakhir dengan bahasan yang relevan mengenai pola asuh dan depresi pada remaja dan didapatkan melalui *Google Scholar* dan *Pubmed* berdasarkan kriteria inklusi. Teknik analisis data dilakukan secara deskriptif kualitatif, yaitu melakukan analisis terhadap hasil dari jurnal yang didapat tanpa melakukan uji statistik.

Pembahasan: Pola asuh merupakan cara pengasuhan orang tua terhadap anak yang meliputi dukungan dan kepedulian kepada anak, yang berpengaruh terhadap masa depan mereka. Pola asuh dikategorikan menjadi pola asuh demokratis, permisif, dan otoriter. Bentuk dukungan, motivasi, dan/atau kasih sayang dari orang tua kepada anak akan memengaruhi kesehatan mental dan dapat menjadi faktor penyebab timbulnya depresi ketika memasuki usia remaja.

Simpulan: Pola pengasuhan demokratis dinilai sebagai pola pengasuhan anak yang terbaik. Pola pengasuhan demokratis dapat membentuk kepribadian dan kondisi psikis anak, terutama di usia remaja. Studi sebelumnya yang diulas dalam artikel ini tidak menjelaskan intervensi yang diberikan. Dukungan orang tua dan pola pengasuhan anak yang tepat diharapkan dapat diupayakan untuk menjadi bagian dari budaya di masyarakat sehingga menekan tingginya angka kejadian depresi pada remaja.

Kata Kunci: depresi, pola asuh, remaja.

ASSOCIATION OF PARENTING STYLES AND ADOLESCENT DEPRESSION

ABSTRACT

Introduction: Depression is a mood disorder that changes in a person within a certain time which will cause changes in the psychological and physiological conditions of the body. Depression in adolescents can be influenced by various factors, one of which is parenting. Based on previous research found 8 studies that strengthen the evidence of the relationship between parenting with depression in adolescents, so researchers want to further identify the type of parenting that is judged to be related to depression rates in adolescents. The purpose of writing articles is to identify the type of care that contributes the least to depression in adolescents.

Method: This article was created using a literature review method involving 8 journal



articles published nationally and internationally over the past 10 years with relevant discussions on parenting and depression in adolescents and obtained through Google Scholar and Pubmed based on inclusion criteria. Data analysis techniques were performed Qualitative descriptive, which is to analyze the results of the journals obtained without doing statistical tests.

Discussion: Parenting is a way of parenting parents for children which includes support and care for children, which affects their future. Parenting is categorized as democratic, permissive, and authoritarian. Forms of support, motivation, and / or affection from parents to children will affect mental health and can be a factor causing depression when entering adolescence.

Conclusion: Democratic parenting is considered as the best parenting pattern. Democratic parenting can shape the personality and psychological condition of children, especially in their teens. Previous studies reviewed in this article do not explain the interventions provided. Parental support and appropriate childcare patterns can become part of the culture in the community, thereby suppressing the high incidence of depression in adolescents.

Keywords: depression, parenting, adolescent

1. PENDAHULUAN

Depresi merupakan gangguan suasana hati yang berubah-ubah pada diri seseorang dalam kurun waktu tertentu dan dapat mengena kepada siapa saja. Depresi adalah gangguan mental yang serius dan sering terjadi yang dapat menyebabkan dampak negatif terhadap perasaan, pola pikir dan tingkah laku (American Psychiatric Association, 2013).^[1] Depresi dapat terjadi karena adanya beberapa faktor risiko, diantaranya adalah biokimia, genetik, kepribadian, dan faktor lingkungan. Menurut National Institute of Mental Health (2016), tanda dan gejala seseorang terkena depresi bukan hanya merasakan kesedihan, namun juga perubahan pada suasana hati atau perasaan lainnya seperti perasaan cemas, pesimis, rasa gelisah, sensitif dan mudah tersinggung, perasaan bersalah dan tidak berdaya, mengalami kelelahan yang berarti, penurunan konsentrasi, perubahan nafsu makan yang berdampak pada penurunan berat badan, mengalami kesulitan tidur serta muncul gejala kram, nyeri atau gangguan pencernaan tanpa sebab yang jelas.^[2]

Depresi secara garis besar dapat dikategorikan menjadi dua, Depresi Mayor (*Major Depression*) dan Gangguan Depresi Persisten (*Persistent Depressive Disorder*) yang dapat disebut juga sebagai *dysthymia*. Depresi dapat terjadi pada semua kelompok umur dan jenis kelamin. Remaja merupakan kelompok umur yang rentan mengalami depresi, sebab usia remaja adalah usia

yang sensitif di mana pada masa ini terjadi perubahan (pubertas) pada tubuh dan pada masa ini pula mereka mulai mengenal dengan berbagai masalah dalam hidup.^[3] Menurut World Health Organization (2017) lebih dari 322 juta orang di semua rentang usia di dunia mengalami depresi, dengan estimasi prevalensi pada usia 15 – 19 tahun berkisar 4,5% pada perempuan dan 3,2% pada laki-laki.^[4] Menurut data Riset Kesehatan Dasar (2018), kejadian depresi di Indonesia memiliki prevalensi 61% pada kelompok usia >15 tahun. Hasil tersebut juga menjelaskan bahwa prevalensi depresi pada perempuan lebih tinggi (7,4%) daripada laki-laki (4,7%), sehingga dapat diketahui bahwa depresi dinilai lebih rentan untuk dialami perempuan jika dibandingkan dengan laki-laki.^[5]

Studi mengenai pola asuh dan tingkat depresi pada remaja yang dilakukan oleh Tujuwale *et al.* (2016) pada siswa di SMA Negeri 1 Amurang menyebutkan dinilai terdapat hubungan antara pola asuh dengan tingkat depresi remaja.^[6] Penelitian ini menyoroti 91 responden dengan rentang usia 14 tahun (7,7%), 15 tahun (79,1%), dan 16 tahun (13,2%) dengan jenis kelamin laki-laki (37,4%) maupun perempuan (62,6%). Berdasarkan hasil penelitian tersebut diketahui bahwa sebanyak 21 responden (23,1%) tidak memiliki depresi (normal), sedangkan sisanya sebanyak 31 responden (34,1%) depresi ringan, 25 responden (27,4%) depresi sedang, 14 responden (15,4%) depresi berat. Pola

asuh orangtua secara mayoritas adalah demokratis (49,4%), diikuti otoriter (26,4%), dan permisif (24,2%). Berdasarkan hal tersebut diketahui bahwa siswa remaja dengan tingkat depresi ringan lebih banyak daripada yang tidak depresi, mengalami depresi pada tingkatan sedang maupun berat. Pola asuh demokratis merupakan hasil jenis pola asuh terbanyak yang didapatkan jika dibandingkan dengan pola asuh otoriter dan permisif.

Penelitian serupa yang dilakukan oleh Safitri & Hidayati (2013) juga mendapatkan hasil yang sama, yaitu pola asuh diduga berkontribusi dalam terjadinya depresi pada remaja.^[7] Berdasarkan penelitian yang dilakukan di SMK 10 Nopember Semarang, diketahui bahwa mayoritas siswa (106 siswa) mengalami depresi ringan dan sisanya (26 siswa) mengalami depresi tingkat sedang. Berdasarkan distribusi tingkat depresi dengan pola asuh, diketahui bahwa pada tingkat depresi ringan, 1 siswa mendapat pola asuh otoriter dan permisif; 72 siswa mendapat pola asuh demokratis; 31 siswa mendapat pola asuh campuran. Tingkat depresi sedang pada 9 siswa mendapat pola asuh otoriter dan permisif; 11 siswa mendapat pola asuh demokratis; dan sisanya (6 siswa) mendapat pola asuh campuran.

Menurut penelitian yang dilakukan Arsyam & Murtiani (2017) dengan subyek siswa SMAN 1 Sinjai Timur diketahui bahwa berdasarkan diduga pola asuh dapat berkontribusi terhadap kejadian depresi pada remaja.^[8] Berdasarkan total 136 responden, didapatkan hasil bahwa 59 siswa tidak depresi dan 77 siswa mengalami depresi dengan berbagai macam pola asuh meliputi demokratis, permisif, dan otoriter.

Berdasarkan penelitian-penelitian di atas, dapat dinilai terdapat hubungan antara pola asuh dengan tingkat depresi. Pola asuh dapat diklasifikasikan menjadi 3 jenis, yaitu pola asuh demokratis, pola asuh permisif, dan pola asuh otoriter (Stewart & Koch, 1983).^[9] Pola asuh tersebut memiliki peran terhadap tingkat depresi pada remaja sehingga berdasarkan

urgensi di atas penulis tertarik untuk melakukan telaah guna mengetahui hubungan pola asuh dengan kejadian depresi pada remaja. Harapannya melalui studi literatur ini dapat diidentifikasi tipe pola pengasuhan yang paling sedikit menyumbang depresi pada remaja, mengingat kondisi depresi pada remaja akan membawa dampak dalam segi psikologis maupun fisiologis dalam jangka pendek maupun jangka panjang.

1. METODE

Artikel ini ditulis menggunakan metode telaah literatur (*literature review*) dengan melakukan penelusuran terhadap artikel atau jurnal pada *Google Scholar* dan *Pubmed* sesuai variabel yang telah ditetapkan sebelumnya. Adapun variabel dalam artikel ini terdiri dari variabel bebas, yaitu pola asuh dan variabel terikat, yaitu depresi pada remaja. Kriteria inklusi yang ditetapkan adalah: jurnal nasional atau internasional yang diterbitkan dalam 10 tahun terakhir, berbahasa Indonesia maupun bahasa Inggris dan mengulas tentang hubungan pola asuh dengan depresi pada remaja. Berdasarkan pencarian yang dilakukan, terdapat 23 studi yang kemudian dipilih sesuai kriteria inklusi dan didapatkan 8 hasil studi. Teknik analisis data dilakukan secara deskriptif kualitatif, yaitu melakukan analisis berdasarkan jurnal yang relevan yaitu 8 jurnal tanpa melakukan uji statistik.

3. PEMBAHASAN

Remaja adalah masa pertumbuhan yang kritis (Beardslee *et al.*, 2012) sehingga masalah psikososial pada masa ini sangat mungkin untuk terjadi (Braveman, 2014).^[10,11] Seringkali pada masa remaja tersebut terjadi perubahan pola pikir (psikis) dan fisiologis, sehingga pada masa ini pula cenderung terjadi gangguan psikologis, termasuk depresi. Kieling *et al.* (2011) menjelaskan bahwa masalah kesehatan mental terutama pada remaja adalah masalah kesehatan masyarakat yang mendesak.^[12] Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa depresi pada remaja dalam beberapa tahun terakhir mengalami peningkatan, yang

sesuai dengan penelitian Mojtabai *et al.* (2016) pada studi yang dilakukan pada 172.495 remaja di usia 12 hingga 17 tahun di Amerika Serikat yang menunjukkan hasil peningkatan prevalensi dari awalnya 8,7% (2005) menjadi sebesar 11,3% (2014).^[13]

Penelitian lain yang dilakukan oleh Seon & Oh (2013) menyatakan bahwa faktor peran orang tua yang termasuk dalam faktor lingkungan dapat memberikan dampak yang signifikan pada remaja.^[14] Masa-masa rentan pada saat remaja tersebut dapat menyebabkan gangguan psikis, yang salah satu dampaknya dapat menyebabkan depresi. Depresi pada masa remaja dapat membawa banyak perubahan psikologis yang selanjutnya dapat memengaruhi perilaku dan sikap remaja dalam jangka pendek maupun jangka panjang.

Depresi pada remaja perempuan lebih rentan daripada laki-laki, dikarenakan adanya perubahan hormon yang berpengaruh terhadap perubahan suasana hati. Hal ini sesuai dengan penelitian Bauman *et al.* (2013) yang menyatakan bahwa peluang remaja perempuan untuk mengalami depresi 1,73 kali lebih besar dibandingkan laki-laki.^[15] Lebih lanjut National Institute Mental Health (2011) menyatakan bahwa emosi dan suasana hati dipengaruhi oleh hormon yang bekerja pada otak,^[2] sehingga dapat disimpulkan bahwa remaja perempuan lebih rentan untuk mengalami depresi dikarenakan bawaan faktor internal diri pada perempuan, disamping faktor lingkungan dan faktor lainnya.

Penelitian yang dilakukan oleh Sriyanto *et al.* (2014) menjelaskan bahwa unsur pendidikan yang memengaruhi model tumbuh kembang anak baik secara langsung maupun tidak langsung adalah kepribadian orang tua, sikap, dan cara hidup.^[16] Hal ini sesuai dengan penelitian Anli, I. & Karsl, T.A. bahwa perilaku ibu atau ayah memiliki konsekuensi terhadap kualitas kesehatan mental anak-anak mereka dan akan berpengaruh terhadap psikopatologi mereka.^[17] Semakin beranjak usia, anak akan mengerti dengan apa yang terjadi di lingkungan

sekitarnya, termasuk kepribadian orang tua dan pola asuh yang diterapkan, namun tidak semua orang tua menyadari bahwa pola asuh akan berpengaruh terhadap tumbuh kembang anak, terutama dari segi perkembangan psikis dan kepribadian. Sering kali orang tua tidak sadar bahwa terjadi kontradiksi dan penyimpangan pola asuh yang akan berdampak cukup besar bagi perkembangan kepribadian anak, baik secara positif maupun negatif (Anisah, 2011).^[18]

Perilaku orang tua terhadap pola pengasuhan anak dapat menjadi faktor penghambat maupun faktor pencetus untuk terjadinya depresi (Chapman, 2016).^[19] Studi yang dilakukan sebelumnya (Wang & Muhtadie) menjelaskan jika pola asuh yang cenderung bijaksana dapat berdampak bagi penurunan tingkat depresi di masa kanak-kanak, sebaliknya jika pola asuh otoriter dapat meningkatkan depresi pada anak.^[20,21] Pola asuh demokratis merupakan hasil jenis pola asuh terbanyak yang didapatkan jika dibandingkan dengan pola asuh otoriter dan permisif. Pola asuh demokratis memiliki hubungan yang positif terhadap perkembangan kecerdasan emosional anak, yang berkembang karena adanya dukungan dari lingkungan terutama keluarga (Septiani, 2017).^[22]

Pola asuh demokratis akan mengedepankan persamaan hak dan pola pikir rasional dalam keluarga. Anak akan terbiasa untuk mengelola perasaan, pemikiran, cara pandang, dan perilaku dalam suatu hal, sehingga hal tersebut akan membentuk anak memiliki kecerdasan emosional yang baik daripada pola asuh lainnya. Pernyataan ini juga didukung penelitian yang dilakukan Novianty (2016) bahwa terdapat pengaruh antara pola asuh otoriter dengan kecerdasan emosi pada remaja madya, di mana arah hubungan adalah negatif yang artinya pola asuh otoriter berbanding terbalik dengan kecerdasan emosional remaja pada penelitian di 100 orang siswa SMA-SMAK di Bogor.^[23]

Upaya yang dapat dilakukan agar remaja dapat terhindar dari depresi dapat disesuaikan menurut faktor penyebab

terjadinya depresi. Adanya faktor-faktor yang dapat diubah, seperti faktor lingkungan, hendaknya dapat digunakan sebagai salah satu usaha mencegah terjadinya depresi pada remaja. Dukungan sosial terutama dari keluarga dan orang-orang terdekat akan sangat berpengaruh terhadap kesehatan mental remaja (Fitriana & Mustafida, 2019).^[24] Dukungan tersebut dapat berupa motivasi yang mendukung hal-hal yang dilakukan remaja (terutama dukungan orang tua kepada anak), dengan tetap mengarahkan pada hal-hal yang positif.

Penelitian yang dilakukan Rarasati *et al.* (2012), menjelaskan jika kasih sayang dan dukungan, dukungan spiritual, dukungan material, dan bimbingan adalah hal-hal yang dibutuhkan remaja dari orang tua terhadap keputusan dan masa depan mereka,^[25] sehingga depresi dapat dicegah dengan memenuhi kebutuhan remaja akan kasih sayang dan dukungan dari orang-orang terdekat, terutama orang tua. Dukungan dari orang tua dapat diberikan melalui penerapan pola pengasuhan yang sesuai. Pola pengasuhan demokratis dinilai sebagai pola pengasuhan anak yang terbaik jika dibandingkan dengan pola asuh permisif dan otoriter, yang didukung oleh 5 artikel yang relevan. Pola pengasuhan demokratis dapat membentuk kepribadian dan kondisi psikis anak, terutama ketika telah memasuki usia remaja, sehingga tidak menimbulkan pertentangan terhadap kondisi psikis remaja.

4. SIMPULAN

Berdasarkan hasil telaah serta identifikasi dari beberapa artikel yang mengulas mengenai pola asuh dan depresi pada remaja, dapat ditarik kesimpulan bahwa tipe pola asuh dapat memengaruhi tingkat depresi pada remaja. Tipe pola asuh demokratis dinilai sebagai pola pengasuhan yang terbaik diantara ketiga pola asuh. Mengingat pentingnya kesehatan mental pada remaja serta dampak depresi dalam jangka pendek maupun jangka panjang, dukungan orang tua dan pola pengasuhan anak yang tepat diharapkan

dapat diupayakan untuk menjadi bagian dari budaya di masyarakat sehingga menekan tingginya angka kejadian depresi pada remaja.

DAFTAR PUSTAKA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). Fifth Edition. 2013.
2. National Institute Mental Health. Depression. Department of Health and Human Services. 2011.
3. Argyriadis, A., Tryfonos, A., Gourni, M., Asimakopoulou E., Sapountzi-Krepia, D., Agyriadi, A. The Emergence of Depression in Teenagers and The Role of Health Professionals. *Health and Research Journal*. 2019. 5(4),143-158.
4. WHO. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; 2017.
5. Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar 2018. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan RI; 2018.
6. Tujuwale, A., Rottie, J., Wowiling, F., & Kairupan, R. Hubungan Pola Asuh Orang Tua dengan Tingkat Depresi pada Siswa Kelas X di SMA Negeri 1 Amurang. *e-Journal Keperawatan*. 2016 Vol. 4 No. 1
7. Safitri, Y., & Hidayati, E. Hubungan Antara Pola Asuh Orang Tua dengan Tingkat Depresi Remaja di SMK 10 Nopember Semarang. *Jurnal Keperawatan Jiwa*. 2013. Vo. 1, No. 1
8. Arsyam, S., & Murtiani. Pola Asuh Orang Tua dengan Tingkat Depresi pada Remaja. *Journal of Islamic Nursing*. 2017 Vol. 2, No. 1
9. Stewart, A. C., & Koch J. *Children Development through Adolescence*. Canada: John Wiley & Sons; 1983
10. Beardslee, W. R., Gladstone, T. R. G., & O'Connor E. E. Developmental risk of Depression: Experience matters. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 2012. 21 (2)
11. Braveman, P. What is health equity: And how does a life-course approach take us further toward it? *Maternal*

- and Child Health Journal, 2014. 18(2), 366–372
12. Kieling, C., Baker-Henningham, H., Belfer, M., Conti, G., Ertem, I., Omigbodun, O., et al.. Child and adolescent mental health worldwide: Evidence for action. *Lancet*. 2011. 378, 1515–1525
 13. Mojtabai, R., Olfson, M., & Han, B. National Trends in the Prevalence and Treatment of Depression in Adolescent and Young Adults. *Pediatrics*. 2016. 138(6)
 14. Seon, H. Y., & Oh, J. H. Mediating Effects Of Academic Self-Efficacy in Relations of Academic Achievement Pressure of Parents and Academic Stress.: Focused on Elementary School Students and Middle School Students. *Asian Journal of Education*. 2013. 14 (1)
 15. Bauman, S., Toomey R. B., & Walker J. L. Associations among Bullying, Cyberbullying, and Suicide in High School Students. *Journal of Adolescence*. 2013. 36 (2)
 16. Sriyanto, Abdulkarim, A., Zainul, A., & Maryani, E. Perilaku Aseritif dan Kecenderungan Kenakalan Remaja Berdasarkan Pola Asuh dan Peran Media Massa. *Jurnal Psikologi*. 2014. Volume 41 No 1
 17. Anli, I., & Karsli, T. A. Perceived parenting style, depression and anxiety levels in a Turkish late-adolescent population. *Procedia Social and Behavioral Sciences*. 2010. 2, 724-727.
 18. Anisah, A. S. Pola Asuh Orang Tua dan Implikasinya terhadap Pembentukan Karakter Anak. *Jurnal Pendidikan Universitas Garut*. 2011 Vol. 5 No. 1
 19. Chapman, R., Parkinson, M., & Halligan, S. How do parent-child interactions predict and maintain depression in childhood and adolescence? A critical review of the literature. *Adolescent Psychiatry*. 2016. 6(2), 100–115
 20. Wang, C., Xia, Y., Li, W., Wilson, S. M., Bush, K., & Peterson, G. Parenting behaviors, adolescent depressive symptoms, and problem behavior. *Journal of Family Issues*, 2016. 37(4), 520–542.
 21. Muhtadie, L., Zhou, Q., Eisenberg, N., & Wang, Y. Predicting internalizing problems in Chinese children: The unique and interactive effects of parenting and child temperament. *Development and Psychopathology*. 2013. 25(3), 653–667.
 22. Septiani, W. Hubungan Pola Asuh Demokratis dan Konsep Diri terhadap perkembangan Kecerdasan Emosional. *Indonesian Journal of Guidance and Counseling: Theory and Application*. 2017. 6 (3)
 23. Novianty, A. Pengaruh Pola Asuh Otoriter terhadap Kecerdasan Emosi pada Remaja Madya. *Jurnal Ilmiah Psikologi*. 2016. Vol. 9 No.1
 24. Fitriana, V. & Mustafida, S. Gambaran Pola Asuh Keluarga dengan Tingkat Depresi pada Remaja. *Jurnal Profesi Keperawatan*. 2019. Vol. 6, No. 1
 25. Rarasati, N., Hakim, M. A., Yuniarti, K. W. Javanese Adolescents-Future Orientation and Support fot its Effort: An Indigenous Psychological Analysis. *Word Academy of Science*. 2012. 23 (6)

Tinjauan Pustaka

HUBUNGAN PROFIL LIPID DENGAN PROGRESIVITAS DIABETES MELITUS TIPE 2

Angiesta Pinakesty,¹ Restu Noor Azizah,²

^{1,2}Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas
Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta,
Surakarta

ABSTRAK

Pendahuluan: Diabetes melitus (DM) adalah salah satu penyakit tidak menular yang mengalami peningkatan dari tahun ke tahun. DM tipe 2 bukan disebabkan karena sekresi hormon insulin yang kurang, tetapi disebabkan oleh kegagalan sel-sel tubuh dalam merespon hormon insulin (resistensi insulin). Resistensi insulin ditemukan menjadi kontributor utama dislipidemia aterogenik. Dislipidemia pada DM berisiko 2 sampai 4 kali lebih tinggi dibandingkan non-DM. Meskipun dislipidemia memiliki risiko yang besar bagi penderita DM tipe 2, tetapi faktor risiko konvensional ini hanya menjelaskan sebagian (25%) dari kelebihan risiko kardiovaskular pada DM tipe 2.

Metode: Tinjauan pustaka ini didapatkan melalui penelusuran buku teks dan hasil publikasi ilmiah dengan rentang waktu antara tahun 2006-2019. *Data base* yang digunakan sebagai media penelusuran publikasi ilmiah antara lain Google Scholar, *National Centre of Biotechnology Information* (NCBI), dan laman jurnal ilmiah kedokteran di Indonesia.

Pembahasan: Pada pasien DM tipe 2 yang tidak terkontrol, terjadi oksidasi *low density lipoprotein* (LDL) berlangsung lebih cepat yang diakibatkan oleh peningkatan kadar glukosa darah kronis. Kontrol glikemik sebagai penentu progresivitas DM ditentukan melalui pemeriksaan HbA1c. Kadar HbA1c berhubungan dengan kadar trigliserida darah. Sedangkan, kadar trigliserida berhubungan dengan kadar kolesterol total dan kadar kolesterol HDL. Kadar HbA1c juga berhubungan dengan kadar kolesterol LDL.

Simpulan: Progresivitas DMT2 ditentukan oleh kontrol glikemik melalui pemeriksaan HbA1c yang berhubungan dengan kadar trigliserida (korelasi rendah).

Kata Kunci: diabetes melitus tipe 2, dislipidemia, HbA1c, kontrol glikemik, profil lipid

CORRELATION BETWEEN LIPID PROFILE WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS PROGRESSION

ABSTRACT

Introduction: Diabetes mellitus (DM) is a non-communicable disease that has increased from year to year. Type 2 DM is not caused by lack of insulin secretion, but is caused by the failure of the body's cells to respond to the hormone insulin (insulin resistance). Insulin resistance was found to be a major contributor to atherogenic dyslipidemia. Dyslipidemia in DM risks 2 to 4 times higher than non-DM. Although dyslipidemia has a large risk for people with type 2 DM, but these conventional risk factors only explain a portion (25%) of excess cardiovascular risk in type 2 DM.

Method: Literature review was obtained through a search of textbooks and the results of scientific publications with a time span between 2006-2019. The data base used as a media for searching scientific publications includes Google Scholar, the National Center for Biotechnology Information (NCBI), and pages of medical scientific journals in Indonesia.



Discussion: *In uncontrolled type 2 DM patients, the oxidation of low density lipoprotein (LDL) occurs faster due to the increase in chronic blood glucose levels. Glycemic control as a determinant of DM progressivity is determined through HbA1c examination. HbA1c levels are associated with blood triglyceride levels. Meanwhile, triglyceride levels are associated with total cholesterol and HDL cholesterol levels. HbA1c levels are also associated with LDL cholesterol levels.*

Conclusions: *The progression of T2DM is determined by glycemic control through the examination of HbA1c associated with triglyceride levels (low correlation).*

Keywords: *type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, HbA1c, glycemic control, lipid profil.*

1. PENDAHULUAN

Diabetes melitus adalah salah satu penyakit tidak menular yang mengalami peningkatan dari tahun ke tahun.^[1] Menurut data dari International Diabetes Federation (IDF), prevalensi diabetes melitus (DM) di dunia sekitar 1,9% dan telah menjadikan sebagai penyebab kematian urutan ketujuh di dunia, sedangkan pada tahun 2012 angka kejadian DM di dunia sebanyak 371 juta jiwa dengan proporsi kejadian diabetes melitus tipe 2 sebesar 95% dari populasi dunia yang menderita DM.^[2]

World Health Organization (WHO) memperkirakan prevalensi diabetes di Indonesia berpotensi mengalami kenaikan drastis dari 8,4 juta orang pada tahun 2000 menjadi 21,3 juta penderita di 2030 nanti.^[3] Potensi peningkatan kenaikan penderita DM didukung juga oleh data dari IDF yang memperkirakan kenaikan jumlah penderita DM dari 9,1 juta tahun 2014 menjadi 14,1 juta tahun 2035.^[4] Data dari Badan Pusat Statistik Indonesia ikut mendukung prediksi kedua data di atas. Diperkirakan pada tahun 2030 penderita diabetes di Indonesia meningkat menjadi 12 juta di daerah perkotaan dan 8,1 juta di daerah pedalaman. Meskipun terdapat perbedaan angka prevalensi, laporan ketiganya menunjukkan adanya peningkatan jumlah penderita diabetes sebanyak 2-3 kali lipat pada tahun 2035. Daerah di Indonesia dengan prevalensi diabetes cukup tinggi, di antaranya Daerah Istimewa Yogyakarta (2,6%), DKI Jakarta (2,5%), Sulawesi Utara (2,4%) dan Kalimantan Timur (2,3%).^[5]

Diabetes melitus (DM) merupakan keadaan di mana metabolisme lipid, karbohidrat, dan protein terganggu di dalam tubuh, baik terjadi secara genetik maupun secara

klinis dengan gejala berupa kurangnya daya kesanggupan (toleransi) karbohidrat.^[6] Diabetes melitus, dibagi menjadi 4, yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional, dan DM tipe lain. Diabetes melitus tipe 2 bukan disebabkan karena sekresi hormon insulin yang kurang, tetapi disebabkan oleh kegagalan sel-sel tubuh dalam merespon hormon insulin. Kondisi ini yang umumnya disebut sebagai "resistensi insulin". Resistensi insulin paling banyak disebabkan oleh karena obesitas, proses penuaan, dan minimnya aktivitas fisik. Resistensi insulin ditemukan menjadi kontributor utama dislipidemia aterogenik, seperti peningkatan kadar kolesterol total, trigliserida, kolesterol *low density lipoprotein* (LDL), dan penurunan kadar kolesterol *high density lipoprotein* (HDL).^[7]

Dislipidemia pada DM berisiko 2 sampai 4 kali lebih tinggi dibandingkan non-DM. Toksisitas lipid pada DM lebih cepat memicu pembentukan aterosklerosis. Beberapa penelitian menyebutkan, kematian pada penderita DM paling banyak disebabkan karena aterosklerosis, yaitu sebanyak 80%. Sebanyak 75% disebabkan karena penyakit jantung koroner (PJK) dan 25% sisanya disebabkan karena stroke.^[8] Meskipun dislipidemia memiliki risiko yang besar bagi penderita diabetes melitus tipe 2, tetapi faktor risiko konvensional ini hanya menjelaskan sebagian (25%) dari kelebihan risiko kardiovaskular pada DM tipe 2.^[7] Dari beberapa hasil penelitian di atas, terdapat beberapa perbedaan mengenai risiko dislipidemia yang dijelaskan melalui profil lipid pada penderita diabetes melitus tipe 2. Dengan demikian, peneliti tertarik melakukan tinjauan pustaka lebih dalam mengenai

hubungan profil lipid dengan progresivitas diabetes melitus tipe 2.

2. METODE

Tinjauan pustaka ini didapatkan melalui penelusuran buku teks dan hasil publikasi ilmiah dengan rentang waktu antara tahun 2006-2019. Data base yang

digunakan sebagai media penelusuran publikasi ilmiah antara lain Google Scholar, *National Centre of Biotechnology Information* (NCBI), dan laman jurnal ilmiah kedokteran di Indonesia. Terdapat lima jurnal ilmiah yang berkaitan dengan tinjauan pustaka ini

Tabel 1. Karakteristik Studi

No	Penulis (Tahun)	Desain Penelitian / Responden	Hasil Penelitian
1.	Fatimah, R.N. (2015) ^[2]	Artikel review	Peningkatan Kejadian Diabetes Melitus tipe 2 di timbulkan oleh faktor faktor seperti riwayat diabetes melitus dalam keluarga, umur, Obesitas, tekanan darah tinggi, dyslipidemia, toleransi glukosa terganggu, kurang aktivitas, riwayat DM pada kehamilan.
2.	Afandi, Muhammad Rafli dan Ferdy Royland Marpaung (2019) ^[7]	Observasional, konsekutif, 100 penderita diabetes melitus tipe 2 yang melakukan pemeriksaan Apoprotein B, Apoprotein A-I yang dihitung rasionya, dan HOMA-IR secara bersamaan di Laboratorium Klinik Parahita Surabaya. Penelitian menggunakan metode uji korelasi Pearson dengan program SPSS 22.0 for Windows.	Resistensi terhadap insulin ditemukan menjadi kontributor utama dislipidemia aterogenik seperti peningkatan level LDL dan VLDL dan penurunan level kolesterol HDL. Namun, faktor risiko konvensional ini hanya menjelaskan sebagian (25%) dari kelebihan risiko kardiovaskular pada DMT2. Penelitian lebih lanjut menunjukkan Apoprotein sebagai faktor risiko lipid yang lebih informatif. Hasil analisis uji korelasi Pearson antara rasio Apoprotein B/Apoprotein A-I dengan nilai HOMA-IR terhadap 100 sampel didapat nilai korelasi kuat dan bermakna ($r=0,610$, $p<0,05$).
3.	Lubis, Novindy Fahlawani, Tapisari Tambunan, dan Dharma Lindarto (2018) ^[8]	Analitik observasional dengan pendekatan potong lintang. Dilakukan di Departemen Patologi Klinik RSUP H. Adam Malik Medan, terhadap 50 sampel pasien laki-laki yang terdiagnosa DMT2 selama 4 tahun atau lebih dan telah mengkonsumsi obat <i>lipid lowering agent</i> selama 1 tahun atau lebih, tidak menggunakan obat-	Pada uji t berpasangan, tidak terdapat perbedaan bermakna rasio HDL/LDL pada kedua kelompok ($p=0.235$). Pada uji korelasi didapatkan hubungan yang signifikan antara lamanya menderita DM dengan rasio HDL/LDL pada kelompok DMT2 tidak terkontrol ($p=0.0001$), tetapi tidak terdapat hubungan yang signifikan pada kelompok DMT2 terkontrol ($p = 0.753$).

		obat yang meningkatkan kadar gula darah atau kadar lipid darah.	
4.	Driyah, Srilaning, Banundari Rachmawati, dan Herniah Asti (2016) ^[18]	Desain observasional analitik dengan pendekatan belah lintang (<i>cross sectional</i>). Responden 30 orang DM dengan riwayat komplikasi PJK diperiksa kadar HbA1c melalui metode <i>ion-Exchange HPLC</i> , kadar kolesterol LDL dengan metode kolometrik enzimatik dan albuminuria secara fotometrik. Perbedaan antarvariabel dianalisis dengan uji korelasi Spearman.	Terdapat hubungan positif sedang antara HbA1c dengan kolesterol LDL ($r=0.385$; $p=0,018$). Terdapat hubungan positif kuat antara kadar HbA1c dan albuminuria ($r=0.52$, $p=0,004$). Semakin tinggi kadar HbA1c semakin tinggi kadar kolesterol LDL dan albuminuria.
5.	Driyah, Srilaning, Lisyani BS, dan Kusmiyati DK (2019) ^[11]	Desain observasional analitik dengan pendekatan belah lintang (<i>cross sectional</i>). Responden 30 orang DM dengan riwayat komplikasi PJK diperiksa kadar HbA1c melalui metode <i>ion-Exchange HPLC</i> , kadar kolesterol LDL dengan metode kolometrik enzimatik dan albuminuria secara fotometrik. Perbedaan antarvariabel dianalisis dengan uji korelasi Spearman.	Hubungan negatif kuat antara kadar HbA1c dan HDL, baik laki laki maupun perempuan dengan $r=-0,647$; $r=-0,675$ dengan tingkat kemaknaan $p=0,017$; $p=0,008$. Sedangkan HbA1c dengan LDL terdapat hubungan negatif lemah, tetapi tidak bermakna ($r=-0,352$; $p= 0,057$). Karena itu, pemeriksaan profil lipid dapat dipertimbangkan untuk memantau risiko penyakit kardiovaskular khususnya bagi mereka dengan gangguan metabolisme gula darah.

3. PEMBAHASAN

3.1 Profil Lipid

Di dalam darah manusia ditemukan tiga jenis lipid, yaitu kolesterol, trigliserid, dan fosfolipid. Oleh karena sifat lipid yang susah larut dalam air, maka dibutuhkan suatu zat pelarut, yaitu suatu protein yang dikenal dengan nama apolipoprotein atau apoprotein. Senyawa gabungan antara lipid dan protein disebut lipoprotein. Terdapat 6 jenis lipoprotein pada manusia, yaitu HDL, IDL, *very low density lipoprotein* (VLDL), kilomikron, dan lipoprotein a kecil (Lp(a)).^[1]

Sebuah profil lipid merupakan suatu ukuran risiko seseorang menderita penyakit kardiovaskuler. Pada pemeriksaan profil lipid diperiksa kadar

kolesterol total, kadar trigliserida, dan kadar kolesterol HDL. Sedangkan, kadar kolesterol LDL didapatkan dari perhitungan hasil ketiga profil lipid di atas. Kelainan pada kadar keempat jenis lipid tersebut bisa menyebabkan keadaan dislipidemia. Kelainan fraksi lipid yang utama pada kondisi dislipidemia, antara lain peningkatan kadar kolesterol total (≥ 240 mg/dl), peningkatan kadar trigliserida (≥ 200 mg/dl), peningkatan kadar kolesterol LDL (≥ 160 mg/dl), dan penurunan kadar kolesterol HDL (< 40 mg/dl).^[9] Kondisi dislipidemia sering dijumpai pada penderita diabetes melitus. Hal tersebut dibuktikan bahwa terdapat hubungan antara rendahnya

kadar kolesterol HDL dengan kenaikan plasma insulin.^[2]

3.2 Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu penyakit kelainan metabolik yang ditandai dengan meningkatnya glukosa darah (hiperglikemi) disebabkan karena kelainan sekresi insulin, kelainan kerja insulin, atau gabungan keduanya. Menurut penyebabnya, DM diklasifikasikan menjadi 4, yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM tipe lain, dan DM gestasional. Pada DM tipe 1 terjadi destruksi sel beta pankreas, sehingga menyebabkan defisiensi insulin absolut. DM tipe 1 disebabkan karena autoimun atau idiopatik. Sedangkan penyebab DM tipe 2 bervariasi, tetapi didominasi oleh resistensi insulin, sehingga menyebabkan defisiensi insulin relatif.^[5]

Patofisiologi kerusakan sentral DM tipe 2 disebabkan karena resistensi insulin pada hati dan otot. Diperkirakan jauh sebelumnya, telah terjadi kerusakan beta pankreas dini dan berat. Selain, resistensi insulin pada hati, otot, dan sel beta pankreas, terdapat lima organ lain yang berpengaruh dalam patofisiologi DM tipe 2, antara lain jaringan lemak (meningkatkan lipolisis), saluran pencernaan (defisiensi inkretin), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), sel alfa pankreas (hiperglukagonemia), dan otak (resistensi insulin).^[5]

Penegakkan diagnosis DM didasarkan pada kadar glukosa darah. Pemantauan hasil pengobatan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler dan glukometer. Terdapat empat kriteria diagnosis DM, antara lain: (1) pemeriksaan glukosa plasma puasa (tanpa asupan kalori minimal 8 jam) ≥ 126 mg/dl; (2) pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dl 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram; (3) pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl dengan keluhan klasik; atau (4) pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standardization Program (NGSP)*. Dengan catatan, HbA1c tidak bisa digunakan sebagai alat diagnosis dan evaluasi pada kondisi anemia, hemoglobinopati, riwayat

transfusi darah 2-3 bulan terakhir, kondisi-kondisi yang mempengaruhi umur eritrosit, dan gangguan fungsi ginjal.^[5]

Kondisi hiperglikemi pada penderita DM memiliki peran sentral dalam terjadinya komplikasi. Keadaan hiperglikemia menyebabkan terjadinya peningkatan jalur poliol, peningkatan pembentukan Protein Glikasi non enzimatis, serta peningkatan proses glikosilasi itu sendiri. Proses-proses tersebut mengakibatkan peningkatan stres oksidatif, sehingga dapat memunculkan komplikasi berupa vaskulopati, retinopati, neuropati ataupun nefropati diabetika.^[1]

3.3 Hubungan Profil Lipid dengan Progresivitas Diabetes Melitus Tipe 2

Mortalitas dan morbiditas pada pasien diabetes melitus tipe 2 paling banyak disebabkan karena penyakit kardiovaskuler, seperti penyakit jantung koroner. Salah satu faktor risiko terjadinya penyakit jantung koroner pada pasien diabetes melitus tipe 2 adalah profil lipid.^[10] Pasien diabetes melitus yang tidak dapat mengontrol kadar gula darahnya juga dapat berisiko menderita penyakit kardiovaskuler.^[11]

Kelainan metabolisme karena resistensi insulin pada penderita DM2 akan mempengaruhi metabolisme tubuh, di antaranya terjadi perubahan proses produksi dan pembuangan lipoprotein plasma. Terjadi penurunan efek insulin di jaringan lemak, sehingga proses lipogenesis berkurang dan lipolisis meningkat. Hal ini akan memicu terjadinya *glucotoxicity* disertai *lipotoxicity* yang menyebabkan terjadinya peningkatan kadar kolesterol LDL. Dalam keadaan kadar glukosa darah yang tinggi (hiperglikemi), oksidasi LDL berlangsung lebih cepat yang diakibatkan oleh peningkatan kadar glukosa darah kronis.^[1]

Pada pasien DM2 yang tidak terkontrol, terjadinya glikasi LDL lebih cepat. Struktur LDL pada DM2 menjadi termodifikasi, teroksidasi, glikasi, menjadi kecil dan padat sehingga makin bersifat aterogenik. LDL merupakan lipoprotein yang berperan dalam pengangkutan fraksi lemak, terutama

kolesterol dari hati menuju ke sel perifer. Peningkatan kadar kolesterol LDL plasma, terutama dalam bentuk oksidasi LDL (Ox-LDL), merupakan faktor penyebab utama terbentuknya plak aterosklerosis. Peningkatan kadar kolesterol LDL dalam darah inilah yang menjadi penyebab gangguan kesehatan terutama gangguan kardiovaskuler dan aterosklerotik.^[12]

Hal yang menentukan progresivitas DM adalah kontrol glikemik. Pemantauan kontrol glikemik dilakukan dengan pemeriksaan HbA1c. Pemeriksaan tersebut bertujuan untuk memantau kadar glukosa darah selama 120 hari terakhir.^[14] American Diabetes Assosiation (ADA) (2013) menyebutkan bahwa kontrol glikemik dikatakan baik (terkontrol) apabila <6,5 %, kontrol glikemik sedang 6,5% - 8%, dan kontrol glikemik buruk (tidak terkontrol) >8%. Setiap kenaikan 1% kadar HbA1c maka angka kematian meningkat 25%, komplikasi makrovaskuler meningkat 35%, dan risiko infark miokard meningkat 18%.^[15]

Menurut penelitian Suastika (2008), kekuatan korelasi antara kendali glikemik dengan kadar trigliserida darah yang ditemukan tergolong rendah. Hal tersebut disebabkan karena masih banyak faktor yang mempengaruhi kadar trigliserida darah selain kendali glikemik. Menurut patogenesis DM tipe 2, durasi menderita DM tipe 2 juga memiliki kemungkinan menjadi faktor dominan yang meningkatkan kadar trigliserida darah. Berdasarkan hasil uji korelatif antara kadar trigliserida dengan kadar kolesterol HDL, ditemukan korelasi negatif bermakna yang menunjukkan semakin tinggi kadar trigliserida, semakin rendah kadar kolesterol HDL. Namun, kekuatan korelasinya termasuk rendah ($R = -0.103$) karena bisa dipengaruhi faktor lain, seperti durasi durasi menderita DM, usia pasien, gaya hidup, dan lain-lain. Selain itu, ditemukan korelasi positif yang bermakna dengan kekuatan sedang antara kadar trigliserida dan kadar kolesterol total ($R = 0.226$). Dengan demikian, kendali glikemik secara tidak langsung juga memberikan pengaruh terhadap penurunan kadar

kolesterol HDL dan peningkatan kadar trigliserida.^[16]

Hasil penelitian tersebut didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Priyadi (2015), yang menyatakan bahwa terdapat hubungan antara kendali glikemik dengan profil lipid pada pasien DM tipe 2. Hal itu terbukti dengan adanya korelasi yang bermakna antara kendali glikemik dengan kadar trigliserida dan adanya korelasi bermakna antara kadar trigliserida darah dengan kadar kolesterol HDL darah dan korelasi bermakna antara kadar trigliserida darah dengan kadar kolesterol total.^[17]

Uji korelasi *Spearman* dilakukan oleh Driyah (2016) dari data subjek penelitian antara kadar HbA1C dan kolesterol LDL. Didapatkan hasil hubungan positif sedang $r = 0.385$ dengan tingkat kemaknaan $p = 0,014$, artinya semakin tinggi kadar HbA1c akan semakin tinggi kadar kolesterol LDL.^[18] Penelitian tersebut didukung oleh penelitian Meenu et al. (2010) dan penelitian Vinodmahato et al. (2011) yang menyatakan bahwa terdapat hubungan positif sedang antara HbA1c dengan kadar trigliserida, kolesterol LDL, dan kolesterol *very low density lipoprotein* (VLDL). Pengaruh insulin terhadap produksi apolipoprotein di hati yang meregulasi aktivitas enzim lipoprotein lipase dan *protein transfer ester cholesteryl* (CETP) dapat menyebabkan dislipidemia pada DM. Selain itu, defisiensi insulin juga dapat menurunkan aktivitas *hepatic lipase* (HL) dan produksi aktivitas lipoprotein lipase (LPL).^[19,20]

5. KESIMPULAN

Berdasarkan pembahasan, progresivitas DMT2 ditentukan oleh kontrol glikemik. Kontrol glikemik dapat ditentukan melalui pemeriksaan HbA1c yang berhubungan dengan kadar trigliserida. Dengan demikian, dapat disimpulkan jika profil lipid berhubungan dengan progresivitas DMT2, tetapi dengan korelasi rendah.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sudoyo, Aru W, et al. "Diabetes Melitus di Indonesia". *Buku Ajar Ilmu*

- Penyakit Dalam*. Jakarta: Interna Publishing, 2015.
2. Fatimah, R.N. "Diabetes Melitus Tipe 2". *J MAJORITY*. 4:5 (2015):93-99.
 3. "The Top Causes Of Death." *World Health Organization*. 2017. 3 Maret 2020. <<http://www.who.int/>>.
 4. "Consensus Statements On Issues Related To The Care, Management And Prevention Of Diabetes." *International Diabetes Federation*. 2015. 3 Maret 2020. <<https://www.idf.org/>>.
 5. PERKENI. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus tipe 2 di Indonesia*. Jakarta: PB PERKENI, 2015.
 6. Price, A. Sylvia dan Lorraine Mc. Carty Wilson. *Patofisiologi : Konsep Klinis. Proses-proses Penyakit, Edisi 6, (terjemahan)*. Jakarta: EGC, 2006.
 7. Afandi, Muhammad Rafli dan Ferdy Royland Marpaung. "Correlation Between Apoprotein B/Apoprotein A-I Ratio With Homa Ir Value (Homeostatic Model Assesment Insulin Resistance) In Type 2 Diabetes Mellitus". *Journal of Vocational Health Studies*. 3:2 (2019):78-82.
 8. Lubis, Novindy Fahlawani, Tapisari Tambunan, dan Dharna Lindarto. "Rasio HDL/LDL Kolesterol pada Penderita DM Tipe 2 yang Mengonsumsi Obat Lipid Lowering Agent". *Majalah Kedokteran Nusantara*. 51:2 (2018):91-95.
 9. PERKENI. *Panduan Pengelolaan Dislipidemia di Indonesia*. Jakarta: PB PERKENI, 2015.
 10. Bonakdaran, S., Ebrahimzadeh S., dan Noghabi SH. "Cardiovascular Disease and Risk Factor in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Mashhad, Islamic Republic of Iran". *Eastern Mediterranean Health Journal*. 17:9 (2011):640-646.
 11. Driyah, Srilaning, Lisyani BS, dan Kusmiyati DK. "Korelasi Kontrol Glikemik dengan HDL dan Small-Dense LDL pada Penderita Diabetes Melitus dengan Komplikasi Jantung Koroner di RSUP Dr. Kariadi Semarang, Jawa Tengah". *Jurnal Biotek Medisiana Indonesia*. 8:1 (2019):67-75.
 12. Noviyanti, Finisia, Eva Decroli, dan Susila Sastri. "Perbedaan Kadar LDL-kolesterol pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan dan tanpa Hipertensi di RS Dr. M. Djamil Padang Tahun 2011". *Jurnal Kesehatan Andalas*. 4:2 (2015):545-550.
 13. Bilouse, R dan Donnelly R. *Buku Pegangan Diabetes. 4th ed*. Jakarta: Bumi Medika, 2014.
 14. Jonathan D. Schofield . Yifen Liu . Prasanna Rao-Balakrishna . Rayaz A. Malik . Handrean Soran. 2016. *Diabetes Dyslipidemia, Diabetes Ther* (2016) 7:203–219.
 15. "Position Statement: Standar of Medical Care in Diabetes-2013". *American Diabetes Associations*. 2013. 3 Maret 2020. <<https://www.diabetes.org/>>.
 16. Suastika, K. *Dislipidemia pada Diabetes dan Sindrom Metabolik: Patogenesis dan Terapi, Dalam: 11 Kumpulan Naskah Ilmiah Obesitas, Sindrom Metabolik, Diabetes, Dislipidemia, Penyakit Tiroid*. Bali: Udayana University Press, 2008.
 17. Priyadi, Rheza dan Ratna Saraswati. "Hubungan Antara Kendali Glikemik dengan Profil Lipid pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2. *E-Jurnal Medika Udayana*. (2015). 1 Maret 2020 <<https://ojs.unud.ac.id/index.php/eum/article/view/11957>>.
 18. Driyah, Srilaning, Banundari Rachmawati, dan Herniah Asti. "Hubungan Antara HbA1c Dengan LDL-K dan Albuminuria pada Penderita DM dengan Riwayat Komplikasi Jantung Koroner". *Jurnal Biotek Medisiana Indonesia*. 5:2 (2016):153-162.
 19. Meenu, J et al. "Correlation Between Hbac Values And Lipid Profile In Type 2 Diabetes Mellitus". *IJBAP*. 2:1 (2010):47-50.
 20. Vinodmahato, R et al. "Association Between Glycaemi Control And Serum Lipid Profil In Type 2 Diabetic Patients: Glycated Haemoglobin As Adual Biomarker". *Biomed Research*. 22:3 (2011):375-80

DIAGNOSIS DAN MANAJEMEN TATALAKSANA NEURITIS OPTIK DEMIELINASI

Okta Della Susmitha¹, Muhammad Yusran²

¹Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran,
Universitas Lampung

²Departemen Ilmu Penyakit Mata, Rumah Sakit Dr.
H. Abdoel Moeloek – Fakultas Kedokteran,
Universitas Lampung

ABSTRAK

Pendahuluan: Neuritis Optik (ON) didefinisikan sebagai inflamasi pada saraf optik, yang sebagian besar etiologinya idiopatik. Namun dapat dikaitkan dengan penyebab lain seperti lesi demielinasi, gangguan autoimun, infeksi atau inflamasi. Dari semua ini, *multiple sclerosis* (MS) adalah penyebab paling umum dari demielinasi ON.

Tujuan: Untuk mengetahui diagnosis dan tatalaksana neuritis optik demielinasi.

Metode: Artikel ini dibuat dengan metode literature review, melibatkan 29 pustaka buku, jurnal nasional atau internasional.

Hasil: ON terjadi karena proses inflamasi yang mengarah pada aktivasi sel-T yang dapat melewati sawar darah otak dan menyebabkan reaksi hipersensitivitas terhadap struktur saraf. Mekanisme pastinya belum diketahui. Diagnosis klinis ON terdiri dari tiga gejala klasik yaitu kehilangan penglihatan, nyeri periokular dan dischromatopsia. Hal ini membutuhkan pemeriksaan oftalmik, neurologis dan sistemik yang cermat untuk membedakan antara ON spesifik dan tidak. Diagnosis banding diperlukan untuk membuat rencana tatalaksana yang tepat.

Pembahasan: Menurut *Optic Neuritis Treatment Trial* (ONTT), pengobatan pertama yang dilakukan adalah metilprednisolon intravena dengan pemulihan yang lebih cepat dan lebih sedikit kemungkinan kasus relaps dan konversi ke MS. *Controlled High-Risk Subjects Avonex® Multiple Sclerosis Prevention Study* (CHAMPS) dan *Early Treatment of MS study* (ETOMS) melaporkan bahwa pengobatan dengan *interferon β-1a*, akan mengurangi risiko karakteristik MS dari MRI. Sensitivitas kontras, penglihatan warna dan lapang pandang adalah parameter yang sebagian besar tetap terganggu bahkan setelah pemulihan ketajaman visual yang baik.

Simpulan: Tatalaksana pada neuritis optik demielinasi dominan diberikan metilprednisolon intravena dan *interferon β-1a*.

Kata kunci: demielinasi, multipel skeloris, neuritis optik, tatalaksana

ABSTRACT

Introductions: *Optic Neuritis* (ON) is defined as inflammation of the optic nerve, which is mostly idiopathic. But it can be linked to other causes such as demyelinating lesions, autoimmune disorders, infections and inflammation. Of all these, multiple sclerosis (MS) is the most common cause of demyelinating ON.

Objectives: To determine the diagnosis and management of demyelinating optic neuritis.

Methods: This article was produced using the literature review method, involving 29 references, both books and national or international journals.

Results: ON occurs due to an inflammatory process that leads to T-cell activation that can cross the blood brain barrier and cause hypersensitivity reactions to nerve structures. The

exact mechanism is unknown. The clinical diagnosis of ON consists of three classic symptoms namely vision loss, periocular pain and dyschromatopsia. This requires careful ophthalmic, neurological and systemic examination to distinguish between specific and non-specific ON. A differential diagnosis is needed to make an appropriate management plan.

Discussions: According to the Optic Neuritis Treatment Trial (ONTT), the first treatment is intravenous methylprednisolone with faster recovery and fewer possible cases of relapse and conversion to MS. Controlled High-Risk Subjects Avonex® Multiple Sclerosis Prevention Study (CHAMPS) and Early Treatment of MS Study (ETOMS) have reported that treatment with interferon β -1a, with the result of reducing the risk of MS characteristic characteristics from MRI. Contrast sensitivity, color vision and visual fields are parameters that remain largely disturbed even after recovery of good visual acuity.

Conclusions: Management of dominant demyelinating optic neuritis is given steroids and β -1a interferon.

Keywords: demyelination, multiple sclerosis, optic neuritis, management

1. PENDAHULUAN

Neuritis optik (ON) lebih sering terkena pada orang dewasa muda. Insiden ON telah diperkirakan hingga 1 hingga 6 kasus baru per tahun per 100.000 populasi.^[1] ON adalah sindrom klinis yang sering muncul pada pasien dengan gangguan demielinasi, yang paling umum adalah *multiple sclerosis* (MS). *Optic Neuritis Treatment Trial* (ONTT) memberikan informasi tentang respons steroid terhadap demielinasi tipikal ON, termasuk implikasi dalam terjadinya MS.^[2,3]

Meskipun ON paling sering dikaitkan dengan MS, selama 15 tahun terakhir ini, terdapat 2 seromarker immunoglobulin G (IgG) yang telah ditemukan, *neuromyelitis optica* (NMO)-IgG dan *myelin oligodendrocyte glikoprotein* (MOG)-IgG, keduanya menjelaskan bahwa sejumlah pasien rentan terhadap gangguan demielinasi inflamasi yang berbeda. Tujuan dari tinjauan pustaka ini yaitu menekankan bagi klinisi bagaimana cara mendiagnosis dan tatalaksana ON. Tinjauan ini tidak akan membahas ON pada anak, yang memiliki gejala khas sendiri.^[4-6]

2. PEMBAHASAN

Secara anatomi, saraf optik manusia terdiri dari 1,2 juta akson paralel yang memanjang dari sel-sel ganglion di retina bagian dalam dan sinapsis, terutama pada inti *geniculate lateral*. Bagian intraorbital dari saraf optik dikelilingi oleh dura, arachnoid, dan pia

mater. Dura (selubung terluar) kontinu sampai dengan sklera anterior dan menyatu dengan periosteum dan annulus *Zinn* di puncak orbital. Arteri optalmika menyuplai darah ke saraf optik intraorbital termasuk, diskus optikus, melalui cabang-cabang arteri ciliary posterior. Suplai darah ke bagian intrakanalikular dan intrakranial dari saraf optik berasal dari cabang karotid internal, serebral anterior, atau arteri komunikans anterior. Kerusakan sawar darah saraf optik terjadi pada inisiasi autoimun ON.^[7]

Oligodendrosit membungkus akson saraf optik secara konsentris dengan myelin, mirip dengan saluran ganglia basalis di otak dan sumsum tulang belakang. Demielinasi inflamasi adalah ciri patologis MS, meskipun mekanisme yang tepat tetap sulit dipahami walaupun telah dilakukan penelitian selama beberapa decade terakhir. Myelin terdiri dari beberapa komponen, termasuk MOG dan target MOG-IgG. Astrosit ditemukan melimpah di seluruh saraf optik, dengan astrosit retrolaminar berfungsi sebagai perancah yang melindungi akson *myelinated*. Astrosit mengekspresikan aquaporin-4 (AQP4) dan target NMO-IgG.^[3,8]

Neuritis optik merupakan istilah yang digunakan jika terdapat infeksi, demielinasi, atau peradangan pada saraf optik. Meskipun neuritis optik dapat terjadi secara tiba-tiba dengan dan tanpa progres khusus (mis., Neuritis optik kronis), sebagian besar kasus akan tiba-tiba muncul. Bergantung pada penyebabnya, neuritis optik akut dapat

unilateral atau bilateral, anterior (mis., Papilitis) atau retrobulbar, dan terasa nyeri atau tidak nyeri. Pengobatan neuritis optik akut tergantung pada etiologinya.^[9]

Neuritis optik demielinasi akut dapat terjadi jika pada pasien tersebut terdapat *multiple sclerosis* (MS) atau *neuromyelitis optica spectrum disease* (NMOSD) dengan antibodi serum terhadap *aquaporin-4* (AQP4), atau dapat dikaitkan dengan antibodi untuk melawan *myelin oligodendrocyte glycoprotein* (MOG). Dalam beberapa kasus, NO terjadi sendirian tanpa penyerta lain, dan pasien tersebut sehat dan tidak pernah terjadi defisit neurologis atau sistemik setelahnya. Neuritis optik dengan demikian dianggap "idiopatik" dan diasumsikan bahwa patogenesisnya adalah demielinasi.^[10,11]

Neuritis optik tipikal yang tidak berhubungan dengan antibodi anti-AQP4 atau anti-MOG biasanya terjadi pada satu mata saja tetapi kadang-kadang pada kedua mata secara bersamaan, dan berhubungan dengan nyeri retro-okular yang biasanya meningkat dengan pergerakan mata.^[7] Hal ini paling sering terjadi pada wanita berusia antara 15 sampai 45 tahun. Tingkat kehilangan penglihatan pada pasien ini sangat bervariasi.^[12] Beberapa pasien sadar dengan penurunan penglihatan minimal di sentral dan atau benar-benar mempertahankan ketajaman visus 20/20. Pada beberapa pasien, kehilangan penglihatan akibat neuritis optik dikaitkan dengan adanya kilatan cahaya yang disebut, fotopsia, yang dapat dimanipulasi oleh gerakan mata atau suara tertentu. Pasien dengan neuritis optik tidak hanya memiliki ketajaman visus yang menurun tetapi juga memiliki penurunan penglihatan terhadap warna yang sering kali lebih parah dibandingkan tingkat ketajaman visusnya.^[13] Defek lapang pandang sentral sering terjadi pada pasien dengan neuritis optik, tetapi skotoma sentral tipikal terjadi pada hanya beberapa pasien. Sebaliknya, berbagai pola kehilangan bidang visual dapat terjadi pada pasien dengan neuritis optik akut, termasuk *altitudinal*, *arcuate*, *cecocentral*, *difus*, dan bahkan cacat

lapang pandang hemianopik unilateral.^[14,15] Pasien dengan neuritis optik akut unilateral selalu memiliki defek pupil aferen relatif (RAPD) pada mata yang terkena dan pasien tersebut juga memiliki sensasi penurunan kecerahan pada objek yang terkena. Pemeriksaan lampu celah (*slit lamp*) biomikroskopi pada pasien dengan neuritis optik demielinasi hampir selalu normal. Mungkin ada beberapa sel dalam cairan vitreus yang menutupi diskus optikus, tetapi jarang ada reaksi seluler yang bermakna.^[16]

Neuritis optik demielinasi akut yang tidak berhubungan dengan antibodi anti-AQP4 atau anti-MOG dapat memburuk selama beberapa hari hingga 2 minggu, dan kemudian membaik kembali. Perbaikan awalnya cukup cepat dengan hampir semua pasien mulai membaik dalam bulan pertama. Kemudian menurun, tetapi perbaikan terus berlanjut hingga 1 tahun setelah timbulnya gejala visual. Ketajaman visus rata-rata 12 bulan setelah serangan neuritis optik tanpa komplikasi adalah 20/15, dan kurang dari 10% pasien memiliki ketajaman visus permanen kurang dari 20/40.^[17] Bahkan pasien yang kehilangan semua persepsi cahaya dapat kembali dengan visus 20/20 atau penglihatan yang lebih baik. Parameter lain untuk menilai fungsi visual, adalah sensitivitas kontras, persepsi warna, dan bidang visual. Meningkatnya parameter ini biasanya bersamaan dengan peningkatan ketajaman visus. Namun demikian, masih ada beberapa pasien yang memiliki kehilangan penglihatan visus yang parah dan persisten setelah terjadi episode neuritis optik.^[18] Pasien seperti ini mungkin ditemukan memiliki penipisan lapisan serat saraf retina ketika dilakukan *optical coherence tomography* (OCT), yang menunjukkan hilangnya akson secara permanen daripada terjadinya demielinasi sederhana.^[19]

Pengobatan dalam neuritis optik demielinasi akut yang tidak terkait dengan antibodi anti-AQP4 atau anti-MOG agak kontroversial. Penggunaan jangka pendek metilprednisolon intravena (250 mg setiap 6 jam selama 72 jam) diikuti dengan 2 minggu prednison oral (11 hari 1 mg/kg/hari

dengan 3 hari *tapering-off*) merupakan tatalaksana yang baik dalam kecepatan pemulihan penglihatan 2–3 minggu dibandingkan tanpa pengobatan.^[20,21]

Penggunaan kortikosteroid oral saja ketika diberikan kepada pasien dengan neuritis optik akut dengan dosis 1 mg/kg/hari tidak hanya meningkatkan hasil visual atau mempercepat pemulihan tetapi, dikaitkan dengan insiden serangan berulang neuritis optik yang secara signifikan lebih tinggi pada mata yang sama atau serangan baru pada mata kontralateral dibandingkan pada pasien yang tidak diobati atau menerima kortikosteroid intravena sebelum pemberian steroid oral.^[22] Dengan hasil ini, banyak pakar tidak percaya untuk mengobati pasien dengan neuritis optik demielinasi akut dengan kortikosteroid oral saja pada dosis ini.^[22,23]

Kombinasi neuritis optik akut dengan setidaknya satu kelainan pada ganglia basal pada pencitraan *magnetic resonance imaging* (MRI) otak menentukan pasien yang monosimptomatik tetapi berisiko tinggi untuk terjadinya MS. Ada beberapa penelitian kelas I, termasuk *Optic Neuritis Treatment Trial* (ONTT), *Controlled High-Risk AVONEX Multiple Sclerosis* (CHAMPS), dan *Early Treatment of Multiple Sclerosis* (ETOMS) yang membantu dalam memilih tatalaksana pada pasien seperti itu.^[13,24,25] Hasil penelitian ini sangat menyarankan bahwa tatalaksana tidak hanya diobati dengan steroid dosis tinggi dan diikuti oleh kortikosteroid sistemik dosis rendah seperti yang dijelaskan di atas, tetapi juga harus dipertimbangkan untuk pengobatan dengan terapi interferon beta-1a. Penggunaan kortikosteroid didukung oleh temuan ONTT, yang menunjukkan bahwa risiko terjadinya MS dapat ditunda selama jangka waktu 2 tahun oleh rejimen terapi yang dijelaskan di atas.^[22] ONTT juga menentukan bahwa prediktor paling penting dari terjadinya MS pada pasien dengan neuritis optik akut saja adalah MRI yang abnormal. Temuan awal kelainan ini menunjukkan bahwa risiko MS meningkat dengan jumlah lesi pada ganglia basal; Namun, data terbaru

menunjukkan bahwa ada atau tidak adanya lesi yang abnormal, tidak berpengaruh terhadap terjadinya peningkatan risiko terjadinya MS.^[23,26]

Uji coba CHAMPS dirancang untuk menentukan apakah pemberian interferon beta-1a dapat menunda timbulnya MS pada pasien dengan sindrom demielinasi saja secara klinis (sekitar 50% di antaranya memiliki neuritis optik) dan dua atau lebih abnormalitas pada otak menggunakan MRI.^[27] Dalam percobaan ini, semua pasien menerima IV dan kortikosteroid oral sesuai protokol ONTT; pasien kemudian menerima *interferon beta-1a* dalam bentuk AVONEX atau plasebo. Pasien yang menerima AVONEX mengalami pengurangan 44% dalam probabilitas kumulatif dalam terjadinya MS secara klinis selama periode 3 tahun. Temuan pada MRI otak juga mengkonfirmasi efek kuat AVONEX dengan pasien yang diobati menunjukkan pengurangan volume lesi aktif pada ganglia basal dibandingkan dengan pasien yang mendapatkan plasebo.^[23]

Pasien dalam penelitian ETOMS yang diobati dengan *interferon beta-1a* rekombinan (Rebif) menunjukkan penurunan 24% dalam terjadinya MS secara klinis selama jangka waktu 2 tahun dibandingkan dengan pasien yang menerima plasebo.^[28] Pasien yang dirawat menunjukkan perubahan pada MRI mereka seperti yang terlihat pada percobaan CHAMPS.^[3,29]

3. SIMPULAN

Patofisiologi terjadinya ON melibatkan peradangan saraf optik akut dan pada sebagian besar pasien, demielinasi dengan hilangnya banyak akson. Membedakan ON karena NMOSD, MOG-EM, dan penyakit autoimun lainnya seperti MS penting ketika mempertimbangkan terapi pemeliharaan jangka panjang yang tepat. Pemahaman tentang faktor-faktor epidemiologis, klinis, dan radiografi dapat membantu kita dalam menentukan diagnosis, tatalaksana dan prognosis pada pasien neuritis optik. Melihat ke masa yang akan datang, tampaknya akan ada autoantibodi tambahan yang

ditemukan dalam menjelaskan mengapa ON dapat terjadi secara "idiopatik".

DAFTAR PUSTAKA

1. Soelberg K, Jarius S, Skejoe HPB, Engberg H, Mehlsen JJ, Nilsson AC, et al. *A population-based prospective study of optic neuritis*. *Mult Scler J*. 2017 Oct 5;23(14):1893–901.
2. Bennett JL, Nickerson M, Costello F, Sergott RC, Calkwood JC, Galetta SL, et al. *Re-evaluating the treatment of acute optic neuritis*. *J Neurol Neurosurg*. 2015 Jul 1;86(7):799–808.
3. Levin MH. *Demyelinating Optic Neuritis and its Subtypes*. *Int Ophthalmol Clin*. 2019;59(3):23–37.
4. Chang MY, Pineles SL. *Pediatric Optic Neuritis*. *Semin Pediatr Neurol*. 2017 May;24(2):122–8.
5. Christakis PG, Reginald YA. *Pediatric Optic Neuritis and Other Demyelinating Optic Neuropathies*. *Int Ophthalmol Clin*. 2018;58(4):113–23.
6. Borchert M, Liu GT, Pineles S, Waldman AT, Angeles L, Angeles L, et al. *Pediatric Optic Neuritis : What Is New*. *J Neuroophthalmol*. 2017;37(Suppl 1):S14-22.
7. Salazar JJ. *Anatomy of the Human Optic Nerve: Structure and Function*. Ramírez AI, editor. Rijeka: IntechOpen; 2019. 1–12 p.
8. Simons M, Misgeld T, Kerschensteiner M. *A unified cell biological perspective on axon – myelin injury*. *J Cell Biol*. 2014;206(3):335–45.
9. Baig IF. *Ophthalmologic Manifestations of Autoimmune Diseases*. New York: American Academy of Ophthalmology; 2020. 1 p.
10. Borisow N, Mori M, Kuwabara S, Scheel M. *Diagnosis and Treatment of NMO Spectrum Disorder and*. *Front Neurol*. 2018;9(888):1–15.
11. Chen JJ, Tobin WO, Majed M, Jitprapaikulsan J, Fryer JP, Leavitt JA, et al. *Prevalence of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein and Aquaporin-4-IgG in Patients in the Optic Neuritis Treatment Trial*. *JAMA Ophthalmol*. 2018 Apr;136(4):419–22.
12. Zhou H, Wang W, Xu Q, Tan S, Zhao S, Yang M, et al. *Clinical Features and Visual Outcomes of Optic Neuritis in Chinese Children*. *J Ophthalmol*. 2016;2016(1–7).
13. Horton L, Bennett JL. *Acute Management of Optic Neuritis : An Evolving Paradigm*. *J Neuroophthalmol*. 2019;38(3):358–67.
14. Chan J. *Ischemic Optic Neuropathies*. In: *Optic Nerve Disorders: Diagnosis and Management*. New York: Springer Link; 2014. p. 47–54.
15. Stefanou MI, Bischof F. *Central and peripheral nervous system immune-mediated demyelinating disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. *J Neuroimmunol*. 2017 Jun;307:74–81.
16. Wilhelm H, Schabet M. *The Diagnosis and Treatment of Optic Neuritis*. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(37):616–26.
17. Jarius S, Kleiter I, Ruprecht K, Asgari N, Pitarokouli K, Borisow N, et al. *MOG-IgG in NMO and related disorders : a multicenter study of 50 patients . Part 3: Brainstem involvement - frequency , presentation and outcome*. *J Neuroinflammation*. 2016;13(281):1–23.
18. Owidzka M, Wilczynski M. *Evaluation of contrast sensitivity measurements after retrobulbar optic neuritis in Multiple Sclerosis*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252(1):673–7.
19. Galetta SL, Villoslada P, Levin N, Shindler K, Ishikawa H, Parr E, et al. *Acute optic neuritis*. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2(4):e135.
20. Merabtene L, Vignal Clermont C, Deschamps R. *Optic neuropathy in positive anti-MOG antibody syndrome*. *J Fr Ophtalmol*. 2019 Dec;42(10):1100–10.
21. Chalmoukou K, Alexopoulos H, Akrivou S, Stathopoulos P, Reindl M, Dalakas MC. *Anti-MOG*



- antibodies are frequently associated with steroid-sensitive recurrent optic neuritis.* *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation.* 2015 Jul 2;2(4):e131.
22. Morrow SA, Fraser JA, Day C, Bowman D, Rosehart H, Kremenchutzky M, et al. *Effect of Treating Acute Optic Neuritis With Bioequivalent Oral vs Intravenous Corticosteroids: A Randomized Clinical Trial.* *JAMA Neurol.* 2018 Jun;75(6):690–6.
 23. Miller NR. *Optic Neuritis.* In: *Neuro-Ophthalmology.* Switzerland: Springer Nature Switzerland; 2019. p. 1–10.
 24. Toosy AT, Mason DF, Miller DH. *Optic neuritis.* *Lancet Neurol* [Internet]. 2014;13(1):83–99. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70259-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70259-X)
 25. Kale N. *Optic neuritis as an early sign of multiple sclerosis.* *Eye Brain.* 2016;8:195–202.
 26. Mackay DD. *Should patients with optic neuritis be treated with steroids?* *Curr Opin Ophthalmol.* 2015 Nov;26(6):439–44.
 27. Assadeck H, Toudou Daouda M, Adehossi Omar É, Mamadou Z, Hassane Djibo F, Douma Maiga D. *Inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system in Niger.* *Rev Neurol (Paris).* 2019 Apr;175(4):261–8.
 28. Filippini G, C DG, Clerico M, Beiki O, Mattoscio M, Piazza F, et al. *Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis (Review).* *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(4):CD012200.
 29. Farber RS, Sand IK. *Optimizing the initial choice and timing of therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis.* *Ther Adv Neurol Disord.* 2015;8(5):212–32.



MANFAAT MATRIKEKTOMI KIMIA DALAM MENCEGAH REKURENSI ONYCHOCRYPTOSIS

Gusti Ngurah P Pradnya Wisnu¹

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

ABSTRAK

Pendahuluan: *Onychocryptosis* merupakan penyakit kuku yang ditandai oleh rasa nyeri, kemerahan hingga bengkak ataupun timbulnya nanah yang disebabkan oleh kuku yang tumbuh memotong paronikium. Penyakit ini merupakan penyakit yang sering dijumpai dalam praktik dokter sehari-hari dan seorang dokter umum harus dapat melakukan tindakan avulsi kuku sebagai salah satu pilihan tatalaksana operatifnya. Avulsi kuku merupakan tatalaksana yang efektif, namun tidak mencegah rekurensi di kemudian hari. Untuk tujuan itu, setelah dilakukan prosedur avulsi kuku, dapat dilakukan tindakan matrikektomi. Meskipun efektif, prosedur tindakan ini belum banyak dibahas.

Pembahasan: Matrikektomi bertujuan untuk menghancurkan matriks kuku sehingga kuku tidak tumbuh memotong paronikium. Beberapa penelitian menunjukkan keunggulan avulsi kuku yang dilanjutkan dengan matrikektomi kimia dalam mencegah rekurensi *onychocryptosis* dibanding dengan prosedur avulsi kuku saja. Tindakan matrikektomi paling sering dilakukan dengan menggunakan agen kimia berupa fenol, *trichloroacetic acid* (TCA), atau natrium hidroksida. Ketiga agen ini akan menyebabkan nekrosis pada matriks kuku sehingga tidak terjadi pertumbuhan kuku pada daerah yang diaplikasikan. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa penggunaan ketiga agen kimia ini memiliki angka kesuksesan yang tinggi dalam mencegah rekurensi *onychocryptosis*.

Kesimpulan: Matrikektomi kimia merupakan tindakan yang dapat dilakukan setelah tindakan avulsi kuku untuk mencegah rekurensi *onychocryptosis*. Agen kimia yang dapat digunakan adalah fenol, TCA atau natrium hidroksida. Ketiganya memiliki efektifitas yang setara.

Kata kunci: Avulsi kuku, Matrikektomi, *Onychocryptosis*

ABSTRACT

Introduction: *Onychocryptosis* is a nail disease characterized by pain, redness, swelling or pus formation due to growing nail digging into the paronychia. *Onychocryptosis* is often encountered in daily practice and a general practitioner must be able to perform nail avulsion as one of the treatment option. Nail avulsion is an effective treatment for *onychocryptosis* but this procedure does not prevent recurrence. For this purpose, a matrixectomy can be performed following a nail avulsion procedure. This procedure, although effective, is not widely discussed.

Discussion: Matrixectomy works by destroying the nail matrix so that the nail does not grow cutting the paronychia. Several studies showed the superiority of nail avulsion followed by chemical matrixectomy in preventing recurrence of *onychocryptosis* compared to nail avulsion procedures alone. Matrixectomy can be carried out using chemical agents such as phenol, TCA or sodium hydroxide. These three agents will cause necrosis of nail matrix in the area where they are applied. Several studies showed that the use of these

chemical agents in matrixectomy has a high success rate in preventing recurrence of onychocryptosis.

Conclusion: Matrixectomy can be done following nail avulsion to prevent recurrence of onychocryptosis. It can be carried out using phenol, TCA or sodium hydroxide. These three agents have comparable effectiveness.

Keywords: Matrixectomy, Nail avulsion, Onychocryptosis

1. PENDAHULUAN

Onychocryptosis, dikenal juga sebagai *unguis incarnatus* atau *ingrown nail*, merupakan penyakit kuku yang sering ditemui. *American Academy of Family Physicians* melaporkan bahwa 20% pasien yang datang ke dokter keluarga dengan masalah pada kakinya mengalami *onychocryptosis*. Penyakit ini dikarakteristikan oleh rasa nyeri yang timbul akibat kuku yang tumbuh memotong salah satu atau kedua sisi paronikium. Apabila tidak diobati, dapat terjadi infeksi, timbul nanah dan menyebabkan kesulitan berjalan yang dapat mengganggu kualitas hidup pasien.^[1,5] Salah satu pilihan tatalaksana pada *unguis incarnatus*, terutama untuk *onychocryptosis* yang berat, adalah dengan tindakan avulsi kuku parsial. Tindakan avulsi kuku sendiri tidak sepenuhnya mencegah berulangnya *onychocryptosis* karena kuku pada bagian lateral dapat tumbuh lagi dan dapat memotong kembali paronikium. Untuk mencegah terjadinya *onychocryptosis* berulang, maka dapat dilakukan tindakan matriektomi baik secara bedah maupun kimia.^[2] Menurut Standar Kompetensi Dokter Indonesia tahun 2012, tindakan avulsi kuku merupakan tindakan dengan tingkat keterampilan 4A. Hal ini berarti seorang dokter umum harus mampu melakukannya secara mandiri.^[3] Tindakan ini tidak sulit untuk dikerjakan namun memerlukan tindakan bedah yang teliti.^[4] Oleh karenanya, tinjauan pustaka ini akan memaparkan prosedur avulsi kuku, prosedur matriektomi kimia, serta manfaat dari tindakan matriektomi kimia dalam tatalaksana *onychocryptosis*.

2. PEMBAHASAN

Onychocryptosis merupakan bentuk penyakit kuku yang sering ditemui. Studi epidemiologi di Korea

Selatan melaporkan bahwa insidensinya memuncak pada kelompok remaja dan kelompok usia 50-an.^[6] Beberapa faktor yang dapat mendukung terjadinya *onychocryptosis* adalah penggunaan sepatu yang ukurannya tidak pas, kebiasaan memotong kuku yang salah, keringat yang berlebihan, infeksi kuku, kelainan bagian kuku serta faktor lain seperti kelainan kongenital.^[6]

Gejala paling umum adalah rasa nyeri pada kuku yang terkena, lalu timbul kemerahan, diikuti oleh pembengkakan dan pembentukan nanah. Menurut Monzena, terdapat 4 tahap perjalanan penyakit *unguis incarnatus*. Tahap pertama adalah tahap inflamasi di mana penekanan oleh kuku menyebabkan eritema, edema ringan, dan nyeri. Tahap kedua ditandai dengan adanya abses. Tahap ketiga dikarakteristikan oleh timbulnya jaringan granulasi. Tahap keempat dikarakteristikan oleh timbulnya hipertrofi yang telah menutupi piring kuku lateral, distal hingga medial yang menyebabkan deformitas pada kuku.^[1]



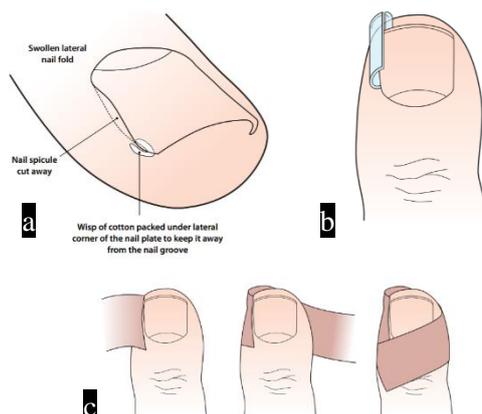
Gambar 1. Empat tahap perkembangan *ingrown toenail* menurut Monzena. (a) tahap pertama; (b) tahap kedua; (c) tahap ketiga; (d) tahap keempat.^[1]

Berbagai gejala ini dapat menyebabkan pasien kesulitan berjalan dan dapat mengganggu kualitas hidupnya.^[5,6]

Apabila tidak diobati, penyakit ini dapat berkembang menjadi paronikia yang dapat menyebabkan penyakit yang lebih serius seperti selulitis maupun osteomielitis. Selain itu, pada penderita diabetes, keadaan infeksi sekunder dapat berakhir dengan amputasi atau terjadinya infeksi yang mengancam nyawa.^[1]

Tatalaksana *onychocryptosis* dilakukan berdasarkan tingkat keparahan penyakit. Secara umum, seluruh pasien yang mengalami *onychocryptosis* harus didukasi mengenai cara memotong kuku yang tepat. Lempeng kuku lateral harus dibiarkan tumbuh hingga keluar lipatan kuku lateral sebelum memotong secara horizontal. Pasien juga harus didukasi mengenai pentingnya menggunakan sepatu dengan ukuran yang sesuai.^[7]

Pada *onychocryptosis* ringan (tahap pertama menurut Monzena), dapat dilakukan perawatan konservatif seperti menempatkan potongan kapas atau benang gigi di bawah lempeng kuku lateral, merendam kaki dengan sabun hangat, menarik lipatan kulit lateral menjauhi lempeng kuku dengan selotip elastis, serta menggunakan beberapa jenis penahan kuku.^[1,7]



Gambar 2. Beberapa pilihan tatalaksana konservatif *onychocryptosis*. (a) penempatan potongan kapas di bawah ujung kuku; (b) penempatan penahan; (c) penggunaan selotip elastis untuk menarik kulit dari kuku.^[8]

Berbagai pilihan terapi konservatif ini memberikan perbaikan penyakit pada 70% pasien. Untuk pasien yang tidak mengalami perbaikan setelah terapi konservatif atau *onychocryptosis* yang berat, terapi yang diberikan dapat lebih invasif berupa operasi.^[7] Hal ini didukung oleh sebuah penelitian retrospektif di Singapura yang melaporkan bahwa tatalaksana konservatif saja sudah cukup untuk menangani *onychocryptosis* ringan^[9]

Terdapat beberapa pilihan tatalaksana operatif untuk *onychocryptosis*: avulsi kuku parsial (prosedur Ross) dengan atau tanpa matriektomi parsial; reseksi baji; eksisi baji segmental; reseksi baji dengan destruksi matriks kuku (prosedur Winograd); avulsi kuku total dengan atau tanpa eksisi granuloma; avulsi kuku total dengan atau tanpa matriektomi kimia; avulsi kuku total dengan atau tanpa matriektomi bedah (prosedur Zadik); teknik flap lipatan kuku; dan eksisi radikal lipatan kuku (prosedur Vandebos).^[10] Hingga saat ini belum ada pilihan tatalaksana operatif yang menjadi *technique of choice*. Pada laporan Cochrane 2012, sebuah penelitian melaporkan tidak ada perbedaan signifikan angka kekambuhan antara tindakan eksisi tepi kuku dengan avulsi kuku total. Angka kekambuhan dalam 12 bulan yang lebih sedikit dilaporkan pada reseksi baji dan eksisi radikal lipatan kuku dibanding teknik flap rotational.^[11] Prosedur pembedahan yang ideal harus menghasilkan tingkat kepuasan pasien yang tinggi, baik fungsional maupun estetika, cepat kembali ke aktivitas normal, dan tingkat kekambuhan yang rendah.^[1]

Pilihan operatif yang paling sering dilakukan adalah *onychectomy*. Kuku di sepanjang tepi yang tumbuh ke dalam kulit dipotong dan potongan kuku tersebut dicabut. Apabila terdapat infeksi, dapat dilakukan drainase secara bedah. Proses ini disebut sebagai "reseksi baji" atau ablasi bedah sederhana dan tidak permanen di mana kuku akan tumbuh kembali dari matriks. Kekurangan dari pilihan terapi ini adalah kemungkinan kuku mengalami *unguis incarnatus* kembali sangat besar.^[6]

Untuk mencegah terjadinya *onychocryptosis* berulang, teknik operatif yang dapat dilakukan adalah avulsi kuku parsial pada sisi kuku yang sakit dan dilanjutkan dengan pengaplikasian bahan kimia seperti fenol, TCA, atau natrium hidroksida pada matriks kuku untuk mencegah pertumbuhan kuku kembali. Hal ini akan membuat sebagian besar kuku masih utuh namun memastikan *unguis incarnatus* tidak akan terulang kembali.^[6]

Prosedur avulsi kuku adalah prosedur di mana semua atau sebagian lempeng kuku dikeluarkan dari dasar kuku. Prosedur ini dilakukan baik untuk tujuan diagnostik maupun terapeutik. Tujuan terapeutik biasanya ditujukan untuk keadaan *onychocryptosis*.^[7,12]

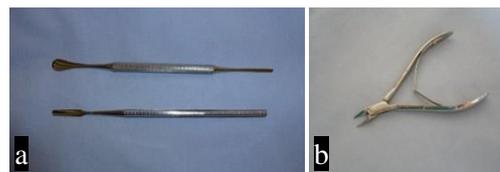
Sebelum dilakukan prosedur avulsi kuku, harus dipastikan terlebih dahulu bahwa anestesi yang diberikan memadai karena prosedur ini dapat membuat pasien tidak nyaman karena merupakan tindakan yang menyakitkan. Anestesi dilakukan dengan metode *digital block* ataupun *wing block* menggunakan lidocaine 1% dan dapat ditambahkan dengan injeksi lokal.^[12] Teknik *digital block* ditunjukkan pada gambar 3.



Gambar 3. Teknik anestesi *digital block* tiga sisi yang dapat digunakan dalam tindakan avulsi kuku^[13]

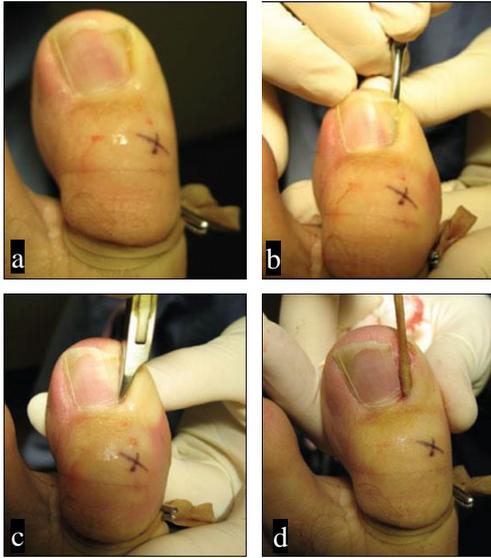
Setelah pasien teranestesi secara adekuat, operator memegang digit agar tetap stabil selama prosedur dilakukan. Instrumen tumpul berupa spatula gigi, elevator yang berukuran kecil dan tipis (elevator septum Freer), atau hemostat mosquito lurus, dimasukkan ke bawah tepi distal piringan kuku. Instrumen ini

dimajukan secara longitudinal menuju matriks dalam bidang pembelahan alami, dan dihentikan pada area alur kuku proksimal (jaringan yang membentuk dinding proksimal matriks kuku). Apabila dilakukan avulsi lengkap, manuver ini diulangi di bawah bagian lempeng kuku lain dan instrumen digerakkan dari satu sisi ke sisi yang lain hingga keseluruhan piringan kuku terlepas dari dasar kuku dibawahnya dan lipatan kuku disekitarnya. Instrumen yang sama kemudian ditempatkan diantara lempeng kuku dan lipatan kuku lateral serta proksimal untuk melepaskan penempelan antara keduanya. Ujung kuku yang bebas kemudian digenggam dengan hemostat dan ditarik keluar dengan gerakan sisi ke sisi atau memutar. Selanjutnya epitel yang tersisa dapat dipotong dengan gunting kecil.^[6,12]



Gambar 4. Instrumen yang digunakan dalam prosedur avulsi kuku. (a) elevator Septum Freer; (b) pemotong kuku.^[12]

Pada avulsi kuku parsial, instrumen dimajukan seperti sebelumnya di bawah lempeng kuku secara longitudinal hingga alur kuku tercapai; namun, pemisahan piringan kuku dari alas kuku terbatas pada piringan kuku yang ingin dilepas. Setelah langkah ini selesai, penempelan antara piringan kuku dan lipatan kuku pada bagian lateral dilepaskan seperti sebelumnya. Pemotong kuku ditempatkan di bawah piringan kuku lalu dimajukan sampai seluruh panjang piringan kuku, kemudian ditutup untuk memotong kuku tersebut. Tepi bagian kuku yang akan diavulsi kemudian digenggam dengan hemostat dan ditarik keluar.^[6,12] Tindakan tambahan yang dapat dilakukan setelah avulsi kuku untuk mencegah terjadinya *onychocryptosis* berulang adalah pemberian bahan kimia pada matriks kuku pada bagian kuku yang diangkat agar pertumbuhannya terhenti. Tindakan



Gambar 5. Prosedur avulsi kuku parsial dan matriektomi kimia. (a) pemasangan tourniquet untuk mengurangi pendarahan; (b) pemisahan bagian lateral kuku dari *nail bed* di bawahnya; (c) pemotongan bagian lateral kuku yang akan dibuang; (d) pengaplikasian fenol pada matriks kuku.^[2]

ini disebut sebagai matriektomi kimia.^[10,12] Setelah avulsi kuku dilakukan, setiap jaringan berlebihan (jaringan granulasi) harus dikuretase atau dieksisi dengan gunting dan forsep untuk mengurangi pendarahan. Area matriks yang akan dilakukan matriektomi kimia kemudian dikuretase secara tajam. Elektrokauter dapat digunakan apabila tersedia pada area matriks ini untuk mengontrol perdarahan. Tourniquet kemudian dipasang di bagian dasar digit untuk mencegah pendarahan yang dapat mengencerkan fenol dan membuat tindakan ini tidak efektif. Lipatan kuku proksimal, dasar kuku yang berdekatan, dan lipatan kuku bagian lateral kemudian dapat dilapisi dengan *petroleum jelly* untuk mencegah fenol merusak jaringan-jaringan ini.^[6,12]

Aplikator berujung kapas kemudian dapat dijenuhkan dalam larutan fenol. Aplikator ini kemudian ditempelkan pada matriks kuku dan digosokkan dengan kuat pada area yang diinginkan selama 30 detik sampai satu menit. Pengaplikasian fenol ini perlu dilakukan satu sampai dua kali agar efektif. Selanjutnya jaringan akan

mengalami denaturasi dengan cepat dan berubah menjadi putih atau abu-abu. Fenol akan terdenaturasi dengan sendirinya sehingga tidak perlu dilakukan irigasi. Namun dapat pula dilakukan irigasi dengan 30-50 mL *isopropyl alcohol* atau dengan air. Setelah itu, tourniquet dilepas dan dasar kuku diberi *petroleum jelly* ataupun salep antibiotik.^[6,12]

Selanjutnya, pasien dianjurkan untuk menghindari memakai sepatu selama 3 hari dan untuk menjaga kaki tetap terelevasi selama 24-48 jam. Pembalut dapat dilepas oleh pasien sehari setelah operasi dan dilanjutkan dengan membersihkan dengan betadine dua kali sehari selama seminggu. Area yang luka dapat diberikan salep antibiotik untuk mencegah infeksi. Rasa nyeri dapat dikurangi dengan pemberian analgesik dan pasien dapat kembali bekerja biasanya setelah 48 jam. Selanjutnya pasien di-*followup* setelah 1 minggu untuk mengevaluasi proses penyembuhan.^[6,12]

Seperti sudah dijelaskan sebelumnya, matriektomi merupakan penghancuran matriks kuku yang menyebabkan *onychocryptosis* untuk mencegah rekurensi. Tindakan ini dapat dilakukan secara bedah, dengan agen kimia, dengan bedah listrik, atau dengan ablasi *radiofrequency*. Semua metode ini efektif dalam tatalaksana *onychocryptosis* namun metode yang paling sering digunakan adalah dengan agen kimia.^[6]

Ablasi kimia memiliki beberapa keunggulan dibandingkan matriektomi bedah: tindakan ini relatif mudah dilakukan, menyebabkan perdarahan minimal, memungkinkan pasien untuk kembali beraktivitas normal hanya dalam beberapa hari, dan tidak secara signifikan menyebabkan kecacatan.^[6,12,14] Hal ini juga didukung penelitian prospektif oleh Herold *et al* yang melaporkan bahwa ablasi kimia memiliki tingkat efektivitas yang lebih tinggi, tingkat rekurensi yang lebih rendah, dan menghasilkan tingkat kepuasan pasien yang lebih tinggi dibanding dengan matriektomi bedah.^[15] Larutan kimia yang paling umum digunakan untuk matriektomi kimia adalah Fenol 88%.

Fenol (C₆H₅OH) merupakan kristal tak berwarna yang berasal dari ter batu bara. Fenol cair (asam karbolik) memiliki efek antibakterial dan anestetik, dan dalam konsentrasi tinggi memiliki kemampuan eskarotik. Fenol bekerja dengan mendenaturasi matriks dan protein jaringan ikat lainnya.^[10] Tatlican *et al* melaporkan bahwa larutan ini memiliki efektifitas yang tinggi dan tingkat keamanan yang tinggi untuk melakukan tindakan matriektomi apabila diaplikasikan selama 1 menit.^[16]

Angka kekambuhan *onycho-cryptosis* setelah matriektomi kimia yang berasal dari beberapa studi observasi bervariasi dari kurang dari 5 hingga 18 persen.^[12] Laporan Cochrane tahun 2012 menganalisis 24 penelitian acak (2826 pasien) yang mengevaluasi intervensi *onychocryptosis* menyimpulkan bahwa avulsi kuku yang dikombinasikan dengan matriektomi kimia dengan fenol menyebabkan penurunan kekambuhan sebesar 75 hingga 91 persen dibandingkan dengan teknik eksisi saja.^[11] Selain menggunakan larutan fenol, matriektomi kimia juga dapat dilakukan menggunakan larutan *trichloroacetic acid* (TCA) dan larutan natrium hidroksida.^[6]

Trichloroacetic acid merupakan salah satu agen yang sangat umum digunakan dalam tindakan *peeling* kimia maupun tatalaksana kondiloma *accuminata*. Agen kimia ini memiliki efek kaustik yang menyebabkan nekrosis koagulasi seperti fenol. TCA menyebabkan nekrosis epidermal dan dermal lalu terneutralisasi sendiri tanpa menyebabkan toksisitas sistemik.^[17] Studi prospektif oleh Barreiros *et al* mengenai avulsi kuku parsial dan matriektomi kimia menggunakan asam trikloroasetat 80% yang melibatkan 197 kuku jari kaki menunjukkan tingkat keberhasilan 94% dan tingkat kekambuhan sebesar 2%. Zat kimia ini dilaporkan menyebabkan rasa nyeri yang lebih rendah dibanding fenol.^[18] Selain itu, penelitian lain melaporkan bahwa matriektomi kimia dengan TCA menghasilkan angka infeksi pascaoperatif yang lebih kecil dan angka keberhasilan yang lebih besar dibanding

dengan matriektomi dengan larutan fenol.^[17,19]

Natrium hidroksida (NaOH) merupakan agen kimia lain yang dapat digunakan dalam prosedur matriektomi kimia. Agen ini menyebabkan nekrosis likuifaksi yang dapat sembuh lebih cepat dibanding nekrosis koagulasi yang disebabkan oleh penggunaan fenol. Penelitian oleh Bostanci *et al* pada tahun 2007 melaporkan efektifitas yang sama antara matriektomi kimia yang dilakukan menggunakan natrium hidroksida 10% dan fenol 88%. Namun, penelitian ini melaporkan matriektomi dengan natrium hidroksida menghasilkan lebih sedikit morbiditas pascaoperasi dan pemulihan lebih cepat.^[20] Ozdemir *et al* juga melaporkan efektifitas natrium hidroksida 10% sebagai agen kimia dalam tindakan matriektomi.^[21]

Ketiga agen kimia yang dapat digunakan dalam matriektomi kimia ini memiliki efektifitas yang setara. Perbandingan antara ketiganya, yang dirangkum dari berbagai penelitian, ditunjukkan pada tabel 1.^[16,19,21]

Tabel 1. Perbandingan agen yang digunakan dalam matrikektomi kimia

Agen Kimia yang Digunakan	Konsentrasi	Durasi Pengaplikasian	Kelebihan	Kekurangan
Fenol ^[16]	80-88%	Tiga kali masing-masing 1 menit	Angka keberhasilan tinggi (90%) dan angka kekambuhan rendah (5%)	Nyeri, luka bakar kimia, nekrosis jaringan Toksistas sistemik (jarang)
TCA ^[19]	80-100%	30 detik - 1 menit	Angka keberhasilan tinggi (95%) Agen dapat disimpan dalam waktu yang lama Waktu penyembuhan singkat Tidak memerlukan netralisasi Tidak ada toksistas sistemik	Nyeri, kerusakan jaringan
NaOH ^[21]	10%	3 detik - 3 menit (tidak ada standarisasi)	Angka keberhasilan tinggi (95%) Waktu penyembuhan cepat Tidak ada toksistas sistemik	Nyeri (relatif lebih rendah dibanding fenol)

3. SIMPULAN

Matrikektomi kimia bermanfaat dalam tatalaksana *onychocryptosis* untuk mencegah rekurensi penyakit. Setelah dilakukan avulsi kuku, tiga jenis agen kimia yaitu fenol, TCA, dan natrium hidroksida dapat diaplikasikan untuk menghancurkan matriks kuku sehingga mencegah terjadinya rekurensi *onychocryptosis*. Penggunaan ketiga agen kimia ini dalam tindakan matrikektomi memiliki angka keberhasilan yang tinggi dalam mencegah terjadinya rekurensi *onychocryptosis*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Khunger N, Kandhari R. *Ingrown toenails*. Symp Nail Part II. 2012;78(7):279–89.
2. Heidelbaugh JJ, Lee H. *Management of the Ingrown Toenail*. Am Fam Physician. 2009;79(4):303–8.
3. Konsil Kedokteran Indonesia. Standar Kompetensi Kedokteran Indonesia. Jakarta: Konsil Kedokteran Indonesia; 2012.
4. Saraswati NA, Sutedja EK, Agusni JH, Sakit R, Sadikin H. Tinjauan Dasar Berbagai Prosedur Bedah Kuku. *Syifa' Med*. 2017;8(1):15–25.
5. Cho SY, Kim YC, Choi JW. *Epidemiology and bone-related comorbidities of ingrown nail: A nationwide population-based study*. J Dermatol. 2018;45(12): 1418–24.
6. Mayaeaux EJ, Carter C, Murphy TE. *Ingrown Toenail Management*. Am Fam Physician. 2019;100(3):158–64.
7. Goldstein BG, Goldstein AO. *Management of Ingrown Toenails*. In: UpToDate, Post TW (Ed). Waltham MA: UpToDate; 2019.
8. Poratt D, Oakley A. *Ingrown toenails: digging out the facts*. Best Pract J. 2014;65.
9. Gera SK, Pg Zaini DH, Wang S, Abdul Rahaman SHB, Chia RF, Lim KBL. *Ingrowing toenails in children and adolescents: Is nail avulsion*



- superior to nonoperative treatment?*. Singapore Med J. 2019;60(2): 94–6.
10. Karaca N, Dereli T. *Treatment of Ingrown Toenail With Proximolateral Matrix Partial Excision and Matrix Phenolization*. Ann Fam Med. 2012;10(6):556–9.
 11. Jah E, B VW, A KN, Jc VDW. *Interventions for Ingrowing Toenails (Review)*. Wiley. 2012;(4).
 12. Manthes BM. *Nail Avulsion and Chemical Matricectomy*. In: UpToDate, Post TW (Ed). Waltham MA: UpToDate; 2019.
 13. Volfson D. (2018, May 16). *Digital Nerve Block Technique*. Medscape. Retrieved 28/11/2019 from <https://emedicine.medscape.com/article/80887-overview>
 14. Richert B. *Surgical Management of Ingrown Toenails - an update overdue*. Dermatol Ther. 2012;25(6):498–509.
 15. Herold N, Houshian S, Riegels-Nielsen P. *A prospective comparison of wedge matrix resection with nail matrix phenolization for the treatment of ingrown toenail*. J Foot Ankle Surg. 2001;40(6): 390–5.
 16. Tatlican S, Yamangokturk B, Eren C, Eskioglu F, Adiyaman S. *Comparison of phenol applications of different durations for the cauterization of the germinal matrix: An efficacy and safety study*. Acta Orthop Traumatol Turc. 2009;43(4): 298–302.
 17. Terzi E, Güvenç U, Türsen B, Tayfun E, Çoşansu NC, Tursen U. *Comparison of Phenol and Trichloroacetic Acid Chemical Matricectomies in the Treatment of Unguis Inkarinatus*. SM Dermatology J 2018;4(1):1–4.
 18. Barreiros H, Matos D, Goulão J, Serrano P, João A, Menezes FB. *Using 80% Trichloroacetic acid in the treatment of ingrown toenails*. An Bras Dermatol 2013;88(6):889–93.
 19. Kim SH, Ko HC, Oh CK, Kwon KS, Kim MB. *Trichloroacetic acid matricectomy in the treatment of ingrowing toenails*. Dermatologic Surg. 2009;35(6): 973–9.
 20. Bostanci S, Kocyigit P, Gu E. *Comparison of Phenol and Sodium Hydroxide Chemical Matricectomies for the Treatment of Ingrowing Toenails*. 2007;680–5.
 21. Ozdemir E, Bostanci S, Ekmekci P, Gurgey E. *Chemical matricectomy with 10% sodium hydroxide for the treatment of ingrown toenails*. Dermatologic Surg 2004;30(2):26–31.

Tinjauan Pustaka

POTENSI AKTIVITAS SUPRESI RESPON IMUN SINOVIAL SEBAGAI JNK PATHWAY INHIBITOR DALAM TATALAKSANA OSTEOARTRITIS

Renti Kusumaningrum Samosir, Emeraldha
Theodorus, Debby Cinthya Damiri Valentina,
Theodora Agverianti

Program Profesi Pendidikan Dokter, Fakultas
Kedokteran, Universitas Lampung

ABSTRAK

Pendahuluan: Penyakit osteoarthritis (OA) adalah penyakit degeneratif sendi dengan tingkat kejadian di dunia sebanyak 10-15% pada dewasa berusia di atas 60 tahun. Angka kejadian di Indonesia pada tahun 2013 mencapai 8,1% dari seluruh populasi. Osteoarthritis ditandai dengan erosi komponen kartilago secara progresif yang dapat menyebabkan berkurangnya aktivitas fisik dan kualitas hidup. Penatalaksanaan OA yang tepat dapat mencegah perburukan penyakit secara langsung. **Pembahasan:** Kerusakan sendi dan tulang subkondral pada OA terjadi akibat paparan stres mekanik atau trauma. Trauma dan penggunaan sendi secara berlebihan akan menghasilkan stres oksidatif dan mengaktifasi respon imun sinovial berupa IL-1 β dan TNF- α . Aktivasi respon imun tersebut mengakibatkan penurunan *aggrecans*, penurunan sintesis *hyaluronic acid* yang berfungsi menghasilkan lubrikan dan mengganggu *c-Jun NH 2-terminal Kinase (JNK) signalling pathway* yang kemudian menyebabkan degenerasi kartilago yang menimbulkan keluhan kaku dan nyeri sendi pada penderita. Potensi *JNK pathway inhibitor* dalam pencegahan dan pengobatan OA dinilai dapat menghambat kerusakan tulang rawan. Beberapa senyawa yang mampu bekerja menghambat aktivasi sitokin proinflamasi tersebut adalah melatonin, vildagliptin (*DPP-4 inhibitor*), *epigallocatechin-3-gallate (EGCG)*, dan *Lycorine*. **Kesimpulan:** Penghambatan pada *JNK pathway* dalam proses diferensiasi dan apoptosis setelah paparan stres oksidatif akan mengurangi terjadinya degenerasi kartilago secara signifikan sehingga dapat dijadikan sebagai modalitas terapi baru untuk mencegah perburukan pada penderita OA.

Kata Kunci: *JNK pathway inhibitor*, Osteoarthritis, Sitokin, Terapi

ABSTRACT

Introduction: Osteoarthritis (OA) is a degenerative joint disease affecting 10-15% population of adults above 60 years old. Prevalence rate of the disease in Indonesia in 2013 is 8,1% among all populations. Osteoarthritis is a slow progressive erosion of cartilage components which caused decreased physical activity level and quality of life. Appropriate treatment for osteoarthritis can prevent the progressiveness of the disease. **Discussion:** Degradation of cartilage joint and subchondral bone in OA patients is caused by mechanical stress or trauma. Trauma and the overuse of joints could release oxidative stress and activate sinovial immune response, IL-1 and TNF- α specifically. Activation of



immune response can cause the decreased of aggrecans, decreased synthesis of hyaluronic acid which produce lubricant of joints, and impairment of c-Jun NH 2-terminal Kinase (JNK) signalling pathway which cause cartilage degradation and may lead to significant pain. The potency of JNK pathway inhibitor to prevent and treat OA can inhibit cartilage degradation. Several compounds which are used to inhibit those proinflammatory cytokines activation are melatonin, vildagliptin (DPP-4 inhibitor), epigallocatechin-3-gallate (EGCG), and Lycorine **Conclusion:** Inhibition of JNK pathway which is involved in the regulation of differentiation and apoptosis after oxidative stress exposure are supposed to decrease cartilage degradation significantly, so that it could be developed as a novel therapy modality to prevent worsening the disease of patients with OA.

Keywords: Cytokine, JNK pathway inhibitor, Osteoarthritis, Treatment

1. PENDAHULUAN

Osteoarthritis (OA) merupakan salah satu penyakit degeneratif pada sendi yang ditandai dengan erosi komponen kartilago artikular secara progresif, inflamasi sendi, pembentukan osteofit, dan kerusakan tulang subkondral. Proses-proses tersebut menyebabkan berkurangnya aktivitas fisik dan kualitas hidup. Osteoarthritis dapat mengenai sendi-sendi lutut, bahu, panggul, jari-jari serta tulang belakang. Manifestasi klinis yang muncul berupa nyeri, edema, kekakuan, berkurangnya *range of motion* (ROM), dan efusi.^[1] Faktor usia memiliki peranan penting dalam perkembangan penyakit, namun faktor-faktor lain seperti obesitas, kurangnya aktivitas fisik, predisposisi genetik, densitas tulang, trauma, dan jenis kelamin dapat mempengaruhi keparahan OA.^[2]

Menurut *World Health Organization* (WHO), sekitar 10-15% dari populasi berusia di atas 60 tahun menderita OA simptomatik dengan berbagai derajat, dengan prevalensi pada populasi perempuan lebih tinggi dibandingkan laki-laki.^[3] Berdasarkan data *National Health Interview Survey* (NHIS) pada tahun 2016, sebanyak 14 juta populasi di Amerika Serikat memiliki OA.^[4] Sementara di Indonesia, prevalensi penyakit sendi pada penduduk yang berusia lebih dari 15 tahun sebesar 7,3%, dan OA mengambil porsi sebanyak 60%. Osteoarthritis lutut adalah jenis OA terbanyak di Indonesia dengan persentase 15,5% pada laki-laki dan 12,7% pada perempuan.^[5,6]

Penatalaksanaan konvensional pada pasien OA dapat berupa edukasi

pasien mengenai diet dan kontrol berat badan, olahraga, perubahan gaya hidup, dan fisioterapi. Obat-obatan juga banyak digunakan, seperti asetaminofen, obat anti-inflamasi non steroid (OAINS), injeksi kortikosteroid, injeksi asam hialuronat, dan glukosamin. Pada kasus OA yang parah atau pada keadaan di mana terapi konvensional tidak efektif, tindakan operatif (*joint replacement surgery*) dapat menjadi pilihan.^[7,8]

Sayangnya, pengobatan konvensional memiliki kekurangan seperti kemampuan pencegahan progresifitas OA yang terbatas. Saat ini, banyak studi yang dilakukan dengan melakukan intervensi pada patofisiologi OA secara langsung, salah satunya pada *c-Jun NH2-terminal kinase* (JNK) pathway, yang bertujuan mencegah perburukan penyakit OA secara langsung.^[9]

2. PEMBAHASAN

Osteoarthritis adalah salah satu penyakit degeneratif pada sendi yang terus menerus terpapar stres mekanik dan ditandai dengan adanya kerusakan sendi dan tulang subkondral.^[3] Sekitar sepertiga populasi penduduk dunia yang berusia lebih dari 60 tahun mengalami OA. Osteoarthritis merupakan satu dari sepuluh penyakit tersering yang menyebabkan disabilitas di negara berkembang.^[5]

Faktor risiko terjadinya OA terdiri dari faktor risiko sistemik dan lokal. Faktor risiko sistemik meliputi usia, jenis kelamin, hormonal, dan diet. Sementara yang termasuk ke dalam faktor risiko lokal meliputi trauma pada sendi,

obesitas, pekerjaan, dan aktivitas fisik atau olahraga.^[10]

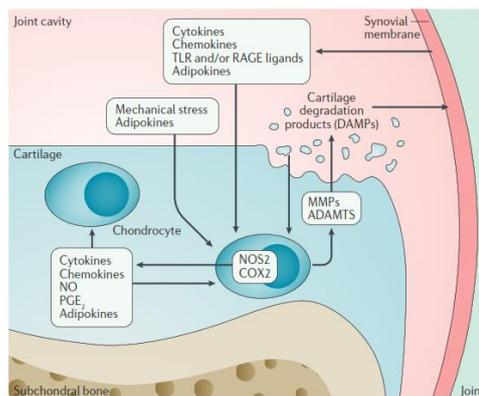
Berdasarkan etiologi, OA dibagi menjadi primer atau idiopatik dan sekunder. Osteoarthritis sekunder dapat terjadi akibat adanya kelainan metabolik, kelainan anatomi, trauma serta inflamasi. Sementara berdasarkan lokasi sendi yang terkena, dibagi menjadi OA pada tangan, lutut, kaki, vertebra, panggul, tempat lainnya (glenohumeral, akromioklavikular, tibiotalar, sakroiliaka, temporo-mandibular), dan generalisata atau sistemik (meliputi tiga atau lebih lokasi).^[11]

Patogenesis yang paling berperan dalam OA adalah teraktivasinya sistem imun (*Interleukin-1* atau IL-1 dan *Tumor Necrotizing Factor- α* atau TNF- α). Seiring bertambahnya usia akan terjadi ketidakseimbangan antara antioksidan dan radikal bebas atau yang biasa disebut stres oksidatif. Stres oksidatif akan memicu teraktivasinya respon imun sinovial. Selain penuaan, penurunan *intake* vitamin C juga akan meningkatkan kadar radikal bebas dalam kartilago yang juga akan memicu teraktivasinya respon imun sinovial.^[12-14]

Trauma pada sendi dan penggunaan sendi yang berkelanjutan atau berlebihan (*overuse*) juga bisa mengaktivasi respon imun sinovial. Kerusakan jaringan akibat trauma dan *overuse* akan memicu produksi *damage-associated-molecular-patterns* (DAMPs). Selanjutnya DAMPs mengaktivasi *intracellular alarmin* yang nantinya akan mengaktivasi IL-1 dan TNF- α . Selanjutnya, aktivasi IL-1 dan TNF- α akan memicu aktifnya makrofag dan neutrofil sehingga menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS). *Reactive oxygen species* akan menginduksi degradasi dari kolagen dan yang paling berpengaruh terhadap sendi adalah terjadinya penurunan sintesis *hyaluronic acid* (HA). *Hyaluronic acid* adalah komponen utama dalam matriks ekstraseluler yang berperan dalam lubrikasi. Hal tersebut akan memunculkan keluhan kaku dan nyeri sendi pada pasien.^[13]

Selain itu, aktivasi IL-1 dan TNF- α juga akan mengganggu *c-Jun NH 2-terminal Kinase* (JNK) *signalling pathway*. Akibatnya, JNK *pathway* akan

terus teraktivasi, terjadilah fosforilasi c-Jun dan penurunan sintesis proteoglikan serta peningkatan produksi *matrix metalloproteinase-13* (MMP-13) yang menyebabkan terjadinya degenerasi kartilago.^[9]



Gambar 1. Patogenesis Osteoarthritis^[15]

Selain hal di atas, aktivasi *intracellular alarmin* dan penumpukan ROS akan berpengaruh pada *aggrecans*. *Aggrecans* adalah proteoglikan terbanyak yang ada dalam kartilago sendi yang berfungsi mendistribusikan beban ke seluruh bagian sendi selama pergerakan, hidrasi sendi, dan menyediakan elastisitas kartilago. *Aggrecans* diproduksi secara optimal sejak masa fetus hingga usia 20 tahun. Setelahnya produksi akan semakin menurun seiring bertambahnya usia.^[13,16]

Efek yang terjadi pada *aggrecans* adalah terjadi degradasi *core protein* sehingga memperparah penurunan produksinya. Lama kelamaan, *aggrecans* akan hilang dari matriks ekstraseluler. Hal tersebut akan meningkatkan produksi MMP-1 dan MMP-13 yang akan mendegradasi seraserat kolagen sehingga terjadi gangguan fungsi kartilago sendi.^[16]

Diagnosis OA ditegakkan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Keluhan yang sering disampaikan saat anamnesis, yaitu nyeri yang dirasakan berangsur-angsur, nyeri sendi saat beraktivitas, kaku sendi di pagi hari yang berlangsung kurang dari 30 menit dan bisa disertai dengan inflamasi (perabaan hangat dan bengkak minimal). Sendi yang sering terkena adalah sendi lutut, vertebra

servikal dan lumbal, panggul, tangan (*carpometacarpal* 1), dan kaki (*metatarsophalangeal* 1).^[11]

Pemeriksaan fisik yang dapat dilakukan berupa: ^[11,17]

- a. pengukuran indeks massa tubuh,
- b. penilaian cara berjalan,
- c. penilaian kelemahan atau atrofi otot, tanda inflamasi, krepitasi, deformitas, nyeri tekan sendi dan penonjolan tulang (nodul Bouchard dan Heberden)
- d. penilaian *range of motion* (ROM) aktif dan pasif.

Pemeriksaan penunjang yang rutin dilakukan adalah foto polos. Hal yang ditemukan berupa perubahan morfologi klasik OA, yaitu adanya *focal joint space narrowing*, osteofit, kista subkondral, dan *subchondral bone sclerosis*.^[18] Dari pemeriksaan foto polos tersebut dapat ditentukan derajat OA menurut Kellgren dan Lawrence sebagai berikut.^[17]

- a. Derajat 1 (meragukan): tampak osteofit kecil.
- b. Derajat 2 (minimal): osteofit jelas, celah sendi normal.
- c. Derajat 3 (sedang): osteofit jelas, celah sendi sempit.
- d. Derajat 4 (berat): penyempitan celah sendi berat dan adanya sklerosis.



Gambar 2. Derajat Oseoarthritis menurut Kellgren dan Lawrence^[19]

Pemeriksaan lain yang bisa dilakukan untuk menyingkirkan artritis lainnya atau menentukan penyebab sekunder adalah pemeriksaan darah, berupa pemeriksaan darah rutin, laju endap darah, *C-reactive-protein* dan titer *rheumatoid factor*.^[17]

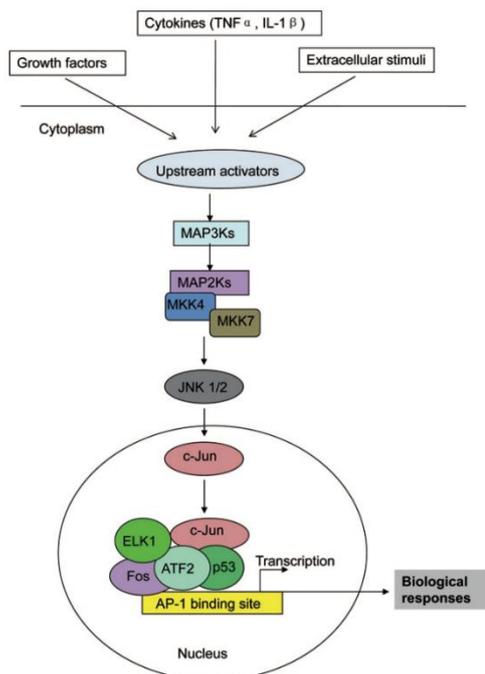
Tujuan penatalaksanaan OA adalah untuk mengurangi nyeri, mempertahankan dan meningkatkan fungsi gerak sendi, meningkatkan kemandirian, mencegah terjadinya komplikasi dan meningkatkan kualitas

hidup.^[11] Penatalaksanaannya dapat dibagi menjadi:^[20,21]

1. Non farmakologi
 - a. Awal (konservatif): program penurunan berat badan; program latihan aerobik (*low impact aerobic fitness exercises*); fisioterapi; serta alat bantu gerak sendi (*assistive devices for ambulation*).
 - b. Lanjut (operasi): artroskopi, osteotomi, dan *joint replacement*.
2. Farmakologi
 - a. Awal, dengan *acetaminophen*, NSAID, opioid, vitamin D, dan lainnya.
 - b. Lanjut, berupa injeksi articular menggunakan kortikosteroid, *stem cell*, atau viskosuplemen (*hyaluronic acid*), dan *platelet-rich-plasma* (PRP) *treatment*.

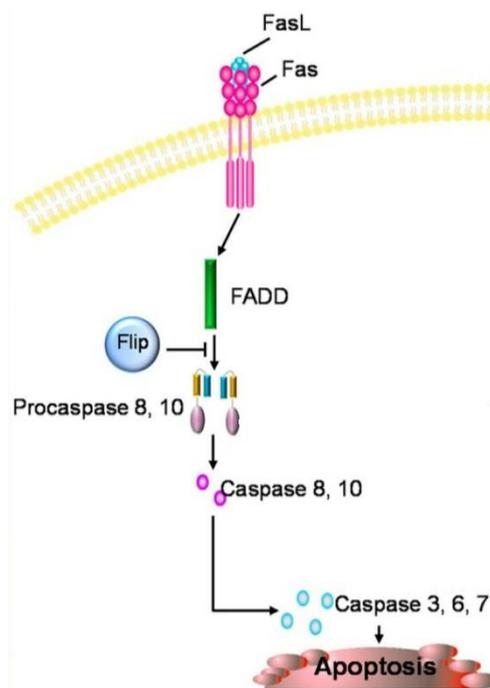
Penatalaksanaan paling efektif adalah dengan memodifikasi proses perjalanan penyakit.^[11] Salah satu modalitas terapi yang hingga sekarang terus dikembangkan adalah potensi JNK *pathway inhibitor* dalam pencegahan dan pengobatan OA.

Tiga gen berbeda JNK, yaitu JNK1, JNK2, dan JNK3, membentuk subkelompok penting dari *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK) yang dapat distimulasi oleh berbagai stres seluler dan sitokin pro-inflamasi, seperti TNF- α dan IL-1 β . Jalur ini berperan dalam pertumbuhan sel, diferensiasi, transformasi, dan apoptosis sel.^[22] Jalur JNK akan diaktivasi *Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase Kinase* (MAP3K) melalui gen MKK3 dan MKK7. JNK yang teraktivasi atau difosforilasi, akan mengaktifkan komponen *Activator Protein 1* (AP-1), termasuk protein Jun (c-Jun). Mekanisme dasar pada JNK *pathway* terdapat pada Gambar 3.^[9]



Gambar 3. Mekanisme JNK Pathway^[9]

Fosforilasi c-Jun berinteraksi dengan faktor-faktor transkripsi lain seperti Fos dan *Activating Transcription Factor 2* (ATF-2) untuk membentuk AP-1 dan ekspresi protein Fas/FasL.^[22] Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa jalur JNK-AP-1 memiliki peran penting dalam menstimulasi ekspresi gen pro-apoptosis seperti FasL.^[24] Proses sinyal Fas akan memicu apoptosis, seperti yang terlihat pada Gambar 4. Ekspresi Fas/FasL diikuti dengan perekrutan *Fas-Associated Death Domain* (FADD) dan aktivasi caspase 8, yang dapat dihambat oleh molekul anti-apoptosis *FLICE inhibitory protein* (Flip). Caspase 8 menginduksi apoptosis dengan langsung mengaktifkan caspase 3. Caspase 3 menyebabkan apoptosis sel yang khas, termasuk fragmentasi DNA dan kematian sel kartilago.^[23] Selain itu, JNK juga menginduksi fosforilasi dan inaktivasi protein anti-apoptosis sehingga menekan aktivitas anti-apoptosis.^[22]



Gambar 4. Jalur Apoptosis FasL^[21]

Kadar JNK dalam jaringan lebih tinggi pada subjek OA dibandingkan dengan individu normal. Menghambat kerja JNK telah disarankan sebagai pendekatan terapi yang dapat menghambat kerusakan tulang rawan pada pasien OA. Sehingga, penghambatan JNK dapat menjadi pendekatan yang berguna untuk pengobatan OA.^[22]

Salah satu bentuk *JNK pathway inhibitor* bekerja dengan menghambat sitokin proinflamatori utama yang terlibat dalam proses terkait kerusakan kartilago, yaitu IL-1 β .^[8] Pemberian melatonin memiliki efek supresi produksi TNF- α , IL-1 β , dan pelepasan IL-8 yang diinduksi oleh H₂O₂, sehingga pengobatan melatonin secara signifikan dapat menghambat *JNK pathway*. Melatonin juga memiliki efek stimulasi kondrosit pada OA di subjek penelitian manusia dan kelinci. Pada objek penelitian OA dengan kelinci, injeksi melatonin secara intraartikular mengurangi degradasi kartilago secara signifikan.^[22]

Penelitian yang dilakukan menunjukkan vildagliptin dapat menghambat fosforilasi JNK. Vildagliptin adalah *dipeptidil peptidase-4* (DPP-4) *inhibitor* yang digunakan secara klinis sebagai pengobatan baru untuk diabetes

melitus tipe II. JNK *pathway* dipengaruhi oleh pelepasan IL-1 β sebagai respons terhadap stres oksidatif. Vildagliptin mempengaruhi aktivasi JNK melalui IL-1 β .^[25]

Selanjutnya, senyawa polifenol dari ekstrak teh hijau, yaitu *epigallocatechin-3-gallate* (EGCG), memiliki efek inhibisi pada aktivasi JNK-MAPK *pathway* pada kondrosit OA. Aktivasi jalur ini merupakan sebuah respon inflamasi yang diinduksi IL-1 β .^[26]

Penelitian menunjukkan bahwa *Lycorine* dapat digunakan sebagai obat yang potensial pada terapi OA karena *Lycorine* menekan ekspresi MMP yang diinduksi IL-1 β (MMP-3 dan MMP-13) melalui penghambatan JNK *pathway* sehingga ekspresi MMP berkurang dan degenerasi kartilago dapat dicegah. *Lycorine* adalah alkaloid alami yang diekstrak dari bunga dan umbi spesies *Amaryllidaceae*. *Lycorine* telah terbukti menekan inflamasi yang diinduksi oleh lipopolisakarida melalui penghambatan jalur sinyalisasi MAPK.^[27]

Osteoarthritis menjadi salah satu masalah kesehatan yang belum memiliki strategi terapi yang penuh dan tuntas. JNK *pathway* memiliki peran yang penting dalam patogenesis OA, karena jalur sinyalisasi tersebut terlibat dalam regulasi apoptosis sel kartilago, sehingga dibutuhkan inovasi terapi OA yang memfokuskan pada inhibisi jalur JNK.

3. KESIMPULAN

Salah satu penyakit degeneratif pada sendi adalah OA. Osteoarthritis terjadi akibat beberapa faktor risiko internal dan eksternal. Kelainan sendi paling banyak terjadi pada sendi lutut, panggul, bahu, tulang belakang, serta tangan dan kaki. Penatalaksanaan OA dapat dimulai dengan pengaturan berat badan, olahraga hingga fisioterapi. Terapi dengan obat-obatan, seperti analgesik oral, injeksi kortikosteroid, dan *viscosupplement* menggunakan asam hialuronat dapat menjadi pilihan. Bahkan pada kasus OA yang parah, tindakan operatif menjadi alternatif utama.

Patogenesis yang paling berperan adalah aktivasi sistem imun IL-1 β dan TNF- α . Hal ini akan mengakibatkan JNK *signalling pathway* teraktivasi secara

terus menerus yang berakibat fosforilasi c-Jun dan penurunan sintesis proteoglikan serta peningkatan produksi MMP-13. Proses ini nantinya menyebabkan degenerasi kartilago.

Modalitas terapi saat ini telah berkembang dan berfokus pada patogenesis OA secara langsung, sehingga pencegahan perburukan penyakit dapat tercapai. Beberapa senyawa yang dapat bekerja menghambat sitokin proinflamatori utama tersebut, yaitu seperti melatonin, vildagliptin (DPP-4 *inhibitor*), EGCG, dan *Lycorine*. Studi lebih lanjut tentu masih harus dilakukan untuk mengembangkan modalitas terapi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Martin AP. "Symptoms. Localizations: knee, hip, hands, spine, other localizations." *Aten Primaria*. 9: Supp 1(2014):11-7.
2. Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. "Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis." *Osteoarthritis Cartilage*. 18:1(2010):24-33.
3. World Health Organization. *Chronic rheumatic conditions*. Geneva: Chronic Diseases and Health Promotion World Health Organization, 2016.
4. Deshpande BR, *et al*. "Number of persons with symptomatic knee osteoarthritis in the US: impact of race and ethnicity, age, sex, and obesity". *Arthritis Care Res*. 2016; 68:12(2016):1743-50.
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Riset kesehatan dasar tahun 2018*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2018.
6. Ahmad IW, Rahmawati LD, Wardhana TH. "Demographic profile, clinical and analysis of osteoarthritis patients in Surabaya." *Biomolecular and Health Science Journal*. 2018; 1:1(2018):34-9.
7. Vargas NF, *et al*. "Treatment of patients with osteoarthritis." *Aten Primaria*. 46:Supp 1(2014):39-61.



8. Buttgerit F, Burmester GR, Bijlsma JWW. "Non-surgical management of knee osteoarthritis: where are we now and where do we need to go?" *RMD Open*. 1:1(2015):1-4.
9. Ge HX, et al. "JNK pathway in osteoarthritis: pathological and therapeutic aspects." *Journal of Receptors and Signal Transduction*. 37:5(2017):431-6.
10. Ashkavand Z, Malekinejad H, Vishwanath BS. "The pathophysiology of osteoarthritis." *Journal of Pharmacy Research*. 2013(2013):132-8.
11. Perhimpunan Reumatologi Indonesia. *Diagnosis dan penatalaksanaan osteoarthritis*. Jakarta: Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2014.
12. Palazzo C, et al. "Risk factors and burden of osteoarthritis." *Ann Phys Rehabil Med*. 59:3(2016):134-8.
13. Sokolove J, Lepus CM. "Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations." *Theurapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 5:2(2012):77-88.
14. Destianti NA, Fatimah SN, Dewi S. "Vitamin C intake and risk factors for knee osteoarthritis." *AMJ*. 4:2(2018):173-7.
15. Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, Conaghan PG, Cooper C, Goldring MB, et al. "Osteoarthritis". *Nat Rev Dis Primers*. 13:2(2016):1-18.
16. Roughley PJ, Mort JS. "The role of aggrecan in normal and osteoarthritis cartilage." *Journal of Experimental Orthopaedics*. 1:8(2014):1-11.
17. Lespasio, et al. "Knee osteoarthritis: A primer." *Perm J*. 21:16(2017):1-7.
18. Pereira D, Ramos E, Branco J. "Osteoarthritis." *Acta Med Port*. 28:1(2015):99-106.
19. Antony J, McGuinness K, Moran K, O'Connor NE. "Automatic detection of knee joints and quantification of knee osteoarthritis severity using convolutional neural networks." *Springer*. 2017(2017):376-90.
20. Leung R. "Osteoarthritis of the knee." *InnovaIT*. 2018(2018):1-8.
21. Kolasinski SL, et al. "2019 American college of rheumatology or arthritis foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip and knee." *Arthritis Care and Research*. 72:2(2020):149-62.
22. Hosseinzadeh, et al. "Apoptosis signaling pathways in osteoarthritis and possible protective role of melatonin." *Journal of Pineal Research*. 61(2016):411-25.
23. Musumeci G, et al. "Biomarkers of chondrocyte apoptosis and autophagy in osteoarthritis." *Int. J. Mol. Sci*. 16(2015):20560-75.
24. Guma M, Firestein GS. "c-jun n-terminal kinase in inflammation and rheumatic diseases." *The Open Rheumatology Journal*. 6(2012):220-31.
25. Wang Z, et al. "Vildagliptin reduced extracellular matrix degradation in human primary chondrocytes." *Eur J of Pharmacol*. 884(2019):49-55.
26. Akhtar N, Haqqi TM. "Epigallocatechin-3-gallate suppresses the global interleukin-1beta-induced inflammatory response in human chondrocytes." *Arthritis Res Ther*. 13:93(2011):1-16.
27. Chen S, et al. "Lycorine protects cartilage through suppressing the expression of matrix metalloproteinases in rat chondrocytes and in a mouse osteoarthritis model." *Mol Med Rep*. 14:4(2016):3389-96.



Tinjauan Pustaka

TATALAKSANA ORAL NON-ANTIMIKROBA PADA PASIEN AKNE VULGARIS

Ayu Wulandari¹, Dwi Indria Anggraini²

¹Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Departemen Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin, Rumah Sakit Dr. H. Abdoel Moeloek – Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

ABSTRAK

Pendahuluan: Akne vulgaris (jerawat) merupakan kondisi kulit non-infeksi yang sangat umum terjadi dan sering datang dalam praktik dermatologis. Karena akne biasanya bersifat kronis dan dapat bertahan selama bertahun-tahun, terapi jangka panjang yang aman dan efektif sangat diperlukan. Mengingat semakin seringnya bakteri resisten antibiotik dan beratnya konsekuensi jika terjadi resisten, maka diperlukan penggunaan terapi non-antimikroba ketika merawat pasien dengan jerawat.

Metode: Artikel disusun menggunakan metode literature review, melibatkan 32 literatur bersumber dari jurnal nasional dan internasional serta buku.

Pembahasan: Munculnya dan potensi transfer resistensi antibiotik dalam mikroorganisme kulit menjadi perhatian saat ini dalam pengobatan terutama dalam konteks dermatologi di mana pengobatan jangka panjang dengan antibiotik. Hebatnya, terapi non-antibiotik dalam bentuk isotretinoin - retinoid non-antimikroba efektif dalam mengurangi atau memberantas anaerob *Propionibacterium acnes* yang secara kausal terlibat dalam patogenesis kompleks Akne vulgaris. Dalam ulasan literatur ini kami menyajikan data mengenai efek dari penggunaan yang tepat terapi non-antimikroba untuk jerawat. Ada berbagai pilihan pengobatan topikal dan oral yang dapat digunakan secara bertahap sesuai dengan tingkat keparahan dan respons terapeutik pasien. Perawatan non-antimikroba bisa sangat baik dalam mengendalikan jerawat, terutama ketika digunakan sebagai terapi pemeliharaan. Sementara antibiotik memiliki peran dalam pengobatan jerawat, mereka tidak boleh digunakan sebagai monoterapi, dan penggunaan antibiotik yang lama tidak dianjurkan.

Simpulan: Beberapa obat yang mekanismenya hormonal dapat menjadi obat oral non-antimikroba pada tatalaksana akne vulgaris.

Kata kunci: Akne, Antibiotik, Isotretinoin, *Propionibacterium acnes*

MANAGEMENT NON-ANTIMICROBIAL ORAL FOR ACNE VULGARIS PATIENT

ABSTRACT

Introduction: *Acne vulgaris (acne)* is a non-infectious skin condition that is very common and often comes in dermatological practice. Because acne is usually chronic and can last for years, safe and effective long-term therapy is needed. Given the increasingly frequent antibiotic-resistant bacteria and the severity of the consequences if there is resistance, it is necessary to use non-antimicrobial therapy when treating patients with acne.

Methods: The articles were compiled using the literature review method, involving 32 literatures sourced from national and international journals and books.



Discussion: The emergence and potential of transfer of antibiotic resistance in skin microorganisms is of current concern in treatment especially in the context of dermatology where long-term treatment with antibiotics. Remarkably, non-antibiotic therapy in the form of isotretinoin - non-antimicrobial retinoids is effective in reducing or eradicating anaerobic *Propionibacterium acnes* which is causally involved in the complex pathogenesis of acne vulgaris. In this literature review we present data regarding the effects of the proper use of non-antimicrobial therapy for acne. There are various topical and oral treatment options that can be used gradually according to the severity and therapeutic response of the patient. Non-antimicrobial treatments can be very good at controlling acne, especially when used as maintenance therapy. While antibiotics have a role in the treatment of acne, they should not be used as monotherapy, and the use of old antibiotics is not recommended.

Conclusion: Some drugs whose hormonal mechanism can be oral non-antimicrobial drugs in the treatment of acne vulgaris.

Keywords: Acne, Antibiotics, Isotretinoin, *Propionibacterium acnes*

1. PENDAHULUAN

Akne vulgaris (jerawat) terjadi pada kurang lebih 80% remaja dan dewasa muda berusia 11-30 tahun. Mayoritas kasus penyakit ini terjadi sebelum memasuki dekade ketiga, meninggalkan sisa atau bekas pada wajah mereka. Ciri utama utama akne termasuk hiperproliferasi dan penyumbatan folikel, pembentukan sebum yang luas, aktivitas *Propionibacterium acnes*, dan peradangan. Standarisasi terapi pada akne tidak mungkin dilakukan dengan jumlah data penelitian yang sangat besar.^[1]

Standar pengobatan akne saat ini masih menggunakan antibiotik. Antibiotik digunakan karena perjalanan penyakit akne vulgaris ini dikarenakan infeksi bakteri, namun secara hormone juga berpengaruh terhadap patofisiologi akne. Penggunaan antibiotik yang sembarangan dan tidak rasional dapat mengakibatkan tubuh menjadi resisten terhadap antibiotik. Belakangan ini ada banyak terapi akne berdasarkan mekanisme patofisiologi terbentuknya akne vulgaris.^[2]

Terapi hormon diberikan tidak hanya untuk pasien dengan penanda biokimia hiperandrogenisme tetapi juga untuk kasus yang parah, serta untuk pasien yang menunjukkan resisten yang tidak terduga. Pemahaman yang baik tentang hormonal dalam tubuh manusia dapat memperlihatkan terapi akne yang optimal, lebih cepat, dan lebih tepat.^[3] Terapi non-hormonal lain juga dapat di aplikasikan pada pasien dengan akne.

Pada tulisan ini akan menjelaskan obat sistemik non-antibiotik yang dapat digunakan pada terapi akne.

2. METODE

Metode yang digunakan dalam penulisan tinjauan pustaka ini yaitu dengan literature review menggunakan literature searching. Pencarian pustaka menggunakan alat bantu cari berbasis website seperti, Google, Google Scholar, PubMed, MeSH, dan SCOPUS. Kriteria inklusi yang masuk dalam tinjauan ini yaitu pustaka yang berkisar tahun terbit 2014 hingga 2020. Dalam pencarian pustaka menggunakan kata kunci yang berhubungan terapi oral non-antibiotik pada akne, meliputi definisi, gejala klinis, patogenesis, diagnosis, terapi, antibiotik, hormonal, dll. Hasil *literature searching*, didapatkan 32 sumber pustaka yang berasal dari jurnal maupun buku.

3. PEMBAHASAN

Akne vulgaris merupakan penyakit unit folikuler. Mekanisme penyakit ini melibatkan produksi berlebih serum secara patologis, keratinisasi folikel abnormal, pembentukan biofilm dan koloni *P. acnes*, dan akhirnya pelepasan mediator proinflamasi ke kulit. Sementara itu terjadi pembentukan mikro komedo sebagai gejala awal akne, alasan mengapa dapat memicu reaksi seperti ini masih belum diketahui.^[4]

Individu yang rawan terkena akne memiliki kelenjar sebaceous berukuran lebih besar yang distimulasi pada saat

pubertas. *Dihydrotestosterone* (DHT) terbukti lebih selektif terhadap sebotis wajah tetapi tidak pada kaki. Hal ini menentukan kecenderungan lesi jerawat ke area tertentu pada tubuh.^[5] Beberapa jalur dan hormon di samping androgen mengatur aktivitas sebotis, misalnya, reseptor yang diaktifkan proliferasi peroksisom, zat reseptor P, hormon yang merangsang melanosit, hormon seperti insulin dan faktor pertumbuhan, hormon pelepas kortikotropin (CRH), vitamin D, dan ektopeptidase.^[6] Sementara itu, produksi sebum terus berlanjut, kegagalan untuk melepaskan keratinosit intra-folikular menghasilkan penyumbatan *pilosebaceous* dengan sebum dan serpihan keratolitik sehingga menghasilkan komedo yang lebih besar. Pada gilirannya, selama proses ini masih berlangsung mengarah ke penyumbatan unit folikel dengan patogen *P.acnes* yang mengarah ke respon inflamasi yang berlebihan.^[7] Sejumlah zat dikeluarkan oleh *P.acnes* dan termasuk enzim lipase dan protease yang berhasil mengganggu dan menurunkan kekuatan dinding folikel dan memulai kaskade inflamasi dan pelepasan faktor kemotaksis.^[8]

Karena akne terikat erat dengan stimulasi androgen dan kelenjar sebaceous, maka manipulasi hormon merupakan salah satu tindakan dalam pengobatan akne. Sampai saat ini, semua obat sistemik yang mengobati akne secara hormon memiliki efek samping menjadi feminimisasi sehingga cara ini hanya berguna pada wanita. Sering diasumsikan bahwa hanya wanita yang hiperandrogenik yang akan mendapat manfaat dari terapi hormon tetapi ini tidak terjadi. Wanita dengan androgen normal dan menstruasi teratur juga akan merespons dengan terapi hormonal.^[2]

Spironolakton adalah anti-androgen yang paling efektif digunakan pada akne. Obat ini diperkenalkan sebagai diuretik pada tahun 1959, ditemukan feminisasi dan penggunaannya sebagai anti-androgen berevolusi tanpa mendapatkan persetujuan pemerintah untuk indikasi tersebut. Spironolakton memiliki sejarah panjang dalam penggunaannya yang aman menurut dokter kulit, tetapi data

yang terbatas dalam mendukung tingkat keamanannya. Roberts dkk mempelajari 395 wanita dalam studi retrospektif tahun 2007-2017 yang diberikan pajanan obat spironolakton sering buang air kecil sebagai efek samping yang paling sering dilaporkan, efektif sebagai terapi akne pada wanita.^[9]

Barker dkk melaporkan tingkat sekresi sebum selama 3 bulan terapi spironolakton untuk akne vulgaris berat. Mereka menemukan pengurangan ketergantungan pada sekresi sebum yang tidak tergantung pada tingkat androgen.^[10] Secara umum ada bukti positif dalam literatur bahwa spironolakton efektif dalam akne, tetapi itu semua dalam studi yang relatif kecil dan tidak memenuhi standar untuk. Layton dkk melakukan tinjauan sistematis literatur dan menemukan bahwa semua uji coba dianggap "memiliki bias yang tinggi" dan memiliki kualitas *evidence* yang baik, rendah atau sangat rendah bahwa obat tersebut belum terbukti menjadi terapi yang efektif dalam pengobatan akne.^[11] Untungnya, bukti anekdot kolektif memberikan dukungan yang baik untuk kegunaan obat ini pada akne.

Spironolakton tampaknya menjadi obat yang aman untuk pengobatan akne. Meskipun itu merupakan diuretik hemat kalium, telah ditemukan bahwa wanita yang diterapi dengan diagnosis akne vulgaris tidak berisiko hiperkalemia.^[12] Karena aktivitas hormonalnya, risiko kanker payudara mungkin ada dengan penggunaan spironolakton. Namun, pada sebuah studi retrospektif baru-baru ini pada lebih dari dua juta wanita Denmark yang menerima obat ini tidak ada peningkatan kanker payudara atau kelainan ginekologis lain yang signifikan secara statistik.^[13]

Cyproterone acetate adalah pemblokir androgen yang tersedia di Eropa sebagai kombinasi kontrasepsi bersama dengan etinil estradiol dan telah terbukti bermanfaat dalam terapi akne.^[14] Kontrasepsi oral lainnya (OCP) juga berguna dalam mengobati akne. *Drospirinone* merupakan kerabat kimia dari spironolakton dan tersedia dalam beberapa persiapan OCP yang telah terbukti efektif dalam terapi akne.^[15]

Semua kontrasepsi kombinasi yang menghambat ovulasi bekerja menekan produksi androgen dan dapat digunakan dalam terapi akne. Kesimpulan yang kuat tentang manfaat relatif dari OCP dapat digunakan dalam terapi akne.^[16] Sebuah meta-analisis baru-baru ini membandingkan respon akne terhadap antibiotik atau terapi OCP ditemukan bahwa antibiotik lebih unggul pada 3 bulan pertama tetapi setara dengan OCP pada 6 bulan. Mengingat kekhawatiran yang cukup tinggi tentang penggunaan antibiotik yang berlebihan, mungkin OCP adalah pilihan yang lebih baik untuk terapi akne jangka panjang. Juga harus dipertimbangkan bahwa OCP membawa risiko sangat kecil pada penyakit tromboemboli. Sehingga OCP tidak bisa dikatakan sebagai terapi untuk akne walaupun tidak memiliki risiko tromboemboli. Tentu saja wanita yang menginginkan menjadi pengobatan akne dapat mengambil manfaat dari OCP tersebut.^[17]

Isotretinoin adalah retinoid yang berguna dalam terapi akne. Retinoid oral lainnya, misalnya, *Acetretin* dan *etretinate* memiliki efek minimal pada kelenjar sebaceous yang merupakan target utama pengobatan pada akne. Melnik dalam artikel tinjauan pustakanya telah menunjukkan bahwa efek isotretinoin bukan mencegah pengikatan pada reseptor asam retinoat nuklir, tetapi lebih pada ligan sitosolik yang menginduksi apoptosis pada sebosit.^[18] Selain itu, isotretinoin dapat menormalkan respon imun bawaan berlebihan melalui TLR-2 yang mengandung monosit dan meredam respon terhadap *P.acnes*.^[19]

Sebuah studi prospektif besar (638 pasien dengan akne sedang; 20 mg/hari selama 24 minggu) melaporkan "hasil yang baik" pada sekitar 94% pasien, penurunan kejadian efek samping, dan tingkat kekambuhan 5% pada 4 tahun. Studi pengamatan yang lebih kecil (dosis sekitar 20 mg/d) mendukung temuan ini; 2 penelitian melaporkan peningkatan hasil dengan dosis kumulatif total 120mg/kg. Obat ini efektif dalam semua dosis dan tidak ada perbedaan yang signifikan dalam perbaikan akne yang terlihat di antara

kelompok. Tercatat bahwa 42% dari mereka yang diobati dengan dosis kurang dari 120mg/kg memerlukan pengobatan ulang. Pemberian dosis harus mempertimbangkan manfaat, meminimalkan efek samping dan respons klinis terhadap akne.^[20]

Baru-baru ini, sebuah penelitian *single-center* melaporkan penggunaan 1,6 mg/kg/hari untuk dosis kumulatif sekitar 290 mg/kg pada 80 pasien. Tidak ada efek samping yang menyebabkan penghentian pengobatan. Selama 3 tahun penelitian, 12,5% pasien terjadi kekambuhan dan membutuhkan perawatan ulang. Pada pasien yang lainnya pasien bebas akne pada akhir percobaan selama 3 bulan tersebut. Studi kedua melaporkan 180 pasien yang diobati dengan isotretinoin dalam berbagai dosis. Mereka dibagi menjadi dua kelompok untuk analisis, mereka yang menerima <220 mg/kg dan satu kelompok lain dengan dosis >220mg/kg. Tingkat kekambuhan pada 1 tahun adalah 47,4% pada kelompok dosis rendah dan 26,9% pada kelompok dosis tinggi.^[21]

Faktor-faktor yang menentukan kemungkinan kekambuhan setelah perawatan isotretinoin, dosis merupakan faktor dan penyerapan obat adalah variabel yang sama pentingnya dengan dosis obat yang diberikan. Ada formulasi isotretinoin yang lebih baru, isotretinoin lidose, yang meminimalkan efek makanan dan mendapat penyerapan substansial jika dikonsumsi dengan perut kosong.^[21] Faktor-faktor lain yang tampaknya menyebabkan kekambuhan pasca-isotretinoin termasuk usia dini timbulnya akne dan kebutuhan akan obat tersebut saat masih muda. Meskipun mekanisme ini terbukti, hal ini mencerminkan kecenderungan kelenjar sebaceous yang terlalu aktif atau hipersensitivitas berlebihan terhadap *P.acnes* yang memungkinkan akne muncul kembali. Demikian juga wanita virilisasi yang memiliki androgen tinggi tampaknya lebih mudah memulihkan aktivitas sebaceous pasca isotretinoin dan mungkin perlu perawatan berulang. Diperlukan lebih banyak studi di kedua bidang ini.^[22]

Masalah utama dengan mengkonsumsi isotretinoin dalam mencegah/ mengobati akne memiliki risiko bayi cacat lahir. Isotretinoin menyebabkan bayi cacat lahir pada 25% bayi yang terpapar selama trimester pertama.^[23] Embriopati isotretinoin termasuk malformasi telinga, cacat SSP, dan cacat kardiovaskular.^[24] Masalah yang sering dan jarang terjadi berkaitan dengan akne tercantum dalam Tabel 1.

Selama bertahun-tahun, laporan-laporan kasus yang tersebar dan studi retrospektif yang kecil telah menjelaskan hubungan antara terapi isotretinoin dan penyakit radang usus (*inflammatory bowel disease*; IBD). Hingga saat ini belum ada penelitian besar yang membahas masalah ini. Dalam beberapa tahun terakhir penelitian yang sangat besar telah melaporkan kejadian IBD sebagai konsekuensi dari pengobatan isotretinoin.^[25] Mereka tidak menemukan hubungan antara obat tersebut dan IBD. Menariknya, banyak dukungan untuk hubungan sebab akibat antara obat ini dan IBD berasal dari sistem pelaporan kejadian efek samping obat FDA US yang mengidentifikasi 2.214 kasus dihasilkan dari penggunaan isotretinoin.^[22]

Tabel 1. Efek samping yang terkait dengan terapi isotretinoin^[22]

Sering
Kulit dan bibir kering
Hipertrigliseridemia
Mialgia
Jarang
Mata kering
Penglihatan malam berkurang
Akne Fulminans
Gangguan kejiwaan
Gangguan hati

Pemantauan laboratorium selama perawatan isotretinoin saat ini tidak memiliki standar yang jelas.^[26] Tes yang biasanya diperiksa adalah *aspartate transaminase* (AST), *alanine aminotransferase* (ALT), pemeriksaan darah lengkap, profil Lipid, dan *human Chorionic Gonadotropin* (hCG). Banyak dokter memesan tes bulanan lainnya namun lebih jarang. Hansen dkk juga menemukan bahwa di antara pasien

mereka, kelainan signifikan jarang terjadi yang berasal dari tes awal dan 2 bulan selanjutnya.^[27] Webster dkk meninjau temuan laboratorium di 246 pasien berturut-turut yang diobati dengan isotretinoin. AST, ALT, *Gamma-glutamyl transferase* (GGT), *creatinine kinase* (CK), darah lengkap, dan lipid diukur. Tidak ada kelainan darah lengkap yang signifikan terjadi. Elevasi AST dan ALT ringan dan tidak disertai dengan elevasi GGT, menunjukkan bahwa elevasi ini bukan dari sumber hepatic. Sebagian besar peningkatan ALT dan AST disertai dengan peningkatan CK, menunjukkan sumber otot. Ketinggian CK cukup umum dan sebagian besar pada pria muda, misalnya, 4 x normal atau lebih besar. Biasanya, pasien-pasien ini terlibat dalam aktivitas fisik yang berat dan sebagian besar tidak menunjukkan gejala.^[28]

Akne fulminans adalah erupsi eksplosif yang secara klasik disertai dengan demam, artralgia, leukositosis, dan lesi akne ulseratif. Selama 30 tahun terakhir telah diamati bahwa isotretinoin dapat memicu pembentukam akne fulminan terbatas pada kulit.^[28] Ini biasanya terjadi pada awal terapi pasien dengan akne batang nodular. Dosis awal isotretinoin yang tinggi menjadi faktor risiko terjadinya akne fulminans. Respons yang tepat adalah menurunkan atau menghentikan isotretinoin dan memulai kortikosteroid oral hingga isotretinoin dapat digunakan kembali.^[22]

Pseudotumor cerebri adalah komplikasi terapi isotretinoin yang jarang. Etiologi dan hubungannya dengan obat tidak pasti. Serangkaian kasus baru-baru ini telah mendokumentasikan penggunaan isotretinoin yang aman pada tiga pasien akne yang sebelumnya memiliki episode psuedotumor cerebri.^[29]

Perubahan mineralisasi tulang telah dilaporkan sebagai hasil dari terapi isotretinoin dalam beberapa studi kecil. Sebuah penelitian baru-baru ini tentang keamanan dua formulasi isotretinoin mengamati *Bone Mineral Density* (BMD) pada 476 pasien sebelum dan sesudah 20 minggu. Hanya satu pasien yang mengalami sedikit penurunan sehingga

efek terkait obat tidak dapat dikesampingkan.^[30]

Isotretinoin telah memiliki laporan gangguan kejiwaan terkait dengan terapi. Sebagian besar adalah serangkaian kasus kecil atau laporan kasus pasien tunggal dan tidak mungkin untuk menentukan apakah benar-benar ada risiko. Pada tahun 2008, pasien yang dirawat di rumah sakit Quebec terdapat depresi dan memiliki risiko relatif 2,68 (CI 1,0-6,5) dari paparan isotretinoin. Dalam sebuah studi keselamatan 476 pasien yang menerima isotretinoin yang termasuk evaluasi psikologis setiap pasien, ada 56 efek samping kejiwaan yang muncul termasuk insomnia, kecemasan, depresi, perubahan suasana hati, gangguan tidur dan serangan panik.^[31] Huang dan Cheng pada tahun 2017 melakukan tinjauan sistemik dan meta-analisis literatur tentang isotretinoin dan depresi. Mereka menemukan tidak ada perbedaan dalam skor depresi pasien yang diobati dengan isotretinoin vs terapi alternatif. Prevalensi depresi setelah isotretinoin menurun secara signifikan dan rata-rata skor depresi menurun selama terapi. Dengan demikian, bahwa data ini menunjukkan bahwa isotretinoin tidak menyebabkan gangguan afektif pada sebagian besar pasien. Namun harus diingat bahwa ada kemungkinan kecil isotretinoin dapat memicu masalah kejiwaan.^[32]

4. SIMPULAN

Terapi hormon disediakan tidak hanya untuk pasien dengan penanda biokimia hiperandrogenisme tetapi juga untuk kasus yang parah dan resisten serta bagi pasien yang menunjukkan perjalanan penyakit tidak jelas dan frekuensi serangan jerawat yang tinggi tanpa hiperandrogenemia. Evaluasi hormon wajib dan disediakan untuk kasus-kasus yang resisten terhadap antibiotik dan bagi mereka yang gagal pada terapi konvensional. Pemahaman yang memadai tentang mekanisme hormonal dalam tubuh manusia dapat menunjukkan pengobatan jerawat yang optimal, lebih cepat, dan lebih tepat. Penggunaan isotretinoin oral juga sangat berguna dalam terapi akne vulgaris dan sedikit memiliki efek samping. Jadi,

tatalaksana pada akne vulgaris yang resisten antibiotik dan tidak menunjukkan hasil pada terapi standar dapat diberikan terapi sistemik non-antimikroba lainnya seperti terapi hormon dan non-hormon.

DAFTAR PUSTAKA

1. Suh DH, Kwon HH. *What's new in the pathophysiology of acne?* Br J Dermatol. 2015 Jul;172(Suppl 1):13–9.
2. Elsaie ML. *Hormonal treatment of acne vulgaris: an update.* Clin Cosmet Investig Dermatol. 2016;9:241–8.
3. Ghosh S, Chaudhuri S, Jain VK, Aggarwal K. *Profiling and hormonal therapy for acne in women.* Indian J Dermatol. 2014 Mar;59(2):107–15.
4. Gollnick HPM, Dreno B. *Pathophysiology and management of acne.* J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 Jun;29(Suppl 4):1–2.
5. Husein-ElAhmed H. *Management of acne vulgaris with hormonal therapies in adult female patients.* Dermatol Ther. 2015;28(3):166–72.
6. Bettoli V, Zauli S, Virgili A. *Is hormonal treatment still an option in acne today?* Br J Dermatol. 2015 Jul;172(Suppl 1):37–46.
7. Beylot C, Auffret N, Poli F, Claudel J-P, Leccia M-T, Del Giudice P, et al. *Propionibacterium acnes: an update on its role in the pathogenesis of acne.* J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Mar;28(3):271–8.
8. Gollnick HPM. *From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment.* J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 Jun;29(Suppl 5):1–7.
9. Roberts EE, Nowsheen S, Davis MDP, McEvoy MT, Newman CC, Sartori Valinotti JC, et al. *Treatment of acne with spironolactone: a retrospective review of 395 adult patients at Mayo Clinic, 2007-2017.* J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Feb;Feb(1):1–4.



10. Barker RA, Wilcox C, Layton AM. *Oral Spironolactone for Acne Vulgaris in Adult Females: An Update of the Literature*. Am J Clin Dermatol. 2020 Mar;1(1):2–6.
11. Layton AM, Eady EA, Whitehouse H, Del JQ, Fedorowicz Z, Zuuren EJ Van. *Oral Spironolactone for Acne Vulgaris in Adult Females: A Hybrid Systematic Review*. Am J Clin Dermatol. 2017;18(2):169–91.
12. Plovanich M, Weng QY, Mostaghimi A. *Low Usefulness of Potassium Monitoring Among Healthy Young Women Taking Spironolactone for Acne*. JAMA Dermatology. 2015;151(9):941–4.
13. Lortscher D, Admani S, Satur N, Eichenfield LF. *Hormonal Contraceptives and Acne: A Retrospective Analysis of 2147 Patients*. J drugs dermatology JDD. 2016 Jun;15(6):670–4.
14. Trivedi MK, Shinkai K, Murase JE. *A Review of hormone-based therapies to treat adult acne vulgaris in women*. Int J women's dermatology. 2017 Mar 30;3(1):44–52.
15. Barros B, Thiboutot D. *Hormonal Therapies For Acne*. Clin Dermatol. 2017;35(2):168–72.
16. Słopeń R, Milewska E, Rynio P, Męczekalski B. *Use of oral contraceptives for management of acne vulgaris and hirsutism in women of reproductive and late reproductive age*. Prz menopauzalny = Menopause Rev. 2018 Mar;17(1):1–4.
17. Koo EB, Petersen TD, Kimball AB. *Meta-analysis comparing efficacy of antibiotics versus oral contraceptives in acne vulgaris*. J Am Dermatology. 2014;71(3):450–9.
18. Melnik BC. *Apoptosis May Explain the Pharmacological Mode of Action and Adverse Effects of Isotretinoin, Including Teratogenicity*. Acta Derm Venereol. 2017;97:173–81.
19. Lee YB, Byun EJ, Kim HS. *Potential Role of the Microbiome in Acne: A Comprehensive Review*. J Clin Med. 2019;8(987):1–25.
20. Brar G, Grewal P, Korownyk C. *Is less more with isotretinoin and acne?* Can Fam Physician. 2016;62(May):409.
21. Leyden JJ, Rosso JQ Del, Mcguigan KA. *The Use of Isotretinoin in the Treatment of Acne Vulgaris*. J Clin Aesthet Dermatol. 2014;7(2 Suppl):S3-21.
22. Webster G. *Systemic Nonantibiotic Therapy in Acne and Rosacea*. In: Biologic and Systemic Agents in Dermatology. New York: Springer International Publishing; 2018. p. 525–9.
23. Webster GF, Leyden JJ, Gross JA. *Results of a Phase III, double-blind, randomized, parallel-group, non-inferiority study evaluating the safety and efficacy of isotretinoin-Lidose in patients with severe recalcitrant nodular acne*. J Drugs Dermatol. 2014 Jun;13(6):665–70.
24. Henry D, Dormuth C, Winqvist B, Carney G, Bugden S, Teare G, et al. *Occurrence of pregnancy and pregnancy outcomes during isotretinoin therapy*. CMAJ. 2016;188(10):723–30.
25. Webster GFM. *Isotretinoin: Mechanism of Action and Patient Selection*. Semin Cutan Med Surg. 2015 Sep;34(5):S86-8.
26. Lee YH, Scharnitz TP, Muscat J, Chen A, Gupta-elera G, Kirby JS. *Laboratory Monitoring During Isotretinoin Therapy for Acne: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA Dermatology. 2016;152(1):35–44.
27. Hansen TJ, Lucking SM, Miller JJ, Kirby JS, Thiboutot DM, Zaenglein AL. *Standardized laboratory monitoring with use of isotretinoin in acne*. J Am Dermatology. 2016;75(2):323–8.
28. Webster GF, Webster TG, Grimes LR. *Laboratory tests in patients treated with isotretinoin: occurrence of liver and muscle abnormalities and failure of AST*



- and ALT to predict liver abnormality. *Dermatol Online J*. 2017 May;23(5):13030/qt7rv7j80p.
29. Tintle SJ, Harper JC, Webster GF, Kim GK, Thiboutot DM. *Safe Use of Therapeutic-Dose Oral Isotretinoin in Patients With a History of Pseudotumor Cerebri*. *JAMA dermatology*. 2016 May;152(5):582–4.
30. Miziołek B, Bergler-czop B, Stańkowska A, Brzezińska-wcisło L. *The safety of isotretinoin treatment in patients with bone fractures*. *Adv Dermatology Allergol*. 2019;36(1):18–24.
31. Suuberg A. *Psychiatric and Developmental Effects of Isotretinoin (Retinoid) Treatment for Acne Vulgaris*. *Curr Ther Res*. 2019;90:27–31.
32. Huang Y, Cheng Y. *Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: A systematic review and meta-analysis*. *J Am Dermatology*. 2017;76(6):1068–76.



TERAPI IMUNOLOGI PADA MELANOMA

Muhamad Addin Syakir¹, Dwi Indria
Anggraini²

¹Program Studi Profesi Dokter, Fakultas
Kedokteran, Universitas Lampung

²Departemen Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin,
Rumah Sakit Dr. H. Abdoel Moeloek – Fakultas
Kedokteran, Universitas Lampung

ABSTRAK

Pendahuluan: Imunoterapi untuk kanker digunakan berdasarkan prinsip penyakitnya bahwa sistem kekebalan tubuh mampu menghasilkan respons imun terhadap sel-sel tumor. Saat ini tatalaksana yang tersedia untuk pasien melanoma selektif berdasarkan tingkat respons dari penyakitnya.

Metode: Artikel ini disusun menggunakan metode *literature review*, menggunakan 32 sumber berasal dari jurnal dan buku hasil *literature searching* dari *search engine* (Google dan Google Scholar) dan *electronic source of database* (PubMed, MeSH, Medline, dan SCOPUS).

Hasil: *Interferon-α* telah disetujui untuk pengobatan adjuvan stadium III melanoma dengan peningkatan *survival rate*. Diperlukan pendekatan baru dan lebih inovatif dengan peningkatan efek terapi. Prognosis pasien dengan melanoma metastasis di dunia telah berubah secara dramatis sejak adanya imun checkpoint inhibitor. Ipilimumab, yang menargetkan protein *cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4* (CTLA-4) adalah agen pertama yang ada. Selanjutnya nivolumab dan pembrolizumab yang berikatan dengan *protein programmed death protein 1* (PD-1) telah terbukti lebih efektif dan lebih rendah angka toksisitasnya daripada ipilimumab. Kombinasi nivolumab atau pembrolizumab dengan ipilimumab telah menghasilkan peningkatan tingkat respons dan hasil *survival rate* pasien. Tinjauan pustaka ini akan mengeksplorasi data uji klinis penting yang telah menyebabkan penggunaan agen imunoterapi ini di dunia dan beberapa hasil uji klinis yang saat ini dilaporkan untuk terapi kombinasi baru.

Simpulan: Saat ini terapi imunologi untuk tatalaksana melanoma dapat di terapkan.

Kata kunci: Imunoterapi, kanker kulit, melanoma, tatalaksana

IMMUNOLOGICAL THERAPY IN MELANOMA

ABSTRACT

Introduction: Immunotherapy for cancer is used based on the principle of the disease that the immune system is able to produce an immune response to tumor cells. Treatment is currently available for selective melanoma patients based on the response rate of the disease.

Methods: This article was compiled using the literature review method, using 32 sources derived from journals and books resulting from literature searching from search engines (Google and Google Scholar) and electronic sources of databases (PubMed, MeSH, Medline, and SCOPUS).

Results: *Interferon-α* was approved for the treatment of adjuvant stage III melanoma with increased survival rate. New and more innovative approaches are needed with increasing therapeutic effects. The prognosis of patients with metastatic melanoma in the world has

changed dramatically since the presence of an immune checkpoint inhibitor. Ipilimumab, which targets the cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) protein, is the first agent that exists. Furthermore, nivolumab and pembrolizumab that bind to programmed death protein 1 (PD-1) proteins have been shown to be more effective and lower in toxicity than ipilimumab. The combination of nivolumab or pembrolizumab with ipilimumab has resulted in increased response rates and patient survival rate results. This literature review will explore important clinical trial data that have led to the use of this immunotherapy agent in the world and some clinical trial results currently reported for new combination therapies. **Conclusion:** At present immunology therapy for melanoma management can be applied.

Keywords: Immunotherapy, management, melanoma, skin cancer.

1. PENDAHULUAN

Terapi kanker secara imunologi merupakan merevolusi pengobatan kanker yang terbaru dan banyak hasil yang baik yang dilaporkan di berbagai macam keganasan. Melanoma maligna salah satu kanker yang menjadi sorotan akhir-akhir ini dalam terapi imunologi. Melanoma maligna adalah neoplasma (tumor ganas) kulit yang paling banyak menimbulkan kematian di Amerika Serikat dan Eropa dengan jumlah insiden yang masih terus meningkat. Di Indonesia, menurut data histopatologis penelitian Muhartono tahun 2017, kanker kulit merupakan salah satu kanker dari tiga kanker yang paling sering ditemui. Melanoma maligna menempati urutan ke-5 pada laki laki dan urutan ke 7 pada wanita dari keganasan yang sering ditemukan. Melanoma maligna menyumbang 1 – 2% dari semua kematian akibat kanker.^[1]

Meskipun melanoma lebih sering didiagnosis pada orang tua, namun dapat juga terbentuk pada orang yang lebih muda. Lebih dari 900 orang dewasa berusia di bawah 35 terdiagnosis dengan melanoma setiap tahun di Inggris, dan ini merupakan adalah kanker paling sering terjadi kedua pada orang dewasa yang berusia antara 25 dan 49 tahun. Oleh karena itu, melanoma menyebabkan angka mortalitas yang meningkat daripada kanker lain. Kebanyakan melanoma terjadi pada orang dengan kulit pucat. Faktor risiko lain adalah kulit yang cenderung terbakar di bawah sinar matahari, memiliki banyak tahi lalat, terpapar sinar matahari yang intermiten dan sering terbakar sinar matahari.^[2]

Melanoma ganas dengan mudah didefinisikan sebagai neoplasma ganas yang berasal dari sel melanosit.

Sebagian besar melanosit berada di kulit di lapisan basal epidermis, dipisahkan oleh keratinosit. Bagian tubuh lain yang terdapat melanosit mungkin saja dapat terjadi melanoma contohnya saluran uveal mata dan berbagai permukaan mukosa, seperti mukosa sinonasal, mukosa mulut, dan vulva.^[3]

Sampai saat ini tatalaksana yang tersedia untuk pasien dengan melanoma masih terbatas. Pada pasien dengan metastasis, kemoterapi, terapi biologik (mis. Interleukin 2 [IL-2], limfosit yang menginfiltrasi tumor, dan kombinasi biokemoterapi telah menghasilkan tingkat respons rendah sekitar 20% hingga 30%. Untuk pasien yang berisiko tinggi dengan kasus relaps, pengobatan dengan interferon α 2b (IFN- α) dalam terapi ajuvan telah terbukti meningkatkan *survival* bebas penyakit dibandingkan dengan observasi saja pada pasien dengan stadium IIb atau stadium III. Diperlukan pendekatan baru dan inovatif serta terapi yang lebih efektif untuk terapi melanoma. Salah satu pendekatan yang menjanjikan adalah terapi imunoterapi.^[4]

2. METODE

Tinjauan pustaka ini dicari menggunakan metode *literature searching*. Literature searching menggunakan bantuan *search engine* (Google dan Google Scholar) dan *electronic source of database* (PubMed, MeSH, Medline, dan SCOPUS). Studi-studi berbahasa Inggris yang diterbitkan antara tahun 2014 hingga 2019. Istilah dalam pencarian termasuk: *patient care team, patient care planning, primary nursing care, case management, critical pathways, guidelines, practice guidelines, disease management, comprehensive health care*, dan

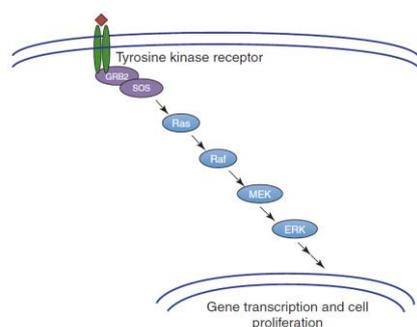
ambulatory care yang berhubungan dengan terapi imunologi pada melanoma. Setelah pencarian, didapatkan 32 sumber pustaka yang berasal dari jurnal maupun buku.

3. PEMBAHASAN

Tatalaksana awal dari banyak kasus melanoma yaitu pembedahan, karena sebagian besar melanoma dapat disembuhkan dengan eksisi lokal yang luas. Namun, jika pada pasien terdapat penyebaran yang luas, obat sistemik diperlukan. Di masa lalu, agen kemoterapi tradisional tidak banyak memperbaiki *survival* dari seseorang dengan melanoma. Di antara obat-obat kemoterapi yang ada, *dacarbazine* merupakan obat yang paling efektif. Penjelasan yang lebih dalam tentang patogenesis melanoma, menjadikan semakin banyak pilihan pengobatan. Obat-obatan baru dapat bekerja melalui dua mekanisme: obat yang menargetkan perubahan jalur yang disebabkan oleh mutasi gen ("*targeted therapy*") atau obat yang menambah sistem kekebalan tubuh untuk melawan kanker ("*imunoterapi*").^[5]

3.1. Targeted therapy

Kunci terapi melanoma yang ditargetkan berputar di sekitar jalur *mitogen-activated protein (MAP) kinase* (Gambar. 1). Sebagai pengatur proliferasi sel, aktivasi dari jalur MAP kinase dapat menyebabkan perkembangan melanoma.^[6] Sekitar 40-60% melanoma mengandung mutasi aktif pada BRAF. Sebagian besar melanoma mengaktifkan mutasi yang



Gambar 1. Jalur MAP kinase. Aktivasi reseptor tirosin kinase memulai kaskade yang menghasilkan proliferasi sel.^[5]

menyebabkan perubahan pada kodon 600 dari valin menjadi asam glutamat (BRAF V600E).^[7]

Vemurafenib dan dabrafenib merupakan obat kemoterapi penghambat mutasi BRAF dan karena itu digunakan untuk mengobati melanoma. Dalam percobaan fase III, vemurafenib dibandingkan dengan *dacarbazine* pada 675 pasien dengan kanker stadium IIIc atau stadium IV yang tidak diobati. *Survival* pasien dihitung pada bulan ke-6 dan ditemukan 84% untuk vemurafenib dan 64% untuk *dacarbazine*. *Survival* secara keseluruhan dan *survival* bebas dari perkembangan penyakit adalah 13,6 dan 9,7 bulan untuk vemurafenib dibandingkan 5,3 dan 1,6 bulan untuk *dacarbazine*. Efek samping yang paling sering ditimbulkan adalah efek samping *grade* 1-2 seperti artralgia (50%), kelelahan (43%), fotosensitifitas (37%), dan ruam (32%). Efek samping *grade* 3-4 yang lebih parah yang terjadi yaitu kanker kulit sel skuamosa (SCC) (19%), keratoacanthomas (KA) (10%), ruam (9%), dan tes fungsi hati abnormal (11%).^[7] Meskipun jarang, perlu dicatat bahwa vemurafenib dapat menyebabkan perpanjangan QT pada elektrokardiografi.^[8]

Dalam uji coba fase III, dabrafenib dibandingkan dengan *dacarbazine* pada 250 pasien dengan melanoma stadium III atau stadium IV yang tidak diobati. *Survival rate* secara keseluruhan lebih baik dabrafenib tetapi tidak signifikan secara statistik. *Survival* bebas dari berkembangnya penyakit adalah 5,1 bulan untuk dabrafenib dibandingkan 2,7 bulan untuk *dacarbazine*. Efek samping *grade* 2 yang paling sering terjadi adalah hiperkeratosis (12%), eritrodisestesia palmar-plantar (6%), pireksia (8%), dan kelelahan (5%). Kejadian efek samping *grade* 3 atau 4 yang lebih parah jarang terjadi. SCC atau KA terjadi pada 2% atau 4% untuk *kelas* 2 dan 3, masing-masing.

Sering terjadi adanya SCC dan KA pada pasien dengan kedua inhibitor BRAF. Kanker-kanker ini biasanya terbentuk tidak lama setelah dimulainya pengobatan dan biasanya ditatalaksana dengan pembedahan. Studi lebih lanjut menunjukkan bahwa pasien ini memiliki

mutasi protein RAS yang sudah ada di kulit mereka. Ketika mengalami penghambatan BRAF, mutasi protein RAS ini secara paradoks meningkatkan sinyal pada *pathway* dan menyebabkan terjadinya SCC dan KA.^[9]

Perkembangan obat inhibitor BRAF merupakan terobosan yang cukup besar, namun tidak efektif sebagai monoterapi, karena obat ini terdapat resistensi terhadap obat dalam membatasi *survival* dari perkembangan melanoma. Jalur MAP kinase diaktifkan kembali, biasanya difasilitasi melalui mutasi sekunder pada gen seperti RAS, BRAF, dan MEK.^[10,11] Inhibitor MEK, seperti trametinib dan cobimetinib, memblokir jalur MAP kinase yang sama, tetapi lebih jauh ke bagian hilir pada jalurnya. Obat ini digunakan dalam kombinasi dengan inhibitor BRAF untuk melanoma positif-BRAF.^[12]

Dalam percobaan fase III, trametinib dibandingkan dengan dacarbazine atau paclitaxel pada 322 pasien melanoma yang belum pernah menerima pengobatan inhibitor BRAF sebelumnya. Tingkat kelangsungan hidup secara keseluruhan (*survival rate*) pada bulan ke-6 adalah 81% berbanding 67%. *Survival* dengan bebas berkembangnya penyakit adalah 4,8 bulan untuk dabrafenib dibandingkan 1,5 bulan untuk dacarbazine. Efek samping yang paling umum adalah ruam, diare, kelelahan, dan edema. Efek samping lainnya termasuk masalah jantung seperti penurunan fraksi ejeksi atau disfungsi ventrikel dan masalah oftalmologis seperti perubahan penglihatan dan korioretinopati reversibel. Tidak ada SCC atau KA yang menjadi efek samping.^[13]

Kombinasi BRAF dan MEK inhibitor menghasilkan peningkatan hasil yang baik. Cobimetinib dikombinasikan dengan vemurafenib versus vemurafenib saja telah terbukti meningkatkan *survival rate* rata-rata menjadi 22,3 bulan dari 17,4 bulan. Kelompok dengan kombinasi memiliki tingkat efek samping yang lebih tinggi, termasuk peningkatan *gamma-glutamyl transferase*, *creatine phosphokinase*, dan *alanine transaminase* serta efek samping seperti demam dan dehidrasi.^[14] Trametinib

dalam kombinasi dengan dabrafenib dibandingkan dengan monoterapi dengan inhibitor BRAF saja (baik dabrafenib atau vemurafenib) juga telah menunjukkan peningkatan *survival rate* dan *survival* dari tidak adanya perkembangan penyakit. Kombinasi trametinib dengan dabrafenib akan menyebabkan diare, menggigil, atau demam.^[15] Terapi kombinasi menunjukkan secara signifikan lebih sedikit kejadian SCC atau KA daripada monoterapi BRAF.^[16]

3.2. Imunoterapi

Strategi pengobatan lain yaitu mendorong sistem kekebalan tubuh dalam mengenali dan menghilangkan melanoma. Ketika *antigen-presenting cell* (APC) menampilkan protein intraseluler ke sel T, perlu ada sinyal *co-stimulatory* agar sel T menjadi aktif. Hal ini terjadi ketika molekul B7 berikatan dengan CD28 pada sel T. Jika sinyal penghambat dikirim mengakibatkan (adanya "*checkpoint*") sel T tidak jadi aktif. Ini dapat terjadi ketika molekul B7 pada APC berikatan dengan reseptor antigen limfosit T sitotoksik (CTLA-4) pada sel T atau ketika *cell death ligand* (PD-L1) dari sel tumor mengikat *cell death 1 receptor* (PD-1) pada sel T. Dasar dari imunoterapi adalah untuk mem-*bypass checkpoint* sistem imun ini sehingga sel-sel T mengenali dan menargetkan sel-sel kanker dengan tepat.^[17]

Ipilimumab merupakan obat yang bekerja sebagai antibodi monoklonal yang mengikat CTLA-4 dan telah disetujui dalam pengobatan melanoma yang metastasis dan sebagai terapi tambahan pada kasus berisiko tinggi. Satu percobaan fase III membandingkan ipilimumab plus dacarbazine versus dacarbazine saja menemukan tingkat *survival rate* pada tahun ke-5 18% berbanding 9%.^[18] Sebuah analisis dengan jumlah pasien yang lebih besar pada tahun 1861 menemukan bahwa kelangsungan hidup keseluruhan rata-rata adalah 11,4 bulan dan bahwa kurva kelangsungan hidup mencapai sekitar 21% setelah 3 tahun terlepas dari terapi sebelumnya.^[19] Efek samping dari ipilimumab yaitu mempengaruhi imunitas

hingga 85%. Efek samping yang terjadi yaitu pada *grade* 3 atau lebih termasuk diare, toksisitas hati, dan ruam. Sebagian besar kasus dapat diobati dengan immunosupresi, baik dengan kortikosteroid atau inhibitor TNF alpha. Bagaimanapun penting yaitu efek samping pengobatan ini tidak mempengaruhi respons tumor terhadap ipilimumab.^[20]

Pembrolizumab dan nivolumab merupakan antibodi monoklonal yang mengikat PD-1. Sebuah penelitian yang membandingkan dua dosis berbeda dari pembrolizumab (2 mg/kg atau 10mg/kg) dibandingkan dengan pengobatan kemoterapi menemukan tingkat *survival* pasien pada tahun ke-2 secara keseluruhan yaitu 36, 38, dan 30%.^[21] Nivolumab telah dibandingkan dengan kemoterapi dalam uji fase 3 dan telah menunjukkan peningkatan *survival rate* secara keseluruhan (73% vs 42% dalam satu studi).^[22,23] Kenyataannya, penanda tumor yang terdapat pada PD-L1 akan memiliki respon lebih baik, tetapi beberapa tumor yang tidak memiliki PD-L1 juga menunjukkan ada respon.^[24] Efek sampingnya juga berhubungan dengan kekebalan tubuh dan terjadi pada 71% pasien. Gejala paling sering muncul adalah kelelahan, diare, ruam, dan gatal-gatal.^[25]

Inhibitor PD-1 saat ini merupakan *checkpoint* inhibitor yang paling efektif pada melanoma dibandingkan dengan inhibitor CTLA-4. Nivolumab memiliki tingkat *survival* 2 tahun yang lebih baik yaitu 55% berbanding 43% dengan efek samping yang lebih sedikit daripada ipilimumab.^[26]

Kombinasi pembrolizumab/ nivolumab dengan ipilimumab juga telah menunjukkan tingkat respons yang lebih baik, tetapi dengan efek samping yang lebih sering muncul dan lebih parah.^[27] Lebih banyak penelitian yang meneliti pilihan kombinasi pengobatan berurutan dengan kedua jenis *checkpoint* inhibitor ini. Beberapa tumor resisten terhadap inhibitor PD-1, sehingga tidak ada respon atau bahkan munculnya relaps dengan pengobatan. Studi telah menunjukkan bahwa tingkat resisten tumor ini dapat bawaan (60%) atau didapat (25%).^[28,29] Karena pengobatan melalui mekanisme ini masih baru, obat dan rejimen

pengobatan baru kemungkinan akan berkembang.^[30]

3.3. Rekomendasi dan Dosis Pengobatan Saat Ini

Obat sistemik digunakan dalam pengobatan melanoma yang metastasis. Regimen dosis tercantum pada Tabel 1. Imunoterapi sebagai tatalaksana utama. Sebagian besar pasien mulai menggunakan *inhibitor* PD-1, mungkin dalam kombinasi dengan ipilimumab. Pengobatan diberikan sampai akhir penyakit dapat berkembang, efek samping yang tidak dapat ditoleransi, dan manfaat secara klinis akan terlihat. Jika tumor memiliki mutasi BRAF, regimen pengobatan dapat dialihkan ke BRAF dan MEK inhibitor, atau keduanya dapat ditambahkan imunoterapi. Radiasi untuk metastasis otak atau operasi paliatif juga dapat dilakukan. Penelitian sedang dilakukan untuk menentukan urutan prioritas tatalaksana dan kombinasinya untuk obat sistemik.^[4]

Tabel 1. Obat Melanoma Metastatik yang Sering Digunakan^[5]

Nama Obat	Dosis dan Frekuensi
Vemurafenib	960 mg per oral sehari 2 kali
Dabrafenib	150 mg per oral sehari 2 kali
Cobimetinib	60 mg sekali sehari pada hari ke 1 hingga 21 dari setiap siklus 28 hari
Trametinib	2 mg per oral sekali sehari
Ipilimumab	3 mg/kg setiap 3 minggu selama empat dosis (penyakit metastasis)
Nivolumab	10 mg/kg setiap 3 minggu untuk empat dosis, lalu setiap 12 minggu hingga 3 tahun (terapi adjuvan)
Pembrolizumab	240 mg IV setiap 2 minggu
	2 mg/kg IV setiap 3 minggu



Pembedahan telah lama menjadi andalan pengobatan untuk melanoma. Namun, fokus baru pada terapi adjuvant dan neoadjuvant sangat berkembang, target terapi dan imunoterapi menjadi pilihan saat ini. Untuk penyakit stadium III, terapi tambahan dengan ipilimumab atau interferon alfa sudah disetujui tetapi belum menjadi terapi rutin. Interferon alfa memiliki toleransi ke pasien yang buruk, dan pada uji klinis menunjukkan hasil yang kurang konsisten dalam pengobatan. Ipilimumab dosis tinggi dapat diberikan pada 10 mg/kg setiap 3 minggu selama empat dosis dan kemudian setiap 12 minggu hingga 3 tahun, namun memiliki efek samping yang signifikan. Terapi neoadjuvant untuk melanoma yang berisiko tinggi tidak disetujui, tetapi uji coba fase I dan II sedang dilakukan untuk nivolumab dengan atau tanpa ipilimumab dan dabrafenib plus trametinib.^[31,32]

4. SIMPULAN

Terapi imunologi pada melanoma dapat menjadi terapi yang menjanjikan kedepannya. Perlu penelitian lebih lanjut dalam menguji obat baru, jadwal pemberian dosis yang berbeda, dan kombinasi obat yang sudah ada sebelumnya. Mengingat perkembangan yang baik dalam beberapa tahun terakhir, pengobatan melanoma cenderung berubah dengan cepat dengan harapan meningkatkan hasil dari kualitas hidup pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- Muhartono, Hanriko R. *Sosialisasi Bahaya Kanker Kulit (Melanoma Maligna) dan Pemeriksaan Kesehatan Gratis Bagi Masyarakat di Kecamatan Kemiling Bandar Lampung Socialization of Skin Cancer Hazards (Malignant Melanoma) and Free Medical Checkup for Communities in Districts Ke. JPM Ruwa Jurai.* 2017;3:81–4.
- NICE. *Melanoma: assessment and management.* London; 2015.
- Elder DE. *Pathology of melanoma.* Surg Oncol Clin N Am. 2015;24(2):229–37.
- Coit DG, Thompson JA, Algazi A, Andtbacka R, Bichakjian CK, Carson WE 3rd, et al. *Melanoma, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.* J Natl Compr Canc Netw. 2016 Apr;14(4):450–73.
- Martin S, Lo R. *Update in Immunotherapies for Melanoma.* In: Biologic and Systemic Agents in Dermatology. New York: Springer International Publishing; 2018. p. 549–52.
- Wellbrock C, Arozarena I. *The complexity of the ERK/MAP-kinase pathway and the treatment of melanoma skin cancer.* Front Cell Dev Biol. 2016;4(Apr):1–9.
- McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al. *Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study.* Lancet Oncol. 2014 Mar;15(3):323–32.
- Flaherty L, Hamid O, Linette G, Schuchter L, Hallmeyer S, Gonzalez R, et al. *A single-arm, open-label, expanded access study of vemurafenib in patients with metastatic melanoma in the United States.* Cancer J. 2014;20(1):18–24.
- Zaman A, Wu W, Bivona TG. *Targeting oncogenic BRAF: Past, present, and future.* Cancers (Basel). 2019;11(1197):1–19.
- Shi H, Hugo W, Kong X, Hong A, Koya RC, Moriceau G, et al. *Acquired resistance and clonal evolution in melanoma during BRAF inhibitor therapy.* Cancer Discov. 2014 Jan;4(1):80–93.
- Hugo W, Shi H, Sun L, Piva M, Song C, Kong X, et al. *Non-genomic and Immune Evolution of Melanoma Acquiring MAPKi Resistance.* Cell. 2015 Sep;162(6):1271–85.
- Eroglu Z, Ribas A. *Combination therapy with BRAF and MEK inhibitors for melanoma: Latest evidence and place in therapy.* Ther Adv Med Oncol. 2016;8(1):48–56.
- Robert C, Flaherty K, Nathan P, Hersey P, Garbe C, Milhem M, et al.



- Five-year outcomes from a phase 3 METRIC study in patients with BRAF V600 E/K-mutant advanced or metastatic melanoma.* Eur J Cancer. 2019 Mar;109:61–9.
14. Ascierto PA, McArthur GA, Dreno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, et al. *Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial.* Lancet Oncol. 2016 Sep;17(9):1248–60.
 15. Long G V., Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, De Braud F, Larkin J, et al. *Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma.* N Engl J Med. 2014;371(20):1877–88.
 16. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. *Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib.* N Engl J Med. 2015;372(1):30–9.
 17. Koller KM, Wang W, Schell TD, Cozza EM, Kokolus KM, Neves RI, et al. *Malignant melanoma-The cradle of anti-neoplastic immunotherapy.* Crit Rev Oncol Hematol. 2016 Oct;106:25–54.
 18. Maio M, Grob J-J, Aamdal S, Bondarenko I, Robert C, Thomas L, et al. *Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial.* J Clin Oncol. 2015 Apr;33(10):1191–6.
 19. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. *Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma.* J Clin Oncol. 2015 Jun;33(17):1889–14.
 20. Horvat TZ, Adel NG, Dang T-O, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, et al. *Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center.* J Clin Oncol. 2015 Oct;33(28):3193–8.
 21. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. *Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial.* Lancet Oncol. 2015 Aug;16(8):908–18.
 22. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. *Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial.* Lancet Oncol. 2015 Apr;16(4):375–84.
 23. Robert C, Long G V, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. *Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation.* N Engl J Med. 2015 Jan;372(4):320–30.
 24. Ribas A, Hamid O, Daud A, Hodi FS, Wolchok JD, Kefford R, et al. *Association of Pembrolizumab With Tumor Response and Survival Among Patients With Advanced Melanoma.* JAMA. 2016 Apr;315(15):1600–9.
 25. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, Topalian SL, Schadendorf D, Larkin J, et al. *Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma.* J Clin Oncol. 2017 Mar;35(7):785–92.
 26. Schachter J, Ribas A, Long G V, Arance A, Grob J-J, Mortier L, et al. *Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006).* Lancet (London, England). 2017 Oct;390(10105):1853–62.
 27. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, et al. *Updated results from a phase III trial of nivolumab (NIVO) combined with ipilimumab (IPI) in treatment-naive patients*



- (pts) with advanced melanoma (MEL) (CheckMate 067). *J Clin Oncol*. 2016 May 20;34(15 Suppl):9505.
28. Hugo W, Zaretsky JM, Sun L, Song C, Moreno BH, Hu-Lieskovan S, et al. *Genomic and Transcriptomic Features of Response to Anti-PD-1 Therapy in Metastatic Melanoma*. *Cell*. 2017 Jan;168(3):542.
 29. Shin DS, Zaretsky JM, Escuin-Ordinas H, Garcia-Diaz A, Hu-Lieskovan S, Kalbasi A, et al. *Primary Resistance to PD-1 Blockade Mediated by JAK1/2 Mutations*. *Cancer Discov*. 2017 Feb;7(2):188–201.
 30. Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, Ordinas HE-, Hugo W, Hu-Lieskovan S, et al. *Mutations Associated with Acquired Resistance to PD-1 Blockade in Melanoma*. *N Engl J Med*. 2016;375(9):819–29.
 31. Amaria RN, Menzies AM, Burton EM, Scolyer RA, Tetzlaff MT, Antdbacka R, et al. *Neoadjuvant systemic therapy in melanoma: recommendations of the International Neoadjuvant Melanoma Consortium*. *Lancet Oncol*. 2019 Jul;20(7):e378-89.
 32. van Zeijl MCT, van den Eertwegh AJ, Haanen JB, Wouters MWJM. *(Neo)adjuvant systemic therapy for melanoma*. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Mar;43(3):534–43.



ARTERIOVENOUS SHUNT SEBAGAI AKSES HEMODIALISIS PADA PASIEN PENYAKIT GAGAL GINJAL KRONIS

Abed Nego Okthara Sebayang¹, Niko
Azhari Hidayat²

¹Departemen Bedah, Fakultas Kedokteran
HKBP Nommensen Medan, Indonesia

²AV Shunt Indonesia

ABSTRAK

Latar Belakang: *Arteriovenous Shunt (AV Shunt)* merupakan tindakan operasi menyambungkan (anastomosis) arteri dan vena pada lengan atau bagian tubuh lain dengan tujuan menjadikan sambungan tersebut sebagai akses hemodialisis. *AV shunt* adalah *gold standart* Dalam membuat akses vaskuler untuk hemodialisis pada pasien penyakit ginjal kronik. *AV shunt* dibuat untuk meningkatkan efektivitas dari dialysis, mengurangi risiko dan untuk mengurangi risiko serta komplikasi yang dapat terjadi pada akses vaskuler lainnya

Pembahasan: Berdasarkan letaknya, pembuatan *AV shunt* memiliki prioritas yakni pada lengan bagian distal yang tidak dominan. Jika tidak memungkinkan, *AV shunt* dapat dilakukan pada proksimal lengan tidak dominan dan terakhir pada bagian proksimal lengan yang dominan. Lokasi pergelangan tangan menjadi prioritas utama dalam pembuatan *AV shunt* karena memiliki keuntungan yang banyak. Arteri dan vena yang umumnya digunakan adalah arteri radialis dan vena cephalica dan arteri brachialis dengan vena cephalica.

Kesimpulan: *AV shunt* adalah *gold standart* dengan menciptakan akses vaskuler untuk hemodialisis pada pasien penyakit ginjal kronik. Diharapkan melalui tindakan *AV shunt* angka harapan hidup pasien gagal ginjal kronik dapat meningkat dan harus didukung oleh disiplin ilmu lainnya seperti interna, psikolog dan keluarga pasien tersebut.

Kata Kunci: *AV shunt, anastomosis, Hemodialisis*

ABSTRACT

Background: *Arteriovenous Shunt (AV Shunt)* is an anastomosis operation of an artery and vein in the arm or other body part with the aim of making the connection as hemodialysis access. *AV shunt* is the gold standard of creating vascular access for hemodialysis in patients with chronic kidney disease. *AV shunt* was created to increase the effectiveness of dialysis and reduce the risk and complications of other vascular access.

Discussion: Based on its location, making the *AV shunt* has priority, namely the distal arm of the non-dominant arm. If this is not possible, *AV shunt* can be performed proximal to the non-dominant arm and finally to the proximal part of the dominant arm. The location of the wrist is a top priority in making *AV shunt* because it has many advantages. The arteries and veins that are commonly used are the radial arteries with vein cephalica and the brachial arteries with vein cephalica.

Conclusion: *AV shunt* is the gold standard of creating vascular access for hemodialysis in patients with chronic kidney disease. . It is hoped that through the *AV shunt* action the life expectancy of patients with chronic kidney failure can increase and must be supported by other disciplines such as interna, psychologists and the patient's family.

Keyword : *AV shunt, anastomosis, Hemodialysis*

1. PENDAHULUAN

Ginjal merupakan organ tubuh manusia yang memiliki fungsi yang penting, yaitu fungsi ekskresi dan sekresi. Apabila fungsi fisiologi ginjal sudah tinggal sedikit, maka pengobatan konservatif seperti diet, pembatasan konsumsi cairan, obat-obatan, dan lain-lain tidak akan memberikan hasil yang signifikan pada ginjal yang sudah sakit. Hal ini disebut penyakit ginjal kronik.⁽¹⁾

Pasien penyakit ginjal kronik dengan etiologi apapun memerlukan terapi pengganti. Terapi pengganti yang dibutuhkan oleh pasien penyakit ginjal kronik harus dapat menggantikan fungsi ekskresi maupun fungsi endokrin dari ginjal. Hal ini dikarenakan pada penyakit ginjal kronik, kedua fungsi ini memburuk. Terapi pengganti dapat dibagi menjadi dua yaitu transplantasi ginjal dan dialysis. Transplantasi ginjal yang berhasil akan menggantikan seluruh fungsi ginjal yang rusak, sedangkan dialysis menggantikan sebagian fungsi ekskresi. Dialysis dapat digolongkan menjadi dialisis peritoneal dan hemodialisis.^(1,2)

Hemodialisis adalah proses yang melibatkan difusi dan ultrafiltrasi dengan tujuan pembuangan unsur tertentu dari darah dengan memanfaatkan perbedaan laju difusi darah ketika melewati membran semipermeabel. Hemodialisis dilakukan dengan cara memompa darah pasien dan mengalirkannya menuju kompartemen darah yang dibatasi membran semipermeabel buatan dengan kompartemen dialisat. Cairan dialisat memiliki komposisi elektrolit mirip serum normal yang tidak mengandung sisa metabolik dan tidak mengandung pirogen. Cairan darah dan dialisat akan mengalami perubahan konsentrasi dari rendah hingga mencapai konsentrasi zat terlarut yang sama, proses ini disebut difusi. Sedangkan, ultrafiltrasi adalah perpindahan air dari kompartemen darah menuju kompartemen dialisat dengan menaikkan tekanan hidrostatis negatif pada kompartemen dialisat.^(2,3)

Di Indonesia, jumlah pasien hemodialisis meningkat setiap tahunnya. Pada tahun 2014, tercatat sebanyak 17.193 pasien baru. Jumlah ini

mengalami peningkatan pada tahun 2015 sebanyak 21.050 pasien serta tahun 2016 sebanyak 25.446 pasien. Berdasarkan distribusi usia dan jenis kelamin, mayoritas pasien hemodialisis memiliki rentang usia 35 – 64 tahun dengan persentase 74,12% dari keseluruhan pasien aktif hemodialisis dan mayoritas pasien tersebut didominasi oleh laki-laki.^(1,2)

Jumlah dan tekanan darah yang mengalir ke mesin dialisis haruslah adekuat. Oleh karena itu, dibutuhkan suatu akses khusus untuk hemodialisis terutama untuk hemodialisis rutin. Pada umumnya, akses ini dibentuk pada lengan dengan menyambungkan vena lengan dengan arteri radialis atau ulnaris. Hal ini akan menimbulkan *shunt* aliran darah dari arteri ke vena sehingga vena akan membesar dan mengalami epitelialisasi.⁽²⁾

Lokasi AV *shunt* (akses) yang digunakan dalam hemodialisis sangat beragam. Di Indonesia sendiri, para ahli bedah menggunakan akses melalui femoral yang digunakan sebanyak 2%, akses jugular digunakan sebanyak 1% kasus hemodialisis dan akses subclavia digunakan sebanyak 3%. Mayoritas akses yang digunakan adalah akses vaskuler.^{2,3}

2. PEMBAHASAN

Arteriovenous Shunt (AV Shunt) merupakan tindakan operasi menyambungkan (anastomosis) arteri dan vena pada lengan atau bagian tubuh lain dengan tujuan menjadikan sambungan tersebut sebagai akses hemodialisis. AV *shunt* adalah *gold standart* dalam membuat akses vascular untuk hemodialisis pada pasien penyakit ginjal kronik. AV *shunt* dibuat untuk meningkatkan efektivitas fungsi dialisis dan mengurangi risiko serta komplikasi yang dapat terjadi pada akses vaskuler lainnya.^(1,2,3)

AV *Shunt* atau juga disebut *cimino shunt* menyebabkan tekanan lebih tinggi mengalir ke pembuluh darah vena yang telah disambung hingga timbul desiran (*thrill*) maupun *bruit* pada auskultasi. Vena yang telah menjadi lebih besar memungkinkan kemudahan akses *puncture* (tusuk) ke pembuluh darah

untuk hemodialisis. Tanpa akses yang memadai seperti ini, tindakan hemodialisis yang rutin dilakukan oleh vena tidak akan dapat menahan tusukan jarum cuci darah berulang.^(2,3)

Pada prinsipnya, pembuatan AV *shunt* yang baik diawali dari arteri dan vena yang berada pada bagian lengan yang lebih distal dan lengan yang tidak dominan. Hal ini ditunjukkan supaya masih terdapat cadangan arteri dan vena pada bagian proksimal ketika terjadi kegagalan pembuatan akses pada bagian distal.^(1,2)

Berdasarkan letaknya, pembuatan AV *shunt* memiliki prioritas yakni pada lengan bagian distal dan lengan yang tidak dominan. Jika tidak memungkinkan, AV *shunt* dapat dilakukan pada proksimal lengan tidak dominan dan terakhir pada bagian proksimal lengan yang dominan. Lokasi pergelangan tangan menjadi prioritas utama dalam pembuatan AV *shunt* karena memiliki keuntungan yang banyak. Arteri dan vena yang umumnya digunakan adalah arteri radialis dan vena cephalica. Nama lain anastomosis ini adalah radiocephalica fistula.^(3,4)

Pembuatan AV *shunt* juga dapat dilakukan pada arteri brachialis dengan vena cephalica. Tipe anastomosis ini sangat disarankan untuk pasien dengan DM karena keunggulan aliran yang dibentuk dan kecepatan maturasinya. Walaupun dengan metode ini hasilnya sangat baik, namun pada jenis fistula ini sangat sering terjadi insiden "*steal syndrome*", terutama jika arteriotominya sangat panjang. Fistula jenis ini juga dapat membuat hilangnya daerah *forearm* yang tersisa untuk pembuatan akses lain di masa depan. Revanur *et al* (2015) mengatakan bahwa fistula brachiocephalica sangat menguntungkan sebagai alternatif pada pasien tua, wanita dan DM dengan 74% kasus mempertahankan patensi selama satu tahun dari 137 prosedur yang dilakukan^(1,3,4,5,6)

Pemilihan pembuatan AV *shunt brachiocephalica* biasanya dilakukan apabila dari hasil pemeriksaan USG *duplex* tidak ditemukan vena cephalica yang cocok di daerah pergelangan tangan (Vena Cephalica *wrist sinistra* diameter 0,10 cm non

kompresibel), sehingga dipilih daerah yang lebih proksimal (brachiocephalica fistula). Brachiocephalica fistula memiliki angka kegagalan sekitar 10% dan memiliki tingkat patensi jangka panjang yang baik. Pemasangan AV *Shunt* dilakukan bukan pada saat pasien datang ke UGD.^(2,4,5) Sebelum dilakukan pembuatan AV *shunt*, terlebih dahulu dilakukan perbaikan keadaan umum, seperti hemodialisa dengan *double lumen* dan transfusi darah, sehingga pasien tidak mengalami *overload* cairan, Hb meningkat dan ureum menurun. Maturasi primer brachiocephalica fistula membutuhkan waktu 8-12 minggu.^(5,6,7) Sehingga prosedur hemodialisis melalui akses belum dapat langsung dilakukan pasca operasi sampai terjadi maturasi dari *internal AV shunt* tersebut. Tahapan operasi pembuatan akses AV *shunt* adalah sebagai berikut^(4,5,8,9)

Tahap pertama pada daerah operasi dilakukan desinfeksi steril dengan larutan antiseptik, setelah itu daerah operasi dibatasi dengan menggunakan linen/kain duk steril.

Tahap kedua pada pasien dilakukan anestesi local menggunakan lidokain 1% dengan ditambahkan epinefrin untuk mengurangi perdarahan. Selain itu, anestesi blok juga dapat dipertimbangkan karena memiliki keuntungan penghambatan sistem saraf simpatis sehingga tidak terjadi vasospasme.

Pada daerah operasi yang telah ditentukan dengan marker dilakukan insisi longitudinal ataupun transversal dan diperdalam. Apabila terjadi perdarahan pada bekas insisi, dilakukan pengendalian perdarahan. Flap kulit tersebut diangkat pada bagian lateral sehingga ditemukan vena cephalica. Vena cephalica tersebut kemudian disisihkan sejauh 3-4 cm untuk menghindari terjadinya trauma nervus radialis.

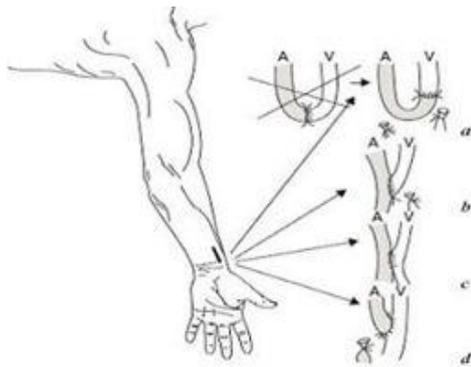
Selanjutnya lapisan fascia dalam pada lengan bawah kemudian dibuka secara transversal untuk mencari arteri radialis pada sebelah lateral musculus flexor carpi radialis. Arteri radialis tersebut kemudian disisihkan

untuk dilakukan anastomosis secara *end to end*, *end to side*, ataupun *side to side*.

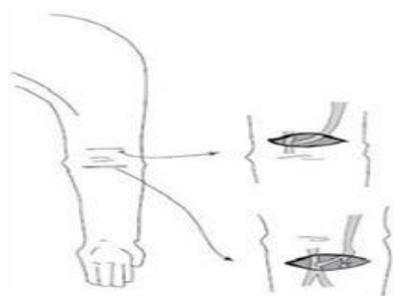
Benang diletakkan pada arteri yang disisihkan. Insisi arteri radialis dengan menggunakan mata pisau no 11, kemudian dilakukan sesuai dengan diameter dari vena cephalica yang telah dipotong.

Selanjutnya akan dilakukan anastomosis antara vena cephalica dengan arteri radialis yang telah di insisi dengan menggunakan benang monofilament 6-0 atau 7-0.

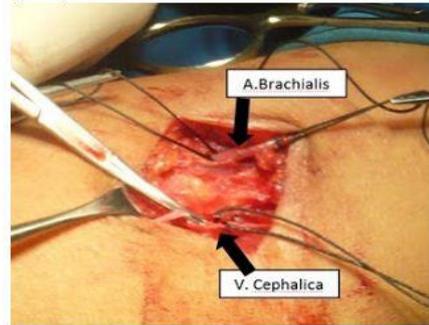
Setelah itu, dilakukan perawatan perdarahan kemudian luka pembedahan ditutup dengan langsung menjahit kulit dan membebat lengan sesuai dengan prosedur.



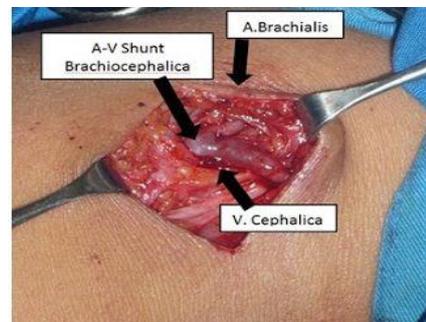
Gambar 1. Radiocephalic wrist AFV configuration. A. *End-to-end with bent artery*. B. *End vein-to-side artery*. C *Side-to-side*. D. *End artery-to-side vein*^(2,3)



Gambar 2. Brachiocephalic fistula^(2,4)



Gambar 3. Before AV Shunt⁽⁴⁾



Gambar 4. After AV Shunt^(2,4)

Sambungan yang dilakukan dengan AV *shunt* akan meningkatkan aliran darah dengan cepat. Hal ini mengakibatkan perbesaran pada arteri dan vena. Selain itu terjadi juga penebalan dinding terutama pada pembuluh darah vena.^(4,5,9,10)

Setelah dilakukan operasi AV *shunt* mengalami peningkatan kecepatan aliran darah. Aliran darah yang awalnya $21,6 \pm 20,8$ ml/menit meningkat menjadi 208 ± 175 ml/menit setelah operasi. Aliran ini dapat meningkat hingga 600 sampai 1200 ml/menit.^(2,6,10,11) Proses selanjutnya adalah terjadi peningkatan *wall shear stress* dan tekanan pada dinding vena yang disebabkan oleh meningkatnya aliran darah pada vena. *Wall shear stress* merupakan suatu tekanan gesekan yang dihasilkan oleh darah terhadap dinding pembuluh darah yang searah dengan aliran. Kemudian, akan terjadi perubahan struktur sel dan ekstrasel pada pembuluh darah.^(6,8,11,12)

Sel endothel memiliki peranan penting pada proses *vascular remodeling*. Nitrit Oxide (NO) dan beberapa zat lain akan disintesis oleh sel

endothel sehingga menyebabkan otot polos vaskuler berdilatasi sehingga menyebabkan vasodilatasi akut. Bila terjadi dalam waktu yang lama, akan terjadi proses hemodinamik yang berhubungan dengan *vascular remodeling*. Pembentukan ulang yang terjadi di pembuluh darah ini hanya terjadi di vena. Vena akan mengalami dilatasi dan penebalan dinding pada lapisan tunika media sehingga sering disebut *venous arterializations*.^(2,5,6) Sedangkan pada arteri tidak terjadi penebalan dinding pembuluh darah meskipun terjadi peningkatan diameter dan aliran darah.^(6,7,8,9,13)

Komplikasi juga dapat terjadi pada operasi AV *shunt*, seperti gagal pirau, stenosis pada kaki vena proksimal (48%), thrombosis (9%), aneurisma (7%), gagal jantung karena pirau terlalu besar (lebih besar dari 20% *cardiac output*), *arterial steal syndrome* dan iskemia distal (1,6%), hipertensi vena distal dari *shunt* pembengkakan, hiperpigmentasi, indurasi kulit dan terkadang terjadi ulserasi.^(3,4,5,10,14)

Angka kematian setelah tindakan AV *shunt* adalah 0%. Kematian umumnya dikarenakan penyakit penyebabnya yakni *end stage renal disease*. Pasca operasi, penderita dapat langsung dipulangkan dan diberikan edukasi untuk menjaga daerah AV *shunt* dengan tidak menggunakannya untuk pemasangan IV *line*, ditekan atau dilakukan pengukuran tekanan darah pada lengan tersebut.^(4,9,11)

3. KESIMPULAN

Arteriovenous Shunt (AV Shunt) atau *cimino shunt* merupakan suatu tindakan *gold standart* bagi pasien penyakit ginjal kronis untuk menyambungkan (anastomosis) arteri dan vena pada lengan atau bagian tubuh lain dengan tujuan menjadikan sambungan tersebut sebagai akses hemodialisis. Dengan adanya AV *shunt* vena akan dapat menahan *puncture* jarum cuci darah berulang. Diharapkan melalui tindakan AV *shunt* angka harapan hidup pasien gagal ginjal kronik dapat meningkat dan harus didukung oleh disiplin ilmu lainnya seperti interna, psikolog dan keluarga pasien tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Black JM & Hawks JH. *Keperawatan Medikal Bedah: Manajemen klinis untuk Hasil yang Diharapkan*. Edisi 8. Jakarta: Salemba Medika. 2014.
2. Hartono A. *Buku Saku Harrison Nefrologi*. Jakarta: Karisma Publishing Group. 2013
3. Clarkson, MR, Magee CN, & Brenner BM. *Pocket Companion to Brenner & Rector's the Kidney*. 8th Edition. United States : Saunders Elsevier. 2010.
4. Schuman E, Standage A, Blayne W. Rasgdale JW, Heinl. *Achieving vascular access success in the quality outcomes era*. Excerpta Medica, The American Journal of Surgery. 2004;187(5):585-9.
5. Sales CM, Goldsmith J, & Veith FJ. *Handbook of vascular surgery, Taylor & Francis Group 270 Madison Ave. New York. 2017:307-30.*
6. Davidson I, Chan D, Dolmatch B, Hasan M, Nichols D, Saxena R, Shenoy S, Vazquez M, Gallieni M. *Duplex ultrasound evaluation for dialysis access selection and maintenance: a practical guide*. J. Vasc Access 2008;9(1):1-9.
7. Ehsan O, Bhattacharya D, Darwish A, Al-khaffaf H. *Short Report: 'Extension Technique': A Modified Technique for Brachio-Cephalic Fistula to Prevent Dialysis Access-Associated Steal Syndrome*. Eur J Vasc Endovasc Surg .2007;29 (3):324–327.
8. Davidson I, Gallieni M, Saxena R, Dolmatch B. *A patient centered decision-making dialysis access algorithm*. J Vasc Access 2007; 8(2):59-68.
9. Ahmad S, Misra M, Nicholas H dan Daugrirdas JT. *Hemodialysis Apparatus, Daugirdas John T., Blake peter G., and Ing Todd S., Handbook of dialysis. 4th edition*. Lippincott Williams & Wilkins, USA, 2007.
10. Khwaja KO. *Dialysis Access Procedure in Atlas of Organ Transplantation*. 2nd edition. London 2009.
11. Guyton AC & Hall JE. *Fisiologi Kedokteran*. Edisi 12. Singapore: Elsevier. 2014

12. Lawrence PF. *Vascular Acces for Hemodialysis in Adult in Handbook of Dialysis*. 4th Edition, Saunders Elsevier. 2010.
13. White JJ. *Temporary Acces for Hemodialysis in Adult in Handbook of Dialysis*. 4th Edition, Saunders Elsevier. 2008.
14. Gahart, Betty I, & Adrienne RN. *Intravenous Medications*. 30th Edition. USA : Elsevier. 2014



Tinjauan Pustaka

MATRIKS METALLOPROTEINASE (MMP) SEBAGAI *BIOMARKER* TERJADINYA PERFORASI PADA APENDISITIS AKUT

Ahmad Razi Maulana Alnaz,¹ Abdul Hakim
Nasution,¹ Aqyl Hanif Abdillah¹

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas
Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Medan

Abstrak

Pendahuluan: Apendisitis akut merupakan salah satu penyebab operasi gawat darurat dalam bidang gastroenterohepatologi. Komplikasi pada apendisitis, seperti perforasi, membutuhkan tindakan pembedahan. Saat ini belum ditemukan pemeriksaan penunjang untuk membedakan apakah pasien apendisitis membutuhkan tindakan operasi atau terapi konservatif dengan antibiotik. Terdapat satu pemeriksaan yang dapat menentukan tatalaksana pada apendisitis, sebuah penanda bernama Matriks Metalloproteinase (MMP). Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengetahui potensi dan sensitivitas MMP sebagai *biomarker* untuk menentukan kemungkinan terjadinya perforasi pada apendisitis akut.

Metode: Artikel dibuat dengan metode *literature review* dengan menggunakan *textbook* dan 21 jurnal, dengan 10 jurnal utama. Jurnal diperoleh dari *search engine* Pubmed, Cochrane, dan Google Scholar.

Pembahasan: MMP memiliki sifat proteolitik terhadap matriks ekstraseluler pada jaringan ikat yang meningkat pada reaksi inflamasi. Ketidakseimbangan MMP terhadap *Tissue Inhibitor of Metalloproteinase* (TIMP) pada apendisitis menyebabkan peningkatan aktivitas proteolisis yang merusak dinding apendiks yang menjadi patofisiologi perforasi. Ekspresi dan konsentrasi MMP dijumpai meningkat secara signifikan pada pemeriksaan biopsi, imunohistokimia, cairan peritoneum, dan serum pasien yang mengalami komplikasi apendisitis dibandingkan dengan apendisitis tanpa komplikasi. MMP mampu membedakan apendisitis terkomplikasi dengan tidak, namun membutuhkan pemeriksaan TIMP untuk menentukan jenis komplikasi apendisitis.

Simpulan: Pemeriksaan MMP dan TIMP berpotensi menjadi *biomarker* terjadinya perforasi pada apendisitis. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menentukan nilai *cut-off* pada apendisitis.

Kata Kunci: Apendisitis, MMP, Perforasi, Proteolisis, TIMP

MATRIX METALLOPROTEINASE (MMP) AS THE BIOMARKER OF PERFORATION IN ACUTE APPENDICITIS

Abstract

Background: Acute appendicitis is one of the causes of emergency surgery in gastroenterohepatology. Complication in appendicitis, such as perforation, needs surgical treatment. No measurements are able to determine patient with acute appendicitis which needs surgical treatment or conservative with antibiotic. There is an examination might decide the treatment in appendicitis, a biomarker named Matrix Metalloproteinase (MMP). This literature review aims to know the potency and sensitivity of MMP as biomarker of the risk of perforated appendicitis.

Method: Article was made by literature review from textbook and 21 journals, with 10 main journals. The journals are obtained from search engines such as Pubmed, Cochrane, and Google Scholar.



Discussion: MMP has a proteolytic activity on extracellular matrix of connective tissue which increases during inflammation. The imbalance of MMP to Tissue Inhibitor of Metalloproteinase (TIMP) in appendix causes elevated proteolysis activity that injures the wall of the appendix which serves as the pathophysiology of perforation. Expression and concentration of MMP found increased significantly on biopsies, immunohistochemistry, peritoneal effluents, and serum of patients with complicated appendicitis compared to uncomplicated appendicitis. MMP is able to distinguish complicated with noncomplicated appendicitis, but requires combination with TIMP examination to determine the complication of appendicitis.

Conclusion: MMP and TIMP is potential to be a biomarker of perforated appendicitis. Future research to find out cut off level in appendicitis is required.

Key Words: Appendicitis, MMP, Perforation, Proteolysis, TIMP

1. PENDAHULUAN

Apendisitis akut adalah suatu kondisi inflamasi pada apendiks yang menyebabkan timbulnya nyeri abdomen terutama pada bagian kanan bawah. Apendisitis akut merupakan keadaan gawat darurat yang biasanya membutuhkan penanganan operatif.^[1]

Apendisitis akut tercatat menjadi penyebab operasi gawat darurat pada abdomen yang paling sering dilakukan. Insidensi kasus ini banyak dijumpai pada rentang umur di atas 10 tahun, yang mana jumlah kasus menunjukkan tren peningkatan insidens. Kasus ini terjadi pada 11 orang pada setiap 10.000 populasi di Eropa dan Amerika.^[2]

Apendisitis akut merupakan penyakit gastroenterohepatologi dengan jumlah pasien rawat inap terbanyak keempat di Indonesia pada tahun 2010 dengan 621.435 pasien. Statistik menunjukkan bahwa kasus apendisitis akut terus meningkat setiap tahunnya. Sejumlah 3.53% penduduk Indonesia mengalami apendisitis. Puncak prevalensi kasus apendisitis akut dijumpai pada kelompok usia 17-25 tahun. Namun, tingkat komplikasi dijumpai meningkat seiring dengan peningkatan usia pasien dengan komplikasi banyak dijumpai pada pasien yang berumur 41-50 tahun.^[3]

Insiden apendisitis di dunia menunjukkan angka paling tinggi di Amerika dan Eropa. Namun, studi yang dilakukan pada tahun 1990-2013 menunjukkan adanya peningkatan signifikan insiden apendisitis di negara berkembang. Peningkatan insiden tersebut menjadi suatu urgensi untuk pengembangan pengetahuan untuk dapat menegakkan diagnosis apendisitis

sedini mungkin dan menentukan penatalaksanaan yang tepat untuk apendisitis akut. Hal tersebut dibutuhkan untuk menurunkan mortalitas dan morbiditas apendisitis akut. Perkembangan di negara maju telah berhasil menurunkan angka kematian hingga 46%.^[4]

Sampai saat ini, apendisitis masih menjadi tantangan bagi klinisi untuk menentukan diagnosis dari penyakit ini. Etiologi apendisitis banyak dikaitkan dengan pengerasan feses, obstruksi lumen, hiperplasia jaringan limfoid, tumor, kolonisasi bakteri, maupun massa parasit (*Enterobius vermicularis*).^[2,5]

Saat ini, pemeriksaan yang umum dilakukan untuk menunjang diagnosis apendisitis adalah melalui pemeriksaan darah lengkap, radiografi (USG, CT Scan), dan histopatologi. Meskipun demikian, apendisitis belum dapat ditegakkan sebelum dilakukan tindakan operasi. Sulitnya menegakkan diagnosis apendisitis menjadikan apendisitis selalu dimasukkan dalam diagnosis banding pada setiap kasus nyeri akut pada abdomen.^[2] Hal tersebut menyebabkan tingginya angka kejadian di mana ahli bedah melakukan tindakan apendektomi dengan hasil apendiks yang normal.^[5]

Perkembangan penentuan diagnosis apendisitis saat ini menunjukkan bahwa beberapa penanda inflamasi dapat digunakan dalam menentukan apakah seorang pasien yang datang dengan nyeri akut abdomen dapat didiagnosis dengan apendisitis. Penanda inflamasi seperti jumlah leukosit beserta *differential count*, *C-Reactive Protein*, dan prokalsitonin dapat digunakan untuk menentukan terjadinya reaksi inflamasi.

Meskipun demikian, pemeriksaan tersebut masih belum cukup spesifik (<80%) untuk menentukan diagnosis penyakit apendiks, walaupun sering dijumpai kenaikan kadar zat tersebut pada penderita apendisitis. Namun, saat ini pemeriksaan tersebut dianggap cukup untuk mengetahui apakah benar pasien tersebut mengalami apendisitis atau diagnosis lainnya.^[6]

Patofisiologi apendisitis yang paling dipahami saat ini adalah terjadinya obstruksi pada lumen apendiks. Obstruksi tersebut menyebabkan peningkatan kolonisasi bakteri yang memicu terjadinya respon inflamasi. Reaksi yang terjadi meningkatkan infiltrasi neutrofil yang menyebabkan terjadinya edema pada jaringan dan peningkatan tekanan intraluminal. Hal tersebut menimbulkan trombosis dan dapat menyebabkan nekrosis iskemik yang mengarah pada terjadinya komplikasi dari apendisitis, yaitu perforasi.^[7]

Tidak semua apendisitis mengalami perforasi. Namun, perforasi merupakan komplikasi yang paling dikhawatirkan karena dapat menyebabkan terjadinya peritonitis dan berakhir pada sepsis.^[2] Keadaan yang berbeda tersebut menyebabkan kemungkinan terjadinya variasi dalam penatalaksanaan apendisitis. Apendisitis yang ringan dapat diatasi dengan pemberian terapi konservatif dengan menggunakan antibiotik. Sedangkan apendisitis yang disertai adanya komplikasi, terutama perforasi, membutuhkan tindakan apendektomi segera.^[6]

Belum ada pemeriksaan yang mampu memastikan apakah suatu apendisitis akut bersifat ringan atau telah mengalami komplikasi sehingga sering terjadi kontroversi dalam memilih terapi. Bahkan, pemeriksaan radiologi seperti CT Scan dan MRI tidak mampu untuk membedakan antara apendisitis ringan dan perforasi.^[6]

Penelitian terhadap *biomarker* yang dapat menjelaskan kondisi dan keparahan apendisitis akut sangat banyak dilakukan saat ini. Sampai saat ini belum ditemukan *biomarker* yang tepat untuk apendisitis akut. Penelitian terhadap *biomarker* yang sedang

dikembangkan pada penyakit-penyakit inflamasi pada saluran gastrointestinal salah satunya adalah Matriks Metalloprotein (MMP). Sebelumnya, MMP banyak diteliti korelasinya terhadap metastasis kanker dengan sifat proteolitiknya yang memungkinkan sel-sel kanker untuk menembus membran basal pada jaringan.^[6,8]

Sejumlah penelitian pada beberapa penyakit inflamasi pada saluran cerna seperti *Crohn's Disease* dan *Inflammatory Bowel Disease* telah menunjukkan adanya korelasi yang cukup kuat pada pemeriksaan MMP terhadap tingkat keparahan dan risiko pengulangan penyakit tersebut. Sifat kimia MMP dikaitkan dengan adanya kerusakan jaringan pada usus. Oleh karena itu, MMP merupakan salah satu *biomarker* yang potensial untuk menjadi prediktor pada penyakit inflamasi pada sistem pencernaan lainnya seperti apendisitis akut.^[8]

2. METODE

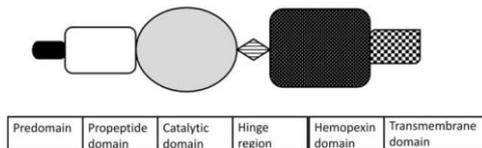
Artikel dibuat dengan metode *literature review* dengan menggunakan referensi dari *textbook* dan jurnal. Proses pencarian jurnal dilakukan dengan menggunakan *search engine* seperti Pubmed, Cochrane Library, dan Google Scholar. Pencarian dilakukan dengan menggunakan kata kunci *appendicitis, perforation, screening*. Pencarian diinklusi pada manusia, jurnal sampai dengan 10 tahun, dan berkaitan dengan pemeriksaan MMP. Jurnal akhir didapatkan 21 jurnal dengan 10 jurnal utama.

3. PEMBAHASAN

3.1 Matriks Metalloproteinase (MMP)

Matriks Metalloproteinase (MMP) adalah golongan enzim yang bersifat proteolitik. Sifat katalitiknya sangat dipengaruhi oleh ion Zn^{2+} dan Ca^{2+} sebagai kofaktor di sisi katalitik enzim tersebut. Zn^{2+} memiliki peran paling dominan, sehingga MMP disebut sebagai *membrane-bound zinc-dependent endopeptidase*. Sifat proteolitik tersebut membuat MMP dapat mendegradasi seluruh komponen matriks ekstraseluler.^[9]

MMP terbagi menjadi 6 kelompok berdasarkan jenis substrat yang didegradasi, yaitu golongan *collagenase*, *gelatinase*, *stromelysins*, *matrilysins*, *membrane-type MMP* (MTMMP), dan MMP jenis lainnya. Masing-masing kelompok memiliki substrat yang spesifik dalam matriks ekstraseluler.^[9]



Gambar 1. Struktur Kimia MMP^[10]

Struktur kimia MMP tersusun atas 1 rantai panjang polipeptida yang terdiri atas prodomain, propeptida, domain katalitik, *hinge region*, domain hemopexin, dan domain transmembran. Prodomain merupakan N-Terminal dari rantai polipeptida. Domain propeptida adalah bagian struktural yang tersusun atas 80 asam amino dengan PRCGVDPV. Domain katalitik adalah bagian yang paling penting karena memiliki sisi aktif yang berikatan dengan Zn^{2+} sebagai kofaktor. Bagian tersebut juga mengandung 3 sekuens asam amino Histidin. *Hinge region* merupakan bagian yang menghubungkan sisi katalitik dengan domain Hemopexin, sekuens 200 asam amino yang menjadi sisi pengikatan dengan TIMP (*Tissue Inhibitor of Metalloproteinase*), inhibitor endogen dari MMP. Domain transmembran hanya dijumpai pada MTMMP dan sebagai C-terminal pada polipeptida tersebut.^[10]

Secara fisiologis, sekresi MMP berfungsi dalam proses regenerasi, remodeling jaringan, embryogenesis, angiogenesis, dan penyembuhan luka. Fungsi tersebut diikuti oleh inhibisi yang seimbang dari TIMP. TIMP dapat menghambat MMP dengan cara berikatan pada domain Hemopexin serta dengan menghambat proses konversi rantai *pro-MMP* menjadi MMP. Konsentrasi MMP dan TIMP harus memenuhi ekuilibrium untuk dapat menjalankan fungsi *remodelling* jaringan yang sesuai. Kelebihan ataupun kekurangan salah satu fungsi tersebut

dapat menyebabkan kerusakan pada jaringan tersebut.^[9,10]

Regulasi transkripsi gen pengkode peptida MMP diatur oleh *growth factor*, *cytokines*, hormon, sinar UV, serta interaksi sel-sel dan sel-matrix. Penginduksi MMP disebut juga EMMPRIN (*Extracellular MMP Inducer*), yang umumnya merupakan CD147. Selain itu, mediator inflamasi seperti interleukin-1(IL-1), interleukin-6(IL-6), dan TNF- α dapat meningkatkan ekspresi MMP. Pada reaksi tersebut, MMP berfungsi untuk mendegenerasi kolagen sebagai komponen utama matriks ekstraseluler. Peningkatan mediator tersebut akan meningkatkan kadar MMP pada jaringan, sedangkan ekspresi TIMP tidak meningkat sehingga akan terjadi peningkatan aktivitas degenerasi matriks ekstraseluler. Hal tersebut menyebabkan jaringan yang mengalami inflamasi dapat lebih mudah mengalami kerusakan.^[10]

MMP diekspresikan sebagai *zymogen* yang belum aktif (*pro-MMP*). *Pro-MMP* akan diaktivasi jika terjadi pemutusan ikatan kovalen pada gugus thiol yang terdapat pada asam amino *cysteine* dengan ion Zn^{2+} pada sisi katalitik. Pemutusan ikatan tersebut terjadi dengan adanya pengaruh radikal bebas atau *Reactive Oxygen Species*(ROS) dan asam hipoklorit yang dihasilkan oleh leukosit pada reaksi inflamasi yang distimulasi oleh *cytokines*.^[11]

Sebagian MMP dapat berfungsi dalam penyembuhan luka, seperti MMP-1. Namun, terdapat beberapa jenis MMP yang pada penelitian *in vivo* telah menunjukkan bahwa peningkatannya dapat memperburuk kondisi kestabilan jaringan ikat. MMP-2, MMP-8, dan MMP-9 sering dijumpai menjadi penyebab terjadinya komplikasi dan disrupsi suatu jaringan pada reaksi inflamasi.^[9,11]

3.2 Pengaruh MMP terhadap Perforasi pada Appendisitis

Terjadinya perforasi merupakan hasil dari reaksi inflamasi yang menyebabkan terbentuknya protein fase akut pada jaringan seperti Serum Amyloid A (SAA) dan enzim proteolitik. Sitokin yang diproduksi juga merangsang sel pada jaringan untuk memproduksi

MMP yang bersifat proteolitik dan mampu mendegradasi protein-protein pada membran basal. Hal tersebut dapat melemahkan jaringan ikat dan menyebabkan perforasi. Sebagian dari zat mediator dan enzim yang meningkat pada reaksi tersebut mungkin dapat dijumpai meningkat pada sirkulasi darah.^[12]

Pada apendisitis akut, terjadi peningkatan leukosit sebagai sel yang utama dalam proses inflamasi.^[6] Peningkatan pelepasan berbagai macam *cytokines* tersebut menjadi pemicu meningkatnya ekspresi MMP, terutama MMP-8 dan MMP-9, yang merupakan masalah utama yang menyebabkan tingginya risiko terjadi komplikasi pada apendisitis tersebut.^[9]

MMP-8 dapat meningkatkan kejadian inflamasi dengan meningkatkan tingkat kemotaksis dari sel-sel neutrofil yang terinduksi oleh Lipopolisakarida (LPS). Selain itu, MMP-8 merupakan MMP golongan Kolagenase-2 yang dapat langsung mendegradasi kolagen tipe I-III, V, VII, VIII, dan X.^[9,11]

MMP-2 dan MMP-9 mampu memecahkan *occludin*, protein membran sel epitel utama dalam pembentukan *tight junction* yang menjadi *barrier* pada lapisan epitel. Selain itu, MMP tersebut juga mampu merusak ikatan pada protein *cadherin* dan *integrin* yang berarti merusak *cell-matrix junction*. MMP-9 yang berikatan dengan reseptor CD44 akan terinduksi dan mampu untuk memecahkan kolagen tipe-IV. MMP lain seperti MMP-13 juga umum dijumpai pada kerusakan *intestinal barrier* pada gangguan lain pada usus seperti *inflammatory bowel disease*.^[9-11]

Degradasi matriks ekstraseluler oleh aktivitas MMP tersebut menjelaskan terjadinya kerusakan pada membran basal pada apendiks. Degradasi tersebut menyebabkan hilangnya *barrier* pada apendiks sehingga dapat menyebabkan terjadinya perforasi pada apendiks yang merupakan komplikasi apendisitis akut yang membutuhkan tindakan apendektomi segera.^[6,13]

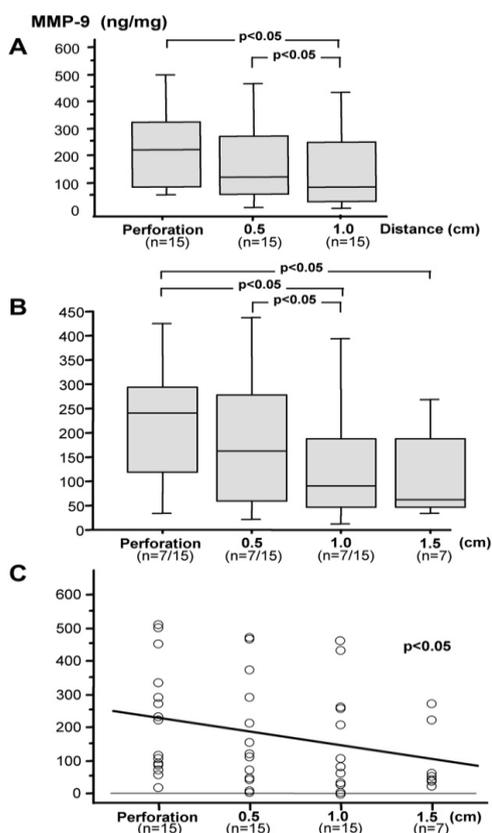
Pada apendisitis, pemeriksaan MMP dapat dilakukan dengan melakukan pemeriksaan histopatologi apendisitis yang telah dieksisi, biopsi cairan di area

perforasi, pemeriksaan cairan *drainage* peritoneum, dan pemeriksaan MMP pada serum darah pasien.^[13]

3.3 Perbandingan MMP pada Lokasi Perforasi

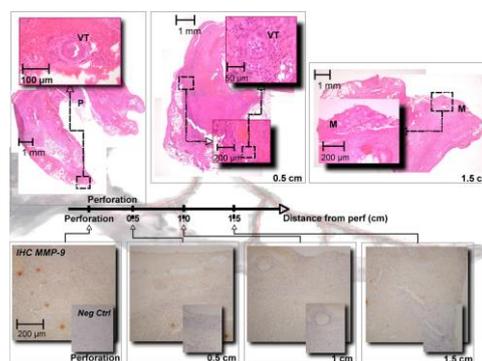
Ekspresi MMP-9 dijumpai meningkat jika semakin dekat dengan lokasi perforasi. Konsentrasi MMP-9 tertinggi dijumpai pada biopsi yang tepat di lokasi perforasi dengan nilai rata-rata >200ng/mg. Tingginya konsentrasi MMP-9 menjelaskan tingginya aktivitas proteolisis pada jaringan di lokasi perforasi.^[13]

Ekspresi MMP-2 secara total dijumpai meningkat dari kadar normalnya. Namun, tren ekspresi MMP-2 terjadi berkebalikan dengan MMP-9. Konsentrasi MMP-2 terlihat semakin rendah jika mendekati lokasi perforasi. Perbedaan konsentrasi MMP-2 dan MMP-9 pada hal tersebut terjadi karena MMP-9 bersifat lebih poten secara efikasi kerja dibandingkan MMP-2. Selain itu, konsumsi MMP-2 meningkat untuk mengaktifasi MMP-9 di lokasi perforasi. Hal tersebut menggambarkan bahwa konsentrasi MMP-2 pada biopsi di lokasi perforasi akan cenderung turun meskipun ekspresinya tetap atau meningkat.^[11,13]



Gambar 2. Grafik Konsentrasi MMP-9 terhadap Lokasi Perforasi(A dan B) dan Jarak dari Lokasi Perforasi(C) (ng/mg)^[13]

Gambaran pada histopatologis dengan pewarnaan rutin dan imunohistokimia MMP-9 pada jaringan Apendiks dijumpai bahwa pewarnaan terhadap MMP-9 (pewarnaan coklat) lebih intens di lokasi perforasi dibandingkan pada area yang lebih jauh dari lokasi perforasi yang menandakan tingginya proses proteolisis pada area perforasi. Pada seluruh apendiks ditemukan keadaan inflamasi. Dijumpai gambaran inflamasi berat, vaskulitis, nekrosis, dan trombus pada lokasi inflamasi.^[13]



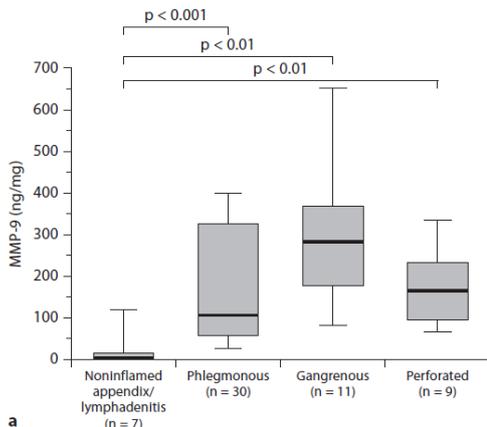
Gambar 3. Tampilan Mikroskopis Imunohistokimia MMP-9 pada Apendisitis Perforasi berdasarkan Jarak dari Lokasi Perforasi^[13]

Ketidakseimbangan antara konsentrasi MMP-9 dan TIMP-1 secara lokal pada titik terjadinya perforasi menyebabkan degradasi pada dinding apendiks. Produk proteolisis pada dinding apendiks juga berperan sebagai *chemokines* yang akan menarik lebih banyak neutrofil menuju lokasi perforasi. Sebagian MMP-9 tersimpan pula dalam bentuk granul di dalam neutrofil yang kemudian dilepaskan dengan mediator IL-8 sehingga respon inflamasi yang terjadi akan menyebabkan ruptur atau perforasi pada dinding apendiks.^[11,13]

3.4 MMP pada Berbagai Komplikasi Apendisitis Akut

Komplikasi pada apendisitis dapat terjadi ketika inflamasi yang terjadi pada apendiks mampu menimbulkan kerusakan pada jaringan ikat serta vaskularisasi apendiks. Komplikasi apendisitis akut yang banyak terjadi dapat dikategorikan pada tiga kelompok, yaitu *perforated appendicitis*, *gangrenous appendicitis*, dan *phlegmonous appendicitis*. Komplikasi tersebut terjadi ketika apendisitis akut tidak mendapatkan penatalaksanaan yang tepat.^[6,7]

Keparahan apendisitis akut sangat ditentukan dengan tingginya kadar MMP. MMP dijumpai dengan kadar yang lebih tinggi pada seluruh kondisi apendisitis akut terkomplikasi. MMP-9 memiliki peningkatan paling signifikan dan paling tinggi pada *gangrenous appendicitis* dan *perforated appendicitis*.^[14]



Gambar 4. Ekspresi MMP-9 pada Berbagai Komplikasi Apendisitis^[14]

Masing-masing komplikasi apendisitis memiliki peningkatan sangat signifikan pada ekspresi MMP-9. *Gangrenous appendicitis* memiliki nilai MMP tertinggi. *Phlegmonous* dan *perforated appendicitis* juga memiliki peningkatan pada ekspresi MMP-9. MMP-9 meningkat pada seluruh keadaan komplikasi apendisitis akut.^[14]

MMP-9 memiliki signifikansi untuk menentukan apendisitis terkomplikasi atau tidak, namun bukan merupakan pemeriksaan utama yang dapat dilihat untuk menentukan jenis komplikasi pada apendisitis. Di lain sisi, TIMP tidak dapat digunakan untuk memeriksa komplikasi pada apendisitis, namun nilai yang berbeda dapat digunakan untuk melihat jenis komplikasi yang terjadi pada suatu apendisitis.^[14]

3.5 Ekspresi MMP pada Serum

MMP dapat diidentifikasi melalui pemeriksaan ELISA pada plasma. Hampir seluruh jenis MMP dapat diidentifikasi dalam plasma melalui analisis protein. Pemeriksaan pada serum dapat mengidentifikasi MMP-1, -2, -3, -7, -8, -9, -10, -12, dan -13. TIMP-1, -2, -3, dan -4 juga dapat diidentifikasi. Seluruh MMP tersebut dapat menjadi kandidat *biomarker* untuk menjadi prediktor terjadinya komplikasi pada apendisitis akut. Ekspresi MMP yang diperiksa tidak terkhusus pada MMP yang diketahui menimbulkan kerusakan seperti MMP-2 dan MMP-9, namun dapat menggunakan MMP yang memiliki peran

dalam *remodelling* untuk penyembuhan luka pada apendisitis akut.^[9,15,16]

Pemeriksaan MMP pada serum menunjukkan angka yang lebih signifikan jika dibandingkan dengan plasma. MMP pada plasma masih dapat dirancukan oleh MMP yang tergranulasi di dalam leukosit dan trombosit. Pemeriksaan MMP lebih viabel jika dilakukan pemeriksaan pada serum.^[15]

Sebuah studi kohort menjelaskan konsentrasi *biomarker* untuk komplikasi pada apendisitis dalam *Area Under Curve* (AUC). *Confidence Interval* (CI) pada pemeriksaan tersebut 95% dengan signifikansi yang bervariasi antara satu jenis *biomarker* dengan yang lainnya. Penentuan jenis *biomarker* ditentukan melalui analisis secara metode *Classification and Regression Tree* (CART).^[16,17]

MMP-8 memiliki angka AUC tertinggi di antara semua *biomarker* potensial. MMP-9 juga memiliki AUC yang tinggi dengan MMP-8 dan MMP-9 memiliki nilai yang signifikan. Sedangkan MMP-2 yang juga dijumpai banyak pada pemeriksaan hasil biopsi tidak menunjukkan peningkatan signifikan. TIMP-2 juga dijumpai meningkat signifikan pada pasien yang mengalami apendisitis terkomplikasi.^[9,16,17]

Pemeriksaan MMP-8 dan MMP-9 yang cukup signifikan dapat digunakan untuk membuat prediksi apakah suatu apendisitis akut berlanjut menjadi apendisitis terkomplikasi dalam kondisi yang darurat. Pemeriksaan tersebut juga dapat dilakukan dengan cepat dan *cost efficient*.^[16] Berdasarkan hal tersebut, kombinasi pemeriksaan MMP-8, MMP-9, MMP-10, TIMP-2, dan TIMP-4 meningkatkan sensitivitas pemeriksaan hingga 94%. Spesifisitas pemeriksaan kombinasi tersebut mencapai 88%.^[17]

Pemeriksaan leukosit merupakan pemeriksaan penunjang yang selalu dilakukan untuk menunjang adanya apendisitis akut. Leukosit selalu meningkat dalam setiap kasus apendisitis akut, baik dengan atau tanpa komplikasi. Hampir seluruh gangguan yang disertai inflamasi diikuti dengan peningkatan leukosit. Selain itu, penelitian kohort telah menunjukkan bahwa sensitivitas pemeriksaan leukosit

terhadap apendisitis terkomplikasi cukup tinggi, yaitu sebanyak 70-80%. Sedangkan spesifisitas pemeriksaan leukosit mencapai 60-70%.^[16]

Pemeriksaan *C-Reactive Protein* (CRP) juga merupakan pemeriksaan yang rutin dilakukan dalam pemeriksaan penunjang terhadap apendisitis akut. Namun, pemeriksaan CRP maupun *procalcitonin* masih belum memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi untuk pengambilan keputusan terhadap apendisitis dengan komplikasi pada keseluruhan pasien apendisitis.^[6] Pada kelompok pasien yang hanya terdiri dari pasien dengan apendisitis terkomplikasi, CRP menunjukkan sensitivitas sebesar 97%, tetapi ketika digabungkan dengan kelompok apendisitis akut tanpa komplikasi, sensitivitas turun menjadi 66%.^[18]

Tabel 1. AUC Berbagai *Biomarker* Potensial pada Apendisitis Komplikasi^[16]

CRP diproduksi di dalam hepar sehingga tidak menggambarkan inflamasi yang terjadi pada apendiks maupun peritoneum. Pada awal terjadinya apendisitis, CRP tidak dijumpai adanya peningkatan. CRP mulai meningkat setelah apendiks mengalami komplikasi, dan dapat turun setelah pemberian antibiotik, sedangkan MMP menunjukkan peningkatan sejak awal inflamasi karena MMP dihasilkan di jaringan yang mengalami inflamasi dan berkaitan dengan neutrofil. Pemeriksaan CRP juga sering menyebabkan penundaan pengambilan keputusan dalam apendisitis akut jika dijadikan sebagai parameter. Pemeriksaan CRP dapat mendukung hasil laboratorium lain dalam menegakkan apendisitis, namun diragukan untuk menjadi *biomarker* yang ideal.^[11,19]

Pemeriksaan radiologi terhadap apendiks juga belum dapat dinyatakan sebagai pemeriksaan utama dalam penegakan diagnosis apendisitis. Pemeriksaan Transabdominal USG memiliki sensitivitas dan spesifisitas pada anak sebesar 86% dan 81%. Namun, sensitivitas dan spesifisitas tersebut menjadi lebih rendah untuk sensitivitas dan menjadi lebih tinggi untuk

spesifisitas pada pasien dewasa dengan 83,7% dan 95,9%.^[6,20]

Pemeriksaan *Computed Tomography* (CT) memiliki variasi sensitivitas dari berbagai penelitian. Di Amerika Serikat, diagnosis dengan menggunakan CT memiliki sensitivitas dan spesifisitas 94% dan 95%, sedangkan pada penelitian di luar AS sensitivitas dijumpai lebih rendah hingga 88% bahkan 83% dengan spesifisitas 94%. Pemeriksaan CT terhadap apendisitis akut membutuhkan *low-dose* CT untuk mendapatkan sensitivitas yang lebih tinggi, hanya saja teknologi tersebut masih belum berkembang di seluruh dunia. Penggunaan CT pada keadaan darurat juga tidak mampu membedakan apendisitis yang memiliki perforasi dan tidak. Selain itu, pada pemeriksaan CT, tercatat sebanyak 6% pasien mengalami apendektomi terhadap apendiks yang normal.^[6,20]

<i>Biomarker</i>	AUC	<i>P Value</i>
MMP-1	0.51	0.667
MMP-2	0.52	0.502
MMP-3	0.56	0.071
MMP-7	0.51	0.658
MMP-8	0.68	<0.001
MMP-9	0.62	<0.001
MMP-10	0.59	0.006
MMP-12	0.57	0.025
MMP-13	0.57	0.031
TIMP-1	0.54	0.223
TIMP-2	0.61	<0.001
TIMP-3	0.52	0.618
TIMP-4	0.58	0.012
WBC	0.77	<0.001

Tabel 2. Sensitivitas Pemeriksaan pada Apendisitis Akut^[17,18,20]

No	Metode	Sensitivitas	Referensi
1	MMP	94%	[16]
2	WBC	70-80%	[16]
3	CRP	97%	[17]
4	USG	83,7%	[19]
5	CT	88%	[19]

Peningkatan kadar MMP juga ditemukan meningkat pada cairan peritoneum. Sebuah penelitian pada dialisis cairan peritoneum menunjukkan bahwa pada apendisitis perforasi terjadi peningkatan MMP-2 dan MMP-9 pada cairan tersebut. MMP-2 pada awal *onset*

inflamasi tercatat 1.097 ng/ml. Pada akhir pengukuran, dijumpai MMP-2 sebanyak 1.755 ng/ml. Selain itu, MMP dijumpai sebanyak 1.440 ng/ml di mana pada kelompok kontrol MMP-9 tidak terdeteksi sama sekali.^[19]

MMP-9 merupakan *biomarker* paling utama yang dapat dideteksi pada apendisitis perforasi. MMP-9 selalu dijumpai mengalami peningkatan yang signifikan pada pemeriksaan histopatologi, biopsi cairan pada area perforasi, pemeriksaan serum, dan cairan peritoneum. MMP-9 dilepaskan paling banyak oleh sel-sel inflamasi selama proses terjadinya perforasi pada apendisitis. Berbagai pemeriksaan telah menunjukkan pula bahwa sejumlah MMP dijumpai mengalami peningkatan yang signifikan pada apendisitis terkomplikasi. Perbandingan MMP/TIMP digunakan untuk mempertimbangkan tingkat keparahan pada suatu komplikasi apendisitis.^[13,14,16,19]

3.6 Pemeriksaan MMP terhadap Tatalaksana Apendisitis Akut

Pemilihan terapi untuk apendisitis akut masih menjadi perdebatan, antara terapi konservatif dengan antibiotik terhadap tindakan apendektomi dan laparotomi.^[6] Kasus apendisitis akut dalam keadaan darurat yang terus meningkat sebanyak 23 kasus per 10.000 populasi setiap tahun menjadi perhatian serius. Penegakan diagnosis dan pengambilan keputusan terhadap tindakan yang dilakukan pada apendisitis akut sering menyebabkan penundaan pemberian terapi. Penundaan tersebut memberikan kontribusi pada risiko mortalitas sebesar 16%.^[7,19]

Apendektomi memang memberikan jaminan untuk menghentikan apendisitis tanpa risiko apendisitis yang rekuren. Namun, faktor ekonomi dan faktor keyakinan sering menjadi rintangan dalam terapi tersebut. Di lain sisi, reaksi pasca operasi masih tetap menjadi pertimbangan bagi pasien untuk mengambil keputusan. Terapi konservatif dengan pemberian antibiotik pada pasien apendisitis akut tanpa komplikasi dengan risiko rendah mengalami komplikasi menunjukkan keberhasilan 83,2% kesembuhan dalam

2 minggu dengan tidak mengalami rekurensi dan komplikasi lanjutan. Terapi antibiotik pada apendisitis akut juga menjadi pilihan karena kecilnya kemungkinan terjadi efek samping terapi pada pasien.^[21]

Pasien dengan apendisitis akut tanpa komplikasi perlu dilakukan pemeriksaan *biomarker* sebelum menentukan pilihan jenis terapi. Pasien yang dengan pemeriksaan *biomarker* yang menjelaskan kecilnya risiko terjadinya komplikasi dari apendisitis tersebut akan lebih efektif diterapi menggunakan antibiotik dibandingkan dengan apendektomi.^[21]

Pemberian terapi konservatif pada apendisitis akut tanpa komplikasi memberikan hasil yang memuaskan dengan tingkat rekuren yang dapat menurun hingga 7-15%. Meskipun terapi konservatif memiliki resiko kegagalan sebesar 13% jika dibandingkan dengan apendektomi, resiko komplikasi (0.24), obstruksi (0.35), dan berakhir pada apendektomi (0.17) menandakan bahwa terapi konservatif dapat menurunkan kemungkinan terjadinya apendisitis yang lebih berat. Selain itu, terapi konservatif dapat menjadi pilihan terapi yang hemat biaya dan memperkecil kemungkinan apendektomi dengan pengangkatan apendiks yang normal atau dengan inflamasi ringan. Hal tersebut menjelaskan bahwa apendisitis akut dengan komplikasi (perforasi, *gangrenous*, dan *phlegmatous*) merupakan indikasi mutlak untuk dilakukannya apendektomi, namun apendisitis akut tanpa komplikasi masih memungkinkan dan lebih aman untuk dilakukan terapi secara konservatif. Suatu penelitian metaanalisis juga telah membuktikan bahwa terapi konservatif pada apendisitis akut tanpa komplikasi dengan tepat dapat menurunkan kejadian komplikasi akibat apendektomi sebanyak 86%.^[21,22]

4. SIMPULAN

Matriks Metalloproteinase (MMP) memiliki sifat destruktif yang mampu mendegradasi protein ekstraseluler pada jaringan ikat. Ekspresi MMP meningkat pada reaksi inflamasi, salah satunya pada apendisitis akut.

Pada apendisitis akut, terjadi reaksi inflamasi pada apendiks. Reaksi tersebut meningkatkan ekspresi MMP pada jaringan ikat apendiks sehingga menyebabkan degradasi membran basal pada dinding apendiks yang menyebabkan terjadinya komplikasi pada apendisitis seperti perforasi.

MMP tampak mengalami peningkatan ekspresi pada berbagai pemeriksaan pada pasien apendisitis terkomplikasi melalui pemeriksaan biopsi pada bagian perforasi, imunohistokimia apendiks pasca apendektomi, pemeriksaan cairan peritoneum, dan pemeriksaan serum. MMP-9 adalah jenis MMP yang paling sering dijumpai meningkat pada pasien apendisitis terkomplikasi, namun belum mampu menentukan jenis komplikasi yang terjadi pada apendisitis akut tersebut. Pemeriksaan TIMP menunjukkan nilai yang signifikan untuk membedakan jenis komplikasi. Selain itu, MMP-8, MMP-10, TIMP-2, dan TIMP-4 juga meningkat signifikan sehingga pemeriksaan kombinasi MMP dan TIMP dapat digunakan sebagai *biomarker* komplikasi pada apendisitis akut.

5. SARAN

Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui nilai *cut-off* MMP dan TIMP yang dapat menyebabkan komplikasi pada apendisitis. Diperlukan pula penelitian lebih lanjut untuk pemeriksaan MMP dan TIMP dengan prinsip *rapid test* agar dapat dilakukan langsung ketika pasien datang dalam keadaan darurat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Di Saverio S, Birindelli A, Kelly MD, Catena F, Weber DG, Sartelli M, et al. WSES Jerusalem guidelines for diagnosis and treatment of acute appendicitis. *World J Emerg Surg* [Internet]. 2016;11(1):1–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13017-016-0090-5>
2. Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine 19th edition*. New York: McGraw-Hill Education; 2015
3. Fransisca C, Gotra IM, Mahastuti NM. Karakteristik Pasien dengan Gambaran Histopatologi Apendisitis di RSUP Sanglah Denpasar Tahun 2015-2017. *J Med Udayana*. 2019;8(7).
4. Ferris M, Quan S, Kaplan BS, Molodecky N, Ball CG, Chernoff GW, et al. The Global Incidence of Appendicitis. *Ann Surg*. 2017;266(2):237–41.
5. Schoen FJ, Mitchell RN. *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*. Elsevier Inc. 2015. 570 p.
6. Bhangu A, Søreide K, Di Saverio S, Assarsson JH, Drake FT. Acute appendicitis: Modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet*. 2015;386(10000):1278–87.
7. Petroianu A, Villar Barroso TV. Pathophysiology of Acute Appendicitis. *JSM Gastroenterol Hepatol*. 2016;4(3):4–7.
8. Yablecovitch D, Kopylov U, Lahat A, Amitai MM, Klang E, Ben-Ami Shor D, et al. Serum MMP-9: a novel biomarker for prediction of clinical relapse in patients with quiescent Crohn's disease, a post hoc analysis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12:1–11.
9. Sekton B. Matrix metalloproteinases - an overview. *Res Rep Biol*. 2010;1.
10. Jabłońska-Trypuć A, Matejczyk M, Rosochacki S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2016;31(March):177–83.
11. Nissinen L, Kähäri V-M. Matrix metalloproteinases in inflammation. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj*. 2014;1840(8):2571–80.
12. De Buck M, Gouwy M, Struyf S, Opendakker G, Van Damme J. The ectoenzyme-side of matrix metalloproteinases (MMPs) makes inflammation by serum amyloid A (SAA) and chemokines go round. *Immunol Lett* [Internet]. 2019;205:1–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2018.06.001>



13. Solberg A, Holmdahl L, Falk P, Willén R, Palmgren I, Ivarsson ML. Tissue proteolysis in appendicitis with perforation. *J Surg Res.* 2011;169(2):194–201.
14. Solberg A, Holmdahl L, Falk P, Wolving M, Palmgren I, Ivarsson ML. Local and systemic expressions of MMP-9, TIMP-1 and PAI-1 in patients undergoing surgery for clinically suspected appendicitis. *Eur Surg Res.* 2012;48(2):99–105.
15. Jonsson A, Hjalmarsson C, Falk P, Ivarsson ML. Levels of matrix metalloproteinases differ in plasma and serum - Aspects regarding analysis of biological markers in cancer. *Br J Cancer* [Internet]. 2016;115(6):703–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2016.127>
16. Daly MC, von Allmen D, Wong HR. Biomarkers to estimate the probability of complicated appendicitis. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2018;53(3):437–40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.09.004>
17. Nolan MC, von Allmen D, Wong HR. Matrix Metalloproteinase-8 as a Biomarker of Complicated Appendicitis. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2015;221(4):S104–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsur>
18. Raja MH, Elshaikh E, Williams L, Ahmed MH. The Value of C-Reactive Protein in Enhancing Diagnosis of Acute Appendicitis. *J Curr Surg.* 2017;7(1–2):7–10.
19. Takezawa Y, Saitou Y, Uchida T, Hirahara I, Kusano E, Kobayashi M. Matrix metalloproteinase levels in peritoneal effluents were increased in a patient with appendicitis undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Exp Nephrol.* 2012;16(3):501–4.
20. Mostbeck G, Adam EJ, Nielsen MB, Claudon M, Clevert D, Nicolau C, et al. How to diagnose acute appendicitis: ultrasound first. *Insights Imaging.* 2016;7(2):255–63.
21. Wilms IM, de Hoog DE, de Visser DC, Janzing HM. Appendectomy versus antibiotic treatment for acute appendicitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(11).
22. Poprom N, Numthavaj P, Wilasrusmee C, Rattanasiri S, Attia J, McEvoy M, et al. The efficacy of antibiotic treatment versus surgical treatment of uncomplicated acute appendicitis: Systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trial. *Am J Surg* [Internet]. 2019;218(1):192–200. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2018.10.009>

Tinjauan Pustaka

DIAGNOSIS DAN TATALAKSANA LUKA BAKAR PADA MATA

Diptha Renggani Putri¹, Rani Himayani²

¹Program Studi Profesi Dokter, Fakultas
Kedokteran, Universitas Lampung

²Departemen Ilmu Penyakit Mata, Rumah Sakit
Dr. H. Abdoel Moeloek – Fakultas Kedokteran,
Universitas Lampung

ABSTRAK

Pendahuluan: Luka bakar kimia, luka bakar termal, dan radiasi pada mata, seluruhnya mewakili kasus-kasus yang sering terjadi pada kasus di unit gawat darurat pada bidang mata. Paparan terhadap cairan tubuh dan *cyanoacrylates* (*super glue*) juga sering terjadi. Keadaan-keadaan tersebut jika tidak ditindaklanjuti dengan cepat akan mengakibatkan prognosis yang buruk.

Metode: Artikel ini dibuat dengan metode literature review, melibatkan 24 pustaka baik buku dan jurnal nasional atau internasional.

Pembahasan: Luka bakar oleh bahan kimia mewakili cedera mata yang paling sering dan berpotensi membuat buta, hal ini merupakan keadaan darurat pada mata yang membutuhkan penanganan segera. Mayoritas pasien masih muda dan paparan terjadi di rumah, tempat kerja dan dapat juga ada hubungannya dengan tindak kriminal. Cedera alkali terjadi lebih sering daripada cedera asam. Cedera kimia pada mata menghasilkan kerusakan luas pada permukaan epitel mata, kornea, segmen anterior, dan sel batang yang mengakibatkan kerusakan penglihatan permanen unilateral atau bilateral. Tatalaksana yang cepat dan tepat mungkin merupakan faktor terpenting dalam menentukan hasil akhir.

Simpulan: Artikel ini mengulas manajemen darurat dan teknik-teknik baru untuk meningkatkan prognosis pasien dengan cedera luka bakar pada mata.

Kata kunci: Alkali, asam, luka bakar kimia, luka bakar termal, radiasi.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF OCULAR BURNS

ABSTRACT

Introduction: Chemical burns, thermal burns, and radiation to the eye, all of which represent cases that often occur in emergency cases in the emergency department. Exposure to body fluids and cyanoacrylates (*super glue*) also often occur. These conditions if not followed up quickly will result in a poor prognosis.

Method: This article was created using the literature review method, involving 24 references both national and international books and journals.

Discussion: Chemical burns injuries represent the most frequent and potentially blind eyes, this is an emergency situation in the eye that requires immediate treatment. The majority of patients are young and exposure occurs at home, workplace and can also be related to crime. Alkaline injuries occur more frequently than acid injuries. Chemical injury to the eye results in extensive damage to the epithelial surface of the eye, cornea, anterior segment, and rod cells resulting in unilateral or bilateral permanent vision damage.



Appropriate management is perhaps the most important factor in determining the final outcome.

Conclusion: *This article reviews emergency management and new techniques for improving the prognosis of patients with eye burn injuries.*

Keywords: *Alkali, acid, chemical burns, radiation, thermal burns.*

1. PENDAHULUAN

Luka bakar pada mata adalah keadaan darurat medis yang dapat menyebabkan kerusakan penglihatan. Pasien dengan kemungkinan luka bakar mata, harus diperhatikan segera untuk membantu mencegah kerusakan lebih lanjut dan kehilangan penglihatan.^[1,2]

Luka bakar mata, khususnya luka bakar kimia, adalah penyebab umum trauma okular. Luka bakar kimia telah dilaporkan menyebabkan hingga 36.000 kunjungan ke unit gawat darurat setiap tahun. Sementara kecelakaan yang mengarah ke luka bakar mata dapat terjadi pada semua usia, satu studi menemukan bahwa hampir tiga perempat dari semua luka bakar kimia terjadi pada individu antara usia 18 hingga 64. Studi yang sama menemukan bahwa anak-anak usia 1 hingga 2 tahun memiliki tingkat cedera tertinggi per 100.000 dibandingkan semua usia lainnya. Berdasarkan studi di Cina, pasien luka bakar mata kebanyakan adalah pria muda yang bekerja di pabrik konstruksi dan terkena bahan kimia cair pada tempat kerjanya.^[1,23]

Luka bakar okular dan kimia adalah salah satu penyebab cedera mata yang paling sering dilaporkan, diperkirakan menyumbang sekitar 8-18% dari trauma okuler. Hal ini terjadi melalui kecelakaan di tempat kerja, di rumah atau selama kegiatan santai, cenderung bilateral, dan lebih sering terlihat pada laki-laki muda daripada perempuan. Cedera yang disebabkan oleh luka bakar kimiawi pada mata dapat terjadi kerusakan epitel konjungtiva unilateral ringan atau kornea. Kerusakan penglihatan dan kebutaan yang dihasilkan memiliki implikasi kesehatan, sosial-ekonomi dan kualitas-kehidupan pasien, yang dapat menyebabkan hilangnya keuntungan ekonomi, dan hilangnya kesempatan kerja dan

kesempatan pendidikan, yang mengakibatkan penurunan kualitas hidup secara umum. Gejala-gejala luka bakar mata kimia termasuk fotofobia, keluarnya air mata dan rasa sakit, dan ditemukan hiperemia konjungtiva, perdarahan subkonjungtiva dan kemosis.^[3]

Keratitis pungtata superfisial merupakan tanda luka bakar okular ringan, sedangkan kekeruhan dan edema kornea menurunkan visibilitas iris dan lensa pada luka bakar parah. Reaksi bilik anterior ringan dapat terjadi. Tanda-tanda khas luka bakar parah adalah lebih dari 50% kehilangan epitel dan iskemia perilimbal. Tanda-tanda ini biasanya ditambah dengan "reaksi inflamasi dari bagian anterior dan anestesi kornea", yang menghasilkan mata tampak putih, dan menunjukkan bahwa tidak ada pasokan darah untuk mengangkut sel darah putih yang diperlukan untuk melawan kemungkinan infeksi. Intervensi yang tepat waktu sering merupakan kunci untuk mencegah kerusakan fungsional dan anatomis yang signifikan pada struktur mata. Penyebab umum, manifestasi klinis dan protokol manajemen luka bakar mata dan paparan cairan pada mata dibahas dalam tinjauan literatur ini.^[3]

2. METODE

Metode dalam penulisan tinjauan pustaka ini yaitu dengan *literature review* menggunakan *literature searching*. Dalam pencarian pustaka menggunakan kata kunci yang berhubungan dengan luka bakar pada mata meliputi definisi, gejala klinis, patogenesis, diagnosis, terapi, antibiotik, hormonal, dan lainnya. Jurnal yang di ambil berasal dari Hasil *literature searching*, didapatkan 32 sumber pustaka yang berasal dari Google, Google Scholar, PubMed, MeSH, dan SCOPUS. Kriteria inklusi yang masuk dalam tinjauan ini yaitu

pustaka yang berkisar tahun terbit 2014 hingga 2020.

3. PEMBAHASAN

Trauma bahan kimia pada mata merupakan kejadian gawat darurat dan harus diterapi sebagai kegawatdaruratan mata. Tanpa evaluasi yang tepat dan perawatan yang cepat oleh dokter bagian gawat darurat, luka bakar mata dan paparan diatas dapat menjadi sumber rasa sakit yang hebat dan potensi kehilangan penglihatan pada pasien.^[4]

Pasien dengan luka bakar kimiawi sering mengalami nyeri hebat setelah paparan bahan kimia. Paparan dari gas, cairan, dan bubuk dapat menyebabkan kerusakan. Luka bakar kimia disebabkan oleh beragam substansi mulai dari bahan kimia industri hingga produk pembersih rumah tangga, kosmetik, semprotan serangga, dan bahan industri.^[5]

Luka bakar termal jarang terjadi karena refleks kelopak mata yang cepat tetapi dapat terjadi dengan paparan cairan panas, nyala api langsung, dan kembang api. Luka bakar radiasi timbul dari paparan sinar *ultraviolet* yang berkepanjangan tanpa perlindungan atau secara langsung (misalnya., api las, dan terkena paparan matahari terus menerus).^[6] Paparan cairan tubuh terhadap mata kemungkinan besar terjadi dan meningkatkan risiko terjadinya penyakit menular. Paparan sianokrilat okular terjadi di rumah (misalnya., Ketika botol lem disalahartikan sebagai obat tetes mata) atau bersifat iatrogenik (mis., kesalahan selama prosedur pembedahan).^[7,8]

Evaluasi klinis pasien dengan cedera pada mata harus dilakukan anamnesis untuk mengetahui perjalanan penyakit dan pemeriksaan fisik mata. Riwayat pajanan terhadap mata adalah kunci dalam mengarahkan pengobatan awal dan menentukan prognosis. Setiap paparan, ada beberapa elemen penting dari perjalanan penyakit (anamnesis) yang bisa diperoleh, menentukan agen penyebab yang menghasilkan paparan. Penentuan jenis dari bahan kimia, apakah bersifat basa atau asam (Tabel 1), menentukan jumlah bahan yang terpapar mata, menentukan berapa lama

paparan dan mengkaji tingkat rasa sakit.^[9]

Paparan cairan tubuh pada mata harus diidentifikasi dari riwayat cairan tubuh itu dari pasien apa berasal, seperti hepatitis B, hepatitis C, dan status HIV. Juga dapatkan informasi mengenai faktor-faktor risiko berikut: hubungan seksual yang berisiko tinggi, penggunaan obat IV, hemofilia, dan riwayat transfusi. Dari pasien yang terpapar, dapatkan hasil berikut: vaksinasi tetanus, vaksinasi HBV, dan status kehamilan.^[9]

Tabel 1. Komposisi Kimia dan Sifat pH yang Umum dari Produk Sehari-Hari^[9]

Produk komersial	Produk Kimia
<i>Alkali</i>	
Semen	Kalsium hidroksida
Plester	
Semen	Kalsium karbonat
Pembersih oven	Sodium hidroksida
Larutan alkali	
Amonia (pembersih / pupuk)	Ammonium hidroksida
<i>Bleach</i> (larutan untuk <i>bleaching</i> rambut atau gigi)	Sodium hypochlorite
Deterjen	Sodium karbonat
<i>Asam</i>	
Pembersih toilet	Asam sulfat / asam klorida
Penghilang karat	Asam hidrofliuorat
Pengerjaan logam	
Bensin oktan tinggi	
Baterai mobil	Asam sulfat

Pada pemeriksaan fisik, paparan terhadap mata unik karena sebagian besar pemeriksaan fisik setelah dilakukan perawatan awal. Setelah irigasi, lakukan hal berikut:

- Menilai ketajaman visual, TIO, ukuran dan reaksi pupil, dan gerakan bola ekstra.
- Periksa kornea, konjungtiva, dan struktur di sekitarnya. Temuan umum termasuk epifora (keluarnya air mata; *tear*), kemosis konjungtiva, dan injeksi konjungtiva. Pemeriksaan kornea harus dilakukan secara hati-hati dan menunjukkan kekeruhan. Sangat penting untuk mencatat ada atau tidak adanya pemutihan limbal, konjungtiva, atau skleral, yang menunjukkan iskemia. Pada pemeriksaan, mata tidak hiperemis dapat secara keliru didokumentasikan sebagai mata normal, sementara secara paradoksial pembuluh darah yang pucat dan iskemia adalah indikator cedera parah dan prognosis buruk.
- Lakukan pemeriksaan dengan cara, pasien melihat ke segala arah, periksa forniks konjungtiva, dan eversi kelopak mata. Bersihkan sisa partikel dengan kapas basah di bawah anestesi topikal dengan *proparacaine*.
- Lakukan pemeriksaan menggunakan *slit lamp* dengan *fluorescein*, catat sejauh mana kerusakan epitel kornea atau konjungtiva.
- Kaji adanya lagophthalmos (ketidakmampuan untuk sepenuhnya menutup kelopak mata).
- Luka bakar okuler diklasifikasikan secara klasik oleh sistem *Roper-Hall* berdasarkan kerusakan kornea dan evolusi limbal. Kekeruhan total dan hilangnya vaskularisasi pada limbus menunjukkan iskemia limbal. Ini terkait dengan cedera yang lebih parah dan prognosis yang buruk, karena sel-sel induk yang meregenerasi epitel kornea berada di limbus.^[3]



Gambar 1. Iskemia Limbal

Manifestasi klinis yang didapatkan pada kondisi luka pada mata berbeda-beda,

3.1. Luka Bakar pada Mata

Luka bakar bahan kimia terutama menyebabkan kerusakan kornea dan skleral. Zat alkali biasanya lipofilik, memungkinkan bahan kimia menembus jauh ke dalam jaringan, menyebabkan kerusakan lebih luas daripada asam. Sifat kimia basa juga akan menembus dengan cepat ke kornea, bilik mata depan dan sampai pada jaringan retina. Proses yang terjadi disebut nekrosis *liquefactive*. Kerusakan ireversibel terjadi dengan pH lebih tinggi dari 11,5.^[10] Jika pada asam menghasilkan nekrosis koagulasi, membentuk penghalang yang mencegah penetrasi bahan kimia lebih lanjut. *Hydrofluoric acid* (HF) adalah asam yang sangat merusak. HF tidak mudah berdisosiasi dan dapat menembus jauh ke dalam jaringan. HF juga memiliki tatalaksana yang berbeda dari asam-asam lain.^[11]

Luka bakar termal jarang terjadi dan lebih sering mempengaruhi kelopak mata dan struktur adneksa sekitarnya. Dalam satu penelitian, hanya 15% pasien dengan luka bakar wajah mengalami cedera pada bola mata atau kelopak mata. Patologi okular serius dan kehilangan penglihatan jarang terjadi. Studi lain mencatat bahwa pada pasien dengan luka bakar kornea termal, 89% mencapai pemulihan kornea penuh.^[12,13]

Luka bakar akibat radiasi dari penyerapan UV-B dan kerusakan epitel kornea setelah paparan yang lama. UV keratitis bermanifestasi sebagai keratitis superfisial yang dapat dengan mudah diidentifikasi pada pemeriksaan *fluorescein*. Secara klasik, gejala nyeri, sensasi benda asing, injeksi konjungtiva, dan blefarospasme muncul dalam waktu

6-12 jam setelah paparan sinar UV. Penurunan visus sering terjadi. Kornea dengan cepat melakukan epitelisasi ulang dengan pengobatan suportif, dan gejala umumnya sembuh dalam 24-72 jam.^[13,14]

3.2. Paparan Cairan Tubuh

Paparan cairan tubuh pada mata dikategorikan sebagai paparan mukokutan. Sebagian besar pajanan terhadap darah terjadi dari jarum; Namun, dalam satu penelitian, cipratan mata merupakan 17% dari paparan pada pengobatan darurat. Agen infeksi yang menjadi perhatian pada pasien dengan HIV, HBV, dan HCV positif. Darah, serum, plasma, air mani, cairan vagina, amniotik, pleura, peritoneal, perikardial, sinovial, dan cairan serebrospinal semuanya mampu menularkan HIV, HBV, dan HCV. Air liur diketahui menularkan HBV dan HCV, tetapi HIV hanya jika air liur mengandung darah. Untuk masing-masing, perkiraan risiko penularan penyakit melalui rute mukokutan relatif rendah, terutama dibandingkan dengan paparan percutan. Estimasi risiko HIV setelah pajanan membran mukosa adalah 0,09%. Risiko pasti HBV dan HCV setelah percikan mata tidak diketahui, meskipun ada laporan kasus penularan.^[13,15]

3.3. Cyanoacrylate / Super Glue

Cyanoacrylate / Super glue (SG) memiliki kemampuan untuk mengikat sejumlah bahan dalam hitungan detik. SG sendiri tidak diketahui beracun bagi mata atau tidak, pada kenyataannya suatu produk SG yang sering digunakan dalam operasi mata. Jika terjadi paparan umumnya terjadi tarsorafi palsu (sulit membuka kelopak mata atas dan bawah) dan kadang-kadang melekat pada kornea, yang dapat menyebabkan abrasi kornea jika partikel lem mengeras mengikis kornea dengan berkedip atau gerakan mata. Paparan SG okuler memiliki prognosis yang sangat baik.^[16]

Tatalaksana umum untuk luka bakar dan paparan mata adalah irigasi dengan jumlah cairan yang banyak. Setiap bahan yang terpapar pada mata tatalaksana yang sesuai berbeda, dapat dilihat dibawah ini.

3.4. Luka Bakar Kimia

Intervensi paling penting untuk paparan bahan kimia adalah irigasi yang cepat dan banyak. Tujuan utama irigasi adalah normalisasi pH dan penghilangan dan pengenceran zat penyebab. Air keran yang bersih bisa digunakan jika paparan terjadi di tempat kerja industri, sekolah, atau rumah. Penanganan di Unit Gawat Darurat, air keran umumnya harus dihindari, karena tidak steril dan mengandung organisme yang diketahui menyebabkan ulkus kornea yang sulit diobati. Setelah cedera kimia, epitel kornea biasanya tidak ada, baik sebagian atau seluruhnya, yang sangat meningkatkan risiko infeksi / ulkus kornea. *Saline* normal merupakan pengobatan yang sering digunakan di UGD. Studi terbaru menunjukkan bahwa *saline* isotonik mungkin tidak seefektif menurunkan pH sebagai cairan *buffering* yang lebih baru.^[17] Cairan Ringer Laktat dan larutan garam seimbang/ *balanced salt solutions* (BSS) juga merupakan opsi lain.^[18]

Irigasi dilakukan dengan cara menarik kelopak mata (*eversi*). Ini dapat dilakukan dengan bantuan spekulum kelopak mata atau *Morgan Lens*. Tidak ada pedoman khusus untuk jumlah dan durasi irigasi. Jumlah dan lamanya akan tergantung pada bahan kimia yang terlibat. Jumlah hingga 20 L mungkin diperlukan. Praktik yang umum adalah mengairi selama 30 menit dan kemudian berhenti untuk mengevaluasi tingkat pH okular. pH harus dievaluasi dengan menyentuh kertas lakmus pada *fornix* 5 menit setelah menghentikan irigasi. Evaluasi oftalmologis lengkap harus terjadi setelah pH tetap dalam rentang fisiologis selama 30 menit setelah penghentian irigasi.^[19]

Anestesi topikal dengan *proparacaine* 0,5% memungkinkan irigasi lebih mudah. Analgesik sistemik dapat dipertimbangkan. Oleskan salep antibiotik topikal, seperti eritromisin, moxifloxacin 0,5% atau tobramicin 1% 4-6 kali/hari. Air mata buatan bebas pengawet dapat digunakan berkala. Kortikosteroid topikal dimulai 7-10 hari pertama namun dosis diturunkan dengan cepat (dalam 2-3 minggu) dengan

fluoromethalone dosis rendah 0,1% atau loteprednol 0,5% dan dosis tinggi prednisolone 1%, NSAIDs oral (ibuprofen 400 mg) bersamaan dengan siklopegik topikal (homatropin 2.0%) untuk meredakan nyeri, anti glaukoma (sistemik atau topikal) seperti beta blocker (timolol 0,5%) topikal atau acetazolamide 250 mg oral, asam ascorbat (vitamin C 500mg) dan doksisisiklin 100mg, merupakan pengobatan dari luka bakar kimia. Bahan debu kapur dan semen yang terdiri dari kalsium oksida bereaksi dengan air untuk menghasilkan kalsium hidroksida, yang memiliki pH 12,4 dan dapat terus menyebabkan kerusakan. Pengobatan harus dilakukan diawal untuk menghilangkan semua partikel sebelum irigasi penuh.^[10,20,21,24]

Tatalaksana pada paparan asam hidrofluorik dipersulit dengan kemungkinan bahwa salin dan air tidak mengendalikan sifat korosif HF. Satu persen kalsium glukonat mungkin merupakan solusi yang lebih baik karena mengikat ion F. Kalsium klorida tidak boleh digunakan karena telah terbukti menyebabkan abrasi kornea. Penggunaan *hexafluorine* merupakan solusi baru yang dikhususkan untuk pengobatan HF dan bermanfaat jika tersedia.^[11]

3.5. Luka Bakar Termal

Seperti pada luka bakar kimia, perawatan luka bakar termal mata dimulai dengan irigasi yang banyak. Hal ini berfungsi untuk mendinginkan mata dan menghilangkan kotoran. Penggunaan air mata buatan dan salep antibiotik sangat penting, terutama jika kontraktur kelopak mata menghasilkan lagophthalmos dan paparan pada kornea.^[20]

3.6. Radiasi

Pengobatan utamanya adalah suportif. Analgesik oral ringan dan air mata buatan merupakan terapi yang sering digunakan. Air mata buatan dengan sifat antioksidan direkomendasikan. Antibiotik topikal (eritromisin 0,5%) direkomendasikan. Anestesi topikal dapat digunakan dalam pemeriksaan fisik tetapi tidak boleh

diresepkan untuk penggunaan jangka panjang tanpa konsultasi. Tetes siklopegik tidak direkomendasikan.^[9]

3.7. Paparan Cairan Tubuh

Segera irigasi mata dengan air bersih, larutan garam, atau irigasi steril. Laporkan paparan ke departemen kesehatan kerja atau departemen penyakit menular, yang dapat membantu mengarahkan perawatan pasca paparan. Pada pasien positif HBV, diberikan vaksin HBV dan imunoglobulin hepatitis B dilaporkan efektif dalam mencegah penyakit pada pasien yang terpajan. Pada pasien positif HCV, tidak ada vaksinasi HCV atau perawatan pascapajanan. Pada pasien positif HIV, profilaksis pascapajanan (PEP) harus dimulai tanpa penundaan ketika kemungkinan paparan telah terjadi. PEP kemungkinan tidak akan efektif setelah 72 jam. CDC saat ini merekomendasikan rejimen tiga obat antiretroviral. Rejimen yang tepat harus diarahkan oleh protokol rumah sakit yang mapan dan kemungkinan dengan konsultasi ahli penyakit menular. Namun, rejimen PEP yang lebih sering dipakai saat ini terdiri dari: Raltegravir 400 mg PO dua kali sehari plus Truvada (tenofovir 300 mg + emtricitabine 200 mg) PO sekali sehari.^[9]

3.8. Cyanoacrylates

Jika mungkin, tarik kelopak mata dan segera irigasi. Namun seringkali tidak dimungkinkan karena sifat SG yang bekerja dengan cepat. Jika perlu, dapat dilakukan tarsorafi, lalu balut mata dengan balutan steril ditambah air hangat dan pasang plester yang ketat pada mata, rawat nyeri pada mata. Cairan lain seperti 3% natrium bikarbonat dan minyak mineral juga dapat digunakan. Mata akan terbuka dalam 12-72 jam. Memotong bulu mata tidak dianjurkan.^[22] Untuk *tarsorrhaphy* parsial, *cotton swab* yang dibasahi jeli minyak dapat digunakan dan diletakkan secara *gently* di celah interpalpebral dan perlahan-lahan mengikuti secara horizontal sepanjang batas bulu mata bagian dalam untuk membantu memisahkan kelopak mata. Untuk kerusakan pada kornea, obati secara protokol abrasi kornea.^[9]

4. SIMPULAN

Semua luka bakar mata memerlukan konsultasi segera dengan dokter mata. Paparan cairan tubuh akan ditindaklanjuti dengan penyakit menular atau kesehatan kerja sesuai protokol rumah sakit. Pasien dengan luka bakar radiasi kecil dan pajanan sianokrilat harus ditindaklanjuti dengan dokter spesialis mata dalam 24-48 jam. Manajemen luka bakar mata dilakukan dengan tim interprofesional yang mencakup dokter gawat darurat, dokter mata, praktisi perawat dan penyedia perawatan primer. Perawatan segera biasanya diberikan oleh departemen gawat darurat. Semua luka bakar mata harus dirujuk ke dokter mata sesegera mungkin untuk penilaian lebih lanjut. Pasien dengan luka bakar mata perlu diikuti karena mereka dapat terjadinya katarak atau glaukoma di masa mendatang. Hasil dari pasien dengan luka bakar mata tergantung pada jenis bahan kimia dan tingkat cedera mata. Mereka yang cedera superfisial yang tidak memengaruhi ketajaman visual memiliki hasil yang baik, tetapi mereka yang memiliki cedera kornea dan lensa, biasanya memiliki prognosis yang lebih buruk.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bates A, Zanaboni A. *Ocular Burns*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. 1 p.
2. Gupta N, Singh A, Mathur U. *Scleral Ischemia in Acute Ocular Chemical Injury: Long-Term Impact on Rehabilitation With Limbal Stem Cell Therapy*. *Cornea*. 2019 Feb;38(2):198–202.
3. Mashige K. *Chemical and thermal ocular burns: a review of causes, clinical features and management protocol*. *South African Fam Pract*. 2016;58(1):1–4.
4. Haring RS, Sheffield ID, Channa R, Canner JK, Schneider EB. *Epidemiologic Trends of Chemical Ocular Burns in the United States*. *JAMA Ophthalmol*. 2016 Oct;134(10):1119–24.
5. VanHoy TB, LeWitt MH, Metheny H, Patel BC. *Chemical Burns*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. 1 p.
6. Andreea G, Mihaela-cristina A, Daniela MA, Maria IS, Maria-magdalena D, Constantin LD. *Periorbital lesions in severely burned patients*. *Rom J Ophthalmol*. 2019;63(1):38–55.
7. Yasin J, Fisseha R, Mekonnen F, Yirdaw K. *Occupational exposure to blood and body fluids and associated factors among health care workers at the University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia*. *Environ Health Prev Med*. 2019;244(18):1–9.
8. Jijelava K, Le H, Parker J, Ms JY. *Getting Hooked: A Simple Technique for The Treatment of Adhesive Injuries to The Eyelids*. *J Emerg Med*. 2017;52(1):74–6.
9. Reschke D. *Ocular Burns and Exposures*. In: *Handbook of Emergency Ophthalmology*. New York: Springer International Publishing; 2018. p. 211–22.
10. Struck H-G. *Chemical and Thermal Eye Burns*. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2016 Nov;233(11):1244–53.
11. Atley K, Ridyard E. *Treatment of hydrofluoric acid exposure to the eye*. *Int J Ophthalmol*. 2015;8(1):157–61.
12. Fitzgerald O'Connor E, Frew Q, Din A, Pleat J, Ashraff S, Ghazi-Nouri S, et al. *Periorbital burns - a 6 year review of management and outcome*. *Burns*. 2015 May;41(3):616–23.
13. Hegmann KT, Biggs JJ, Hegmann K, Hughes MA, Fix D, Schwei KA. *Eye Disorders*. United States; 2017. p. 1–675.
14. Willmann G. *Ultraviolet Keratitis: From the Pathophysiological Basis to Prevention and Clinical Management*. *High Alt Med Biol*. 2015;16(4):277–82.
15. CDC. *Blood / Body Fluid Exposure Option*. Georgia; 2013.
16. Liu Z, Lim YT, Leong KFM. *Inadvertent tissue adhesive tarsorrhaphy of the eyelid: a review and exploratory trial of*



- removal methods of Histoacryl.* Emerg Med J. 2020 Apr;37(4):212–6.
17. Baradaran-Rafii A, Eslani M, Haq Z, Shirzadeh E, Huvard MJ, Djalilian AR. *Current and Upcoming Therapies for Ocular Surface Chemical Injuries.* Ocul Surf. 2017 Jan;15(1):48–64.
 18. Chang IT, Prendes MA, Tarbet KJ, Amadi AJ, Chang S, Shaftel SS. *Ocular injuries from fire reworks: the 11-year experience of a US level I trauma center.* Eye. 2016;30(Oct):1324–30.
 19. Iyer G, Srinivasan B, Agarwal S. *Algorithmic approach to*
 23. Li T, Jiang B, Zhou X. *Clinical characteristics of patients hospitalized for ocular chemical injuries in shanghai from 2012 to 2017.* Int Ophthalmol. 2020 Jan;40(1):909-16.
 24. Premchander A, Channabasappa S, Balakrishna N, Nargis N. *An evaluation of visual outcome of corneal injuries in a tertiary care hospital.* International Journal of Clinical and Experimental Ophthalmology. 2019 Sep;3(1):20–9.
 - management of acute ocular chemical injuries-I's and E's of Management.* Ocul Surf. 2019 Apr;17(2):179–85.
 20. Sarabahi S, Kanchana K. *Management of ocular and periocular burns.* Indian J Burn. 2014;22:22–32.
 21. Eslani M, Baradaran-rafii A, Movahedan A, Djalilian AR. *The Ocular Surface Chemical Burns.* J Ophthalmol. 2014;2014:1–9.
 22. Wade RG, Peacock D. *Bilateral eye irrigation: a simple and effective hands-free technique.* Eur J Emerg Med. 2014 Aug;21(4):305–7.

Tinjauan Pustaka

DIAGNOSIS DAN PENATALAKSANAAN SIALADENITIS BAKTERI

Wivan Havilian Djohan¹, Hanggoro Supto²

¹Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Departemen Ilmu Penyakit Telinga, Hidung dan Tenggorok, Rumah Sakit Dr. H. Abdoel Moeloek – Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

ABSTRAK

Pendahuluan: Berbagai penyakit mulai dari obstruksi, infeksi, hingga tumor jinak dan ganas terjadi di kelenjar saliva. Masalah yang paling umum adalah penyumbatan saluran kelenjar saliva yang mencegah drainase air liur.

Metode: Artikel ini dibuat dengan metode literature review, melibatkan 30 referensi baik buku dan jurnal nasional atau internasional.

Pembahasan: Sialadenitis adalah peradangan atau infeksi pada kelenjar saliva yang dapat mempengaruhi kelenjar saliva parotid, submandibular dan yang minor. Sialadenitis dapat disebabkan oleh faktor menular atau tidak menular. Infeksi bakteri atau virus merupakan etiologi yang paling sering. *Staphylococcus* adalah penyebab bakteri pada umumnya, sedangkan paramyxovirus adalah penyebab virus yang sering. Temuan pencitraan pada kasus ini bervariasi antara pembesaran kelenjar ludah unilateral atau bilateral, atrofi, abses, dilatasi duktus, kista, batu dan kalsifikasi. Pencitraan dapat mendeteksi abses pada sialadenitis supuratif bakteri akut, perubahan duktus dengan kista pada orang dewasa kronis dan parotitis berulang remaja. Korelasi temuan pencitraan dengan presentasi klinis dapat membantu diagnosis sialadenitis. Sialadenitis pasca terapi dapat terjadi setelah pasien dilakukan radioterapi, yodium radioaktif atau operasi.

Simpulan: Diagnosis dan tatalaksana sialadenitis bakteri yang tepat dapat mencegah komplikasi dan prognosis menjadi baik.

Kata kunci: abses, inflamasi, kelenjar saliva, sialadenitis, tatalaksana

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF BACTERIAL SIALADENITIS

ABSTRACT

Introduction: Various diseases ranging from obstruction, infection, to benign and malignant tumors occur in the salivary glands. The most common problem is the blockage of the salivary gland ducts which prevents salivary drainage.

Method: This article was created using the literature review method, involving 30 references in both national and international books and journals.

Discussion: Sialadenitis is inflammation or infection of the salivary glands which can affect the parotid, submandibular and minor salivary glands. Sialadenitis can be caused by infectious or non-communicable factors. Bacterial or viral infections are the most frequent etiologies. *Staphylococcus* is a common cause of bacteria, while paramyxovirus is a



frequent cause of viruses. Imaging findings in this case vary between enlarged unilateral or bilateral salivary glands, atrophy, abscesses, ductal dilatation, cysts, stones and calcifications. Imaging can detect abscesses in acute bacterial suppurative sialadenitis, ductal changes with cysts in chronic adults and recurrent adolescent parotitis. The correlation of imaging findings with clinical presentation can help diagnose sialadenitis. Post-therapy sialadenitis can occur after the patient has radiotherapy, radioactive iodine or surgery.

Conclusion: Proper diagnosis and management of bacterial sialadenitis can prevent complications and a good prognosis.

Keywords: abscess, inflammation, management, salivary gland, sialadenitis

1. PENDAHULUAN

Air liur (saliva) merupakan campuran kompleks cairan, elektrolit, enzim, dan makromolekul yang berfungsi bersama untuk melakukan beberapa peran penting yaitu, pelumasan untuk membantu menelan dan pencernaan, metabolisme pati dengan amilase pada saliva, modulasi rasa, perlindungan terhadap karies gigi dan pertahanan melawan patogen. Kelenjar saliva mayor adalah kelenjar parotis, submandibular, dan sublingual. Kelenjar saliva minor yang melapisi mukosa bibir, lidah, rongga mulut, dan faring.^[1]

Penyakit kelenjar saliva utama kadang-kadang ditemukan pada penyakit primer yang terlokalisir. Sialadenitis obstruktif (dari batu atau penyempitan) menyumbang sekitar setengah dari kelainan kelenjar saliva.^[2] Neoplasma kelenjar ludah relatif jarang; hanya sekitar 6% dari semua tumor kepala dan leher, dan insidensi keseluruhannya adalah dua hingga delapan per 100.000 orang di Amerika Serikat. Infeksi dan peradangan kelenjar air saliva memiliki berbagai macam salah satunya sialadenitis. Peradangan dan infeksi kelenjar air liur dapat terjadi kapan saja sejak neonatus dan hingga usia tua. Penyebab infeksi dari sialadenitis yaitu patogen virus dan bakteri. Diagnosis dan manajemen tatalaksana yang tepat dapat menghasilkan prognosis yang lebih baik.^[3] Maka dari itu, pada tinjauan pustaka ini penulis akan mempresentasikan diagnosis dan tatalaksana yang tepat untuk sialadenitis akut maupun kronis.

2. METODE

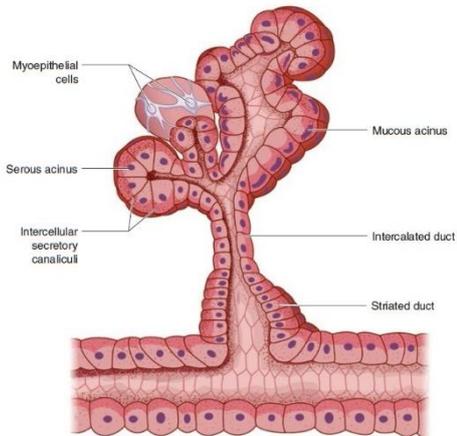
Metode dalam penulisan tinjauan pustaka ini yaitu dengan *literature review* menggunakan *literature searching*. Kriteria inklusi dalam tinjauan pustaka ini yaitu, jurnal atau buku yang berasal dari tahun 2014 sampai 2020. Hasil *literature searching*, didapatkan 30 sumber pustaka yang berasal dari Google Scholar, PubMed, MeSH, dan SCOPUS.

3. PEMBAHASAN

Kelenjar saliva mayor meliputi kelenjar parotis, submandibular, dan sublingual, sedangkan kelenjar saliva minor tersebar di seluruh rongga mulut dan orofaring termasuk bibir, mukosa bukal, palatum keras dan lunak. Pada orang dewasa, diperkirakan ada 600-1000 kelenjar ludah minor.^[1,4]

Kelenjar air liur memiliki arsitektur yang sama dengan sekelompok sel eksokrin yang terbentuk menjadi asinus dengan saluran sekretori yang mengarahkan saliva ke dalam saluran pengumpul (saluran Stensen untuk parotis, saluran Wharton untuk kelenjar submandibular, dan saluran dari Rivinus untuk kelenjar sublingual).^[5] Gambar 1 menggambarkan arsitektur kelenjar saliva.

Kelenjar saliva adalah organ eksokrin yang mengeluarkan campuran bahan serosa atau musin. Diperkirakan 1–1,5 L saliva diproduksi setiap hari. Parotid menghasilkan sekitar 20-25% dari total air liur harian yang sebagian besar bersifat serosa. Kelenjar submandibular menghasilkan sebagian besar air liur yang tidak distimulasi (70-75%) dengan campuran serosa dan campuran mukoid. Kelenjar saliva



Gambar 1. Struktur kelenjar saliva termasuk asinus, saluran interkalasi dan saluran lurik.^[6]

sublingual dan minor mengeluarkan sebagian besar saliva mukoid.^[5] Sifat biologis air liur memberikan penghalang alami dalam terjadinya infeksi. Komposisi saliva bervariasi tergantung pada berbagai faktor termasuk rangsangan, ritme sirkadian, serta tingkat sekresi dan reabsorpsi senyawa organik dan anorganik.^[4] Protein saliva termasuk amilase, sistatin, musin, peroksidase, lisozim yang semuanya berfungsi sebagai antimikroba. Ada juga sekresi imunoglobulin termasuk IgA, dan pada tingkat yang lebih rendah IgG dan IgM. Komponen-komponen ini ditemukan dalam sekresi mukoid.^[7] Tidak hanya terdapat sifat antibakteri di saliva, alirannya juga membantu menghilangkan kotoran dan bakteri dari saluran saliva dan mencegah infeksi.^[8]

Faktor risiko dalam terjadinya infeksi kelenjar saliva meliputi kondisi yang menurunkan aliran saliva serta yang berhubungan dengan immunosupresi (Tabel 1). Infeksi gigi juga meningkatkan risiko infeksi kelenjar saliva. Penularan bakteri dari rongga mulut ke saluran saliva dan kelenjar saliva juga menyebabkan infeksi.^[7,8] Penurunan produksi air liur dapat terjadi karena dehidrasi oral. Hal ini dapat terjadi karena *output* dari penyebab iatrogenik seperti memuaskan pasien sehingga membuat usus beristirahat atau membatasi asupan air. Kondisi medis lainnya seperti demensia atau gagal

Tabel 1. Faktor risiko terjadinya sialadenitis infeksi^[6]

Penurunan produksi air liur

- Gangguan autoimun
 - Sirosis bilier primer
 - Sarkoidosis
 - Sindrom Sjogren
- Dehidrasi
 - Penyebab iatrogenik (operasi perut, istirahat usus, puasa), lansia, neonatus
- Obat-obatan (lihat daftar pada Tabel 2)
- Radiasi
- Yodium radioaktif
- Gagal ginjal

Penurunan aliran air liur

- Cystic fibrosis
 - Striktur duktus
 - Sialolithiasis
 - Tumor yang menyebabkan obstruksi duktus
 - Cedera iatrogenik
 - Imunosupresi
 - Infeksi gigi
-

ginjal dapat menyebabkan pasien mengalami dehidrasi.^[9]

Selain itu, berbagai obat (Tabel 2) dapat berefek pada kekeringan rongga mulut dan penurunan aliran saliva.^[10,11] Terapi radiasi untuk kanker kepala dan leher sering berefek pada kelenjar saliva. Dosis radiasi sebesar 10-35 Gy ke kelenjar saliva dapat menyebabkan penghancuran asini saliva dengan menghancurkan kelenjar penghasil serosa.^[12] Hal ini dapat dilihat pada pasien yang menjalani pengobatan yodium radioaktif untuk kanker tiroid. Beberapa kondisi autoimun seperti sindrom Sjögren, sarkoidosis, dan sirosis bilier primer juga sering dengan penurunan produksi saliva.^[13]

Aliran keluar saliva yang menurun biasanya karena obstruksi. Hal ini bisa disebabkan oleh striktur duktal atau sialolithiasis dan juga tumor. Hal ini juga bisa disebabkan oleh cedera iatrogenik pada saluran keluarnya kelenjar. Cystic fibrosis dapat menyebabkan penurunan aliran saliva juga. Imunosupresi meningkatkan risiko sialadenitis bakteri. Selain itu, pasien yang secara aktif

Tabel 2. Obat-obatan yang memengaruhi produksi dan aliran saliva^[6]

Amfetamin
Anti-aritmia, kelas IB (mis., Mexiletine)
Antikolinergik (mis., Atropin, propantheline, tiotropium)
Antidepresan
Bupopriion
Lithium
Inhibitor serotonin selektif (SSRI)
Trisiklik
Antihistamin
Antihipertensi
Alfa <i>blocker</i> (mis., Doxazosin, terazosin)
Beta <i>blocker</i>
<i>Calcium channel blocker</i>
<i>Central acting</i> (mis., Clonidine)
Anti-neoplastik (mis., Antibodi monoklonal)
Antipsikotik
Antiretroviral
Antispasmodik (mis., Baclofen, tizanidine)
Penekan nafsu makan (mis., Sibutramine)
Bifosfonat
Racun botulinum
Diuretik
Inhibitor monoamine-oksidadase-B (mis., Selegilin, rasagilin)
Opioid
Inhibitor pompa proton
Obat inkontinensia urin

dirawat dengan kemoterapi karena keganasan tidak hanya akan mengalami immunosupresi, tetapi juga dapat dengan mukositis dan odinophagia yang menyebabkan dehidrasi dan kebersihan mulut yang buruk. Diabetes sering menjadi faktor risiko tetapi frekuensi diabetes dalam kejadian sialadenitis bakteri akut tampaknya sama saja jika pasien tanpa diabetes.^[2]

Sialadenitis Bakteri Akut

Sialadenitis akut dapat terjadi akibat kontaminasi bakteri flora oral retrograde melalui saluran pengumpul kelenjar saliva. Semua kelenjar dapat terinfeksi, namun kelenjar parotis terinfeksi secara tidak proporsional karena sebagian besar sekresi serous. Sehingga mengakibatkan saliva tidak

mengandung antimikroba dan imunoglobulin. Populasi yang lebih sering terkena yaitu orang tua dan pada orang yang tidak cukup terhidrasi. Pasien yang menjalani operasi pada pinggul atau perut lebih berisiko, meskipun risiko keseluruhan pada populasi bedah rendah antara 1 dalam 1000 dan 2000 prosedur.^[14]

Pasien biasanya mengalami pembengkakan akut dan nyeri tekan yang signifikan pada kelenjar yang terkena; 30% memiliki eritema pada kelenjar. Pasien mungkin memiliki gejala sistemik termasuk demam, menggigil, dan malaise. Pemeriksaan fisik juga akan sering menunjukkan kehangatan dan indurasi di atas kelenjar yang terkena. Pemeriksaan intraoral biasanya menunjukkan membran mukosa kering.^[15] Palpasi bimanual pada kelenjar parotis akan sering menghasilkan sekret yang purulen (Gambar. 2).

Pencitraan dapat dilakukan, meskipun sialadenitis bakteri akut sebagian besar merupakan diagnosis klinis. Sialografi dapat memperburuk peradangan, namun CT atau pencitraan ultrasound dapat dilakukan jika pasien tidak membaik dengan obat-obatan dalam mengevaluasi abses. Jika pada pemeriksaan didapatkan sekret purulensi, sekret dapat dikultur untuk menentukan jenis bakteri dan membantu menentukan antibiotik yang sesuai.^[16]



Gambar 2. Pandangan intraoral saluran *Stenson* (saluran parotis) dengan bukti purulensi pada pijatan parotis.^[6]

Sebagian besar infeksi bakteri akut disebabkan oleh *Staphylococcus aureus*. *Methicillin-resistant S. aureus* (MRSA) merupakan patogen yang sering dalam beberapa kasus neonatal. Bakteri anaerob, termasuk *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, dan *Fusobacterium*, juga sering pada pasien dengan sialadenitis.^[3,17] Di Asia Timur, *Klebsiella pneumoniae* telah menjadi patogen penting untuk beberapa infeksi (misalnya, abses hati dan endophthalmitis endogen), dan bakteri ini juga telah menjadi penyebab abses parotis dalam populasi di Taiwan.^[18]

Penegakkan diagnosis untuk sialadenitis ini terdapat beberapa langkah, yang pertama adalah anamnesis dan pemeriksaan fisik, lalu dilakukan pemeriksaan sesuai tabel 3. Terapi awal pada sialadenitis akut harus dengan antibiotik spektrum luas yang memiliki cakupan anaerob dan aerob, seperti amoksisilin-klavulanat untuk pasien rawat jalan atau ampicillin-sulbactam intravena atau piperacillin-tazobactam untuk pasien rawat inap. Pada pasien dengan faktor risiko kolonisasi MRSA, biasanya akan dirawat inap jangka panjang sambil menunggu hasil kultur yang sesuai, diterapi dengan vankomisin intravena.^[2,19]

Pada banyak pasien terdapat penurunan aliran saliva dan berkurangnya produksi. Dengan demikian, langkah-langkah seperti kebersihan mulut yang agresif, hidrasi, dan stimulasi saliva menggunakan sialagogues (misalnya, Permen asam, irisan lemon, jus jeruk) merupakan salah satu terapi.^[21] Obat-obatan yang dapat membuat membran mukosa kering (Tabel 2) harus dihindari. Aliran saliva juga dapat ditingkatkan dengan menggunakan kompres hangat serta pijat parotis. Pasien atau staf perawat harus diinstruksikan untuk melakukan pijatan dengan tekanan eksternal yang kuat mulai dari sudut mandibula dan menuju komisura oral (untuk kelenjar parotis) atau ke submentum (untuk kelenjar submandibular). Respons positif biasanya terlihat dalam 2-3 hari.^[1]

Tabel 3. Investigasi diagnosis sialadenitis.^[20]

	Pemeriksaan
Pemeriksaan Awal	<ul style="list-style-type: none"> • Kultur dan sensitivitas eksudat dari saluran yang terinfeksi • Darah Lengkap • Radiografi wajah (oklusal dan / atau film jaringan lunak)
Pemeriksaan yang perlu dipertimbangkan	<ul style="list-style-type: none"> • USG kelenjar yang terkena • <i>Computed tomography scan</i> • <i>Digital Subtraction Angiography</i> (DSA) Sialografi • <i>Magnetic Resonance</i> (MR) Sialografi
Pemeriksaan Lanjutan	<ul style="list-style-type: none"> • Sialoendoscopy

Dengan terapi yang tepat (termasuk hidrasi), sebagian besar pasien akan membaik dan komplikasi jarang terjadi. Komplikasi dapat mencakup pembentukan abses parotis serta penyebaran infeksi yang menyebabkan septikemia, tromboflebitis, atau osteomielitis. Kelumpuhan wajah jarang terjadi dan biasanya karena terdapat tumor parotid sebelumnya atau keganasan yang menyebabkan obstruksi lalu menyebabkan sialadenitis. Algoritma penatalaksanaan sialadenitis dijelaskan pada tabel 4.

Mortalitas dengan diagnosis sialadenitis bakteri akut, terutama pada orang tua. Dalam populasi ini, sialadenitis bakteri sering terjadi pada keadaan diperberat dengan komorbiditas multipel yang menurunkan imunitas seluler (misalnya, Kanker), imobilitas

Tabel 4. Algoritma penatalaksanaan sialadenitis.^[20]

Inisial	
Tanda-tanda kompromi jalan napas	Amankan jalan napas + Antibiotik spektrum luas + Cairan intravena
Akut	
Sialadenitis bakteri akut (non obstruktif)	Antibiotik intravena spektrum luas atau oral + Manajemen konservatif (hidrasi, pereda nyeri, dan <i>sialogogues</i>) + Kortikosteroid oral + Drainase bedah
Sialadenitis obstruktif	Manajemen konservatif (hidrasi, pereda nyeri, dan <i>sialogogues</i>) + Pengangkatan batu secara intervensi Jika dengan infeksi + Antibiotik spektrum luas intravena atau oral
Sialadenitis autoimun	Manajemen konservatif (hidrasi, pereda nyeri, dan <i>sialogogues</i>) + Pengganti ludah sintetik dan <i>sialogogue</i> + Pengobatan kondisi yang mendasarinya
Sialadenitis nekrotikan subakut	Observasi
Kronik	
Sialadenitis kronis: berulang atau sklerosis (<3 kali / tahun atau tidak)	Manajemen konservatif (hidrasi, pereda nyeri, dan <i>sialogogues</i>) Jika dengan infeksi + Antibiotik spektrum luas intravena atau oral
Sialadenitis berulang: penyebab apa pun (> 3 kali/tahun atau serangan hebat)	Eksisi bedah kelenjar yang terkena

(mis., Disfungsi ambulatori atau risiko jatuh), kebersihan mulut yang buruk (mis., Demensia), dehidrasi, dan malnutrisi. Dalam beberapa laporan, mortalitas dapat mendekati 50%, dengan satu seri kasus menunjukkan kematian 80% di antara pasien yang didiagnosis dengan parotitis bakteri akut, meskipun disertai dengan kondisi medis lainnya.^[14] Selain muncul pada orang tua, ada sialadenitis bakteri juga dapat terjadi pada bayi baru lahir, disebut parotitis neonatal akut atau parotitis supuratif neonatal. Infeksi kelenjar submandibular neonatal juga dapat terjadi. Insidensi parotitis supuratif neonatal jarang dan diperkirakan 13,8 per 10.000 neonatus.^[22]

Sialadenitis Bakteri Kronis Berulang

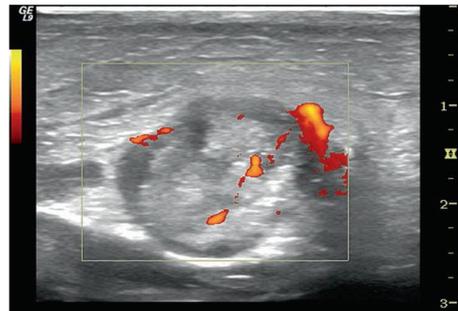
Sialadenitis kronis biasanya mempengaruhi kelenjar parotis atau biasanya disebut "parotitis kronis". *Juvenile recurrent parotitis* adalah suatu kondisi etiologi yang tidak diketahui yang biasanya menyerang anak-anak dan ditandai dengan episode berulang dengan pembengkakan dan kemerahan pada satu atau kadang-kadang kedua kelenjar parotis. Pasien mungkin mengalami demam tetapi infeksi biasanya tidak ditemukan. Gejala yang paling umum yaitu adalah pembengkakan, nyeri dan demam. Purulensi dari saluran Stenson tidak terlihat, dan antibiotik tampaknya tidak memiliki peran kecuali dalam kasus superinfeksi.^[23,24] Episode dapat berlangsung beberapa hari dan biasanya berulang setiap 3-4 bulan. Hanya

sebagian kecil pasien yang ditemukan memiliki kondisi reumatologis atau memiliki immunosupresan. Meskipun kekambuhan biasanya sembuh dengan masuk pubertas, episode berulang sebelum itu dapat menyebabkan hilangnya fungsi parotis. Sampai saat ini, tidak ada perawatan yang tampaknya efektif dalam mencegah kekambuhan. Baru-baru ini, sialendoskopi telah digunakan untuk mencegah kekambuhan dan menjadi alat yang menjanjikan prognosis, berdasarkan ulasan literatur dan studi meta-analisis.^[25,26]

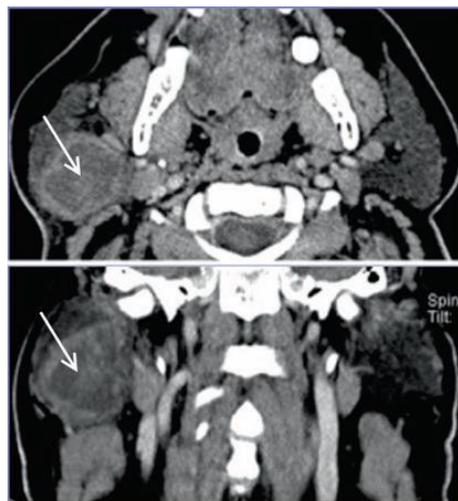
Pada pasien dengan parotitis berulang onset dewasa, tanpa obstruksi yang dapat diidentifikasi (mis., Batu, tumor, striktur duktus), upaya yang harus dilakukan adalah untuk mengidentifikasi etiologi bakteri pada setiap episode dan memberikan pengobatan antibiotik yang tepat. Konsultasi dengan ahli reumatologi dan dokter penyakit menular harus dipertimbangkan. Pada pasien yang tidak mengalami obstruksi, biasanya berpengaruh pada kondisi reumatologis sistemik, atau infeksi persisten. Sialendoskopi dapat membantu baik secara diagnostik maupun terapeutik.^[23] Jika ini gagal, maka intervensi bedah dapat dianggap sebagai upaya terakhir, memanfaatkan pendekatan parotidektomi total.^[27] Pembedahan ini biasanya menjadi tantangan sendiri karena infeksi, peradangan, dan jaringan parut yang sering terjadi. Dalam kasus ini, pasien harus diberitahu tentang risiko akan adanya paresis saraf wajah, yang mungkin bersifat sementara, atau paresis dan kelumpuhan saraf wajah jangka panjang. Demikian pula, intervensi bedah tidak menjamin bahwa semua gejala akan menjadi perbaikan. Jika pembedahan dipertimbangkan dalam tatalaksana sialadenitis bakteri berulang dan kronis, harus dilakukan ketika pasien tidak saat infeksi aktif. Hal ini mungkin memerlukan *pretreatment* dengan antibiotik dan kemudian pertimbangan perawatan lebih lama pasca operasi.

Abses Kelenjar Saliva

Pada pasien yang gagal menunjukkan perbaikan terapi menggunakan antibiotik dalam waktu 72 jam, harus dipikirkan untuk menjadi abses. Ultrasonografi (Gambar. 3) atau pencitraan CT (Gambar. 4) dapat digunakan untuk mengidentifikasi adanya abses kelenjar saliva. Koalesensi ini muncul sebagai lesi dengan gambaran hipoechoik atau hipodense pada pencitraan. Dalam mengevaluasi pencitraan, penting juga untuk menghilangkan kondisi patologi lain yang mungkin yang dapat memiliki gejala yang serupa seperti keganasan parotis, limfoma, atau abses ruang masticator yang berhubungan dengan karies gigi.



Gambar 3. Pencitraan ultrasonografi menunjukkan abses parotis.^[6]



Gambar 4. CT aksial (atas) dan Coronal (bawah) dengan kontras yang menunjukkan area hipodens dengan baik – ditunjuk dengan panah putih.^[6]

Setelah abses kelenjar saliva terjadi, manajemen medis saja tidak akan cukup untuk resolusi. Penatalaksanaan lanjut menggunakan aspirasi jarum bisa di pertimbangkan. Manajemen definitif yang direkomendasikan yaitu drainase bedah.^[28,29]

Dalam kasus-kasus tertentu, seperti abses dengan volume kecil, abses yang superfisial, non-lokalisir, dan mudah diakses. Dilakukan dibuat sayatan kecil melalui kulit wajah atau leher di lokasi abses dengan mengikuti jalur otot wajah. Kemudian diseksi tumpul, sepanjang arah cabang saraf wajah, dilakukan untuk memasuki rongga abses dengan cara yang paling tidak traumatis untuk mendapatkan drainase dan irigasi rongga abses. Drain pasif dipasang, dilakukan irigasi dan memeriksa rongga abses apakah akan terjadi akumulasi berulang.^[30]

Pendekatan bedah pada abses parotid sangat mirip dengan yang digunakan untuk parotidektomi untuk pengangkatan tumor jinak atau ganas. Sayatan *Blair* yang dimodifikasi biasanya sering digunakan. Setelah dilakukan insisi drainasi dan *flap*, mengairi luka secara menyeluruh dan memastikan drainase lengkap, luka harus ditutup melalui drain pasif yang keluar dari bagian insisi. Pasca operasi, pasien harus melanjutkan antibiotik yang sesuai hasil kultur serta melakukan kebersihan mulut dan hidrasi yang baik.^[31]

4. SIMPULAN

Sialadenitis bakteri merupakan komplikasi signifikan dari penurunan aliran saliva atau produksinya yang memungkinkan kontaminasi bakteri secara *retrograde*. Faktor risiko termasuk obstruksi duktus, kondisi medis tertentu, atau obat-obatan yang mengarah ke xerostomia atau dehidrasi, immunosupresi, infeksi gigi, dan usia yang ekstrem (neonatus dan usia lanjut), tetapi beberapa pasien tidak memiliki faktor risiko yang dapat diidentifikasi. *Staphylococcus aureus* merupakan patogen paling sering menjadi penyebab. Tatalaksana utamanya adalah obat-obatan dengan antibiotik dan terapi konservatif (mis. Kompres, pijat, hidrasi) untuk meningkatkan produksi dan aliran

saliva. Jarang sekali kasus pasien yang akan berkembang menjadi abses lalu membutuhkan drainase bedah.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kessler AT, Bhatt AA. *Review of the Major and Minor Salivary Glands, Part 1: Anatomy, Infectious, and Inflammatory Processes*. J Clin Imaging Sci. 2018;8:1–8.
2. Ogle OE. *Salivary Gland Diseases*. Dent Clin North Am. 2020;64(1):87–104.
3. Wilson KF, Meier JD, Ward PD, City SL. *Salivary Gland Disorders*. Am Fam Physician. 2014;89(11):882–8.
4. Acharya S. *On characteristics of Burning Mouth Syndrome patients*. University of Gothenburg; 2018.
5. Xu F, Laguna L, Sarkar A. *Aging-related changes in quantity and quality of saliva: Where do we stand in our understanding?* J Texture Stud. 2019;50(1):27–35.
6. Goyal N, Deschler DG. *Bacterial Sialadenitis*. In: *Infections of the Ears, Nose, Throat, and Sinuses*. Boston: Springer International Publishing; 2018. p. 291–9.
7. Pedersen AML, Belstrøm D. *The role of natural salivary defences in maintaining a healthy oral microbiota*. J Dent. 2019;80(July):S3-12.
8. Kubala E, Strzelecka P, Grzegocka M, Lietz-Kijak D, Gronwald H, Skomro P, et al. *A Review of Selected Studies That Determine the Physical and Chemical Properties of Saliva in the Field of Dental Treatment*. Biomed Res Int. 2018;2018:1–13.
9. Vanholder R, Glorieux G. *The intestine and the kidneys: A bad marriage can be hazardous*. Clin Kidney J. 2015;8(2):168–79.
10. Wolff A, Joshi RK, Ekstrom J, Aframian D, Pedersen AML, Proctor G, et al. *A Guide to Medications Inducing Salivary Gland Dysfunction, Xerostomia, and Subjective Sialorrhea: A Systematic Review Sponsored by*



- the World Workshop on Oral Medicine VI. Drugs R D. 2017 Mar;17(1):1–28.
11. Mahdiabadi FM, Nikvarz N. *Captopril-induced sialadenitis in a patient with end-stage renal disease*. J Res Pharm Pract. 2016;5(2):146–8.
 12. Pinna R, Campus G, Cumbo E, Mura I, Milia E. *Xerostomia induced by radiotherapy: an overview of the physiopathology, clinical evidence, and management of the oral damage*. Ther Clin Risk Manag. 2015 Feb 4;11:171–88.
 13. Daniel FI, Lima LD, Grando LJ, Castro R, Cordeiro EAK, Dos Santos CR. *Salivary evaluation in radioactive I(131) treated patients with thyroid carcinoma*. Acta Odontol Scand. 2018 Mar;76(2):148–52.
 14. Coutaz M. *Acute bacterial parotitis in the frail elderly subject: a harbinger of death?* Vol. 15, Journal of the American Medical Directors Association. United States; 2014. p. 369–70.
 15. Stafford JA, Moore CA, Mark JR. *Acute sialadenitis associated with 2017-2018 influenza A infection: A case series*. Vol. 128, The Laryngoscope. United States; 2018. p. 2500–2.
 16. Abdel Razek AAK, Mukherji S. *Imaging of sialadenitis*. Neuroradiol J. 2017 Jun;30(3):205–15.
 17. Poveda-Montoyo I, Martorell-Llobregat C, Coy-Coy J, Ramos-Rincon JM. *Acute bacterial parotitis due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus in an institutionalized nonagenarian patient*. Vol. 29, Revista espanola de quimioterapia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Quimioterapia. Spain; 2016. p. 286–7.
 18. Chi T, Yuan C, Chen H. *Parotid abscess: a retrospective study of 14 cases at a regional hospital in Taiwan*. B-ENT. 2014;10:315–8.
 19. Troeltzsch M, Pache C, Probst FA, Troeltzsch M, Ehrenfeld M, Otto S. *Antibiotic concentrations in saliva: a systematic review of the literature, with clinical implications for the treatment of sialadenitis*. J Oral Maxillofac Surg. 2014 Jan;72(1):67–75.
 20. Avery C. *Sialadenitis*. BMJ Best Practice. 2018. p. 1–40.
 21. Christou A, Papastavrou E, Merkouris A, Frangos S, Tamana P, Charalambous A. *Clinical Studies of Nonpharmacological Methods to Minimize Salivary Gland Damage after Radioiodine Therapy of Differentiated Thyroid Carcinoma: Systematic Review*. Evidence-Based Complement Altern Med. 2016;2016:1–11.
 22. Lindell E, Lundqvist A. *Neonatal suppurative parotitis*. Vol. 116, Lakartidningen. Sweden; 2019. p. 1.
 23. Garavello W, Redaelli M, Galluzzi F, Pignataro L. *Juvenile recurrent parotitis: A systematic review of treatment studies*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2018 Sep;112:151–7.
 24. Singh P, Gupta D. *Juvenile Recurrent Parotitis*. Vol. 86, Indian journal of pediatrics. India; 2019. p. 749.
 25. Ramakrishna J, Strychowsky J, Gupta M, Sommer DD. *Sialendoscopy for the management of juvenile recurrent parotitis: a systematic review and meta-analysis*. Laryngoscope. 2015 Jun;125(6):1472–9.
 26. Papadopoulou-Alataki E, Dogantzis P, Chatziavramidis A, Alataki S, Karananou P, Chiona K, et al. *Juvenile Recurrent Parotitis: The Role of Sialendoscopy*. Int J Inflam. 2019;2019:7278907.
 27. Roby BB, Mattingly J, Jensen EL, Gao D, Chan KH. *Treatment of juvenile recurrent parotitis of childhood: an analysis of effectiveness*. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2015 Feb;141(2):126–9.
 28. Hammett JT, Walker C. *Sialolithiasis*. Treasure Island

- (FL): StatPearls Publishing; 2020.
1 p.
29. Vaikjarv R, Mandar R, Kasenomm P. *Peritonsillar abscess is frequently accompanied by sepsis symptoms*. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2019 Jun;276(6):1721–5.
 30. Kim YY, Lee DH, Yoon TM, Lee JK, Lim SC. *Parotid abscess at a single institute in Korea*. Medicine (Baltimore). 2018;97(30):1–3.
 31. Alam M, Hasan SA, Hashmi SF, Singh PK. *Facial Palsy due to Parotid Abscess: An Unusual Complication*. Turk Arch Otorhinolaryngol. 2016;54:168–71.



ANALISIS BERBAGAI MACAM BIOMARKER AIR MATA DALAM DIAGNOSIS PENYAKIT MATA KERING

Muhammad Furqan,¹Sukma Purnama Sidhi,¹
Lulu Chotim Amsari¹

¹ Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera
Utara

ABSTRAK

Pendahuluan: Diagnosis penyakit mata kering (*Dry Eye Disease/ (DED)*) terutama pada tahap awal merupakan hal yang penting, tetapi seringkali sulit. Hal ini dikarenakan kurangnya standar emas dan korelasi yang buruk antara perubahan biokimia air mata dan tanda-tanda klinis. Biomarker air mata dinilai dapat digunakan dalam diagnosis dan memantau DED karena bersifat *non invasive*, serta memiliki korelasi yang baik dengan perubahan biokimia air mata dan perkembangan penyakit.

Tujuan: Artikel ini akan memaparkan beberapa biomarker air mata yang paling penting untuk DED yaitu marker untuk disfungsi kelenjar lakrimal, inflamasi, stres oksidatif, dan intoleransi lensa kontak, serta korelasinya dengan sub tipe dan keparahan penyakit.

Metode: Metode yang digunakan adalah studi pustaka dengan menggunakan jurnal 10 tahun terakhir yang diperoleh dari mesin pencarian seperti *Scienccedirect, PubMed, Google Scholar* dan *ClinicalKey*.

Pembahasan: Biomarker untuk disfungsi kelenjar lakrimal ditandai dengan perubahan kadar protein (laktoferin, lisozim, dll), neuromediator (NGF, CGRP, NPY, Serotonin), dan mucin (MUC/ 5AC); sementara respons inflamasi ditandai dengan perubahan ekspresi sitokin, kemokin, MMP-9, dan albumin. Stres oksidatif ditandai dengan perubahan kadar lipid (HNE, MDA). Sementara itu intoleransi lensa kontak dihubungkan dengan perubahan *secretoglobin 1D1, β 2 microglobulin, lacritin, secretoglobin 1 A2, albumin, LPRR4, LCN-1, dan PIP*.

Kesimpulan: MMP-9 dan kombinasi Mammaglobin B, lipophilin A, dan B2MG merupakan biomarker dengan sensitivitas dan spesifitas tertinggi dari biomarker lainnya. Beberapa biomarker tersebut dapat digunakan untuk mendiagnosis DED, membedakan antara sindrom Sjögren DED dan sindrom non-Sjögren DED, ADDE dari EDE, serta menentukan tingkat keparahan penyakit.

Kata Kunci: Air mata, Biomarker, Penyakit mata kering

ABSTRACT

Introduction: The diagnosis of dry eye disease (DED) especially in the early stages is important, but difficult. This is due to the lack of a gold standard and a poor correlation between the biochemical changes in tears and clinical signs. Tear biomarkers can be used in diagnosing and monitoring DED because they are non-invasive, and have a good correlation with biochemical changes in tears and disease progression.

Purpose: This article will describe some of the most important tear biomarkers for DED, namely markers for lacrimal gland dysfunction, inflammation, oxidative stress, and contact lens intolerance, and its correlation with subtypes and disease severity.

Method: The method used is literature study using the last 10 years journals obtained from search engines such as *Scienccedirect, PubMed, Google Scholar* and *ClinicalKey*.

Discussion: Biomarkers for lacrimal gland dysfunction are characterized by changes in protein levels (lactoferrin, lysozyme, etc.), neuromediators (NGF, CGRP, NPY, Serotonin), and mucin ((MUC)5AC); while the inflammatory response is characterized by changes in the expression of cytokines, chemokines, MMP-9, and albumin. Oxidative stress is characterized by changes in lipid levels (HNE, MDA). Meanwhile contact lens intolerance is associated with changes in 1D1-secretoglobin, β 2-microglobulin, lacritin, secretoglobin 1A2, albumin, LPRR4, LCN-1, and PIP.

Conclusion: MMP-9 and a combination of Mammaglobin-B, lipophilin-A, and B2MG are biomarkers with the highest sensitivity and specificity of other biomarkers. Some of these biomarkers can be used to diagnose DED, differentiate between Sjögren DED syndrome and non-Sjögren DED syndrome, ADDE from EDE, and determine the severity of the disease.

Keywords: Biomarker, Dry eye disease, Tear

1. PENDAHULUAN

Penyakit mata kering (*Dry Eye Disease/ DED*) merupakan penyakit multifaktorial pada permukaan mata yang ditandai dengan hilangnya homeostasis lapisan air mata dan disertai dengan gejala-gejala pada mata. ketidakstabilan dan hiperosmolaritas lapisan air mata, inflamasi dan kerusakan permukaan mata serta kelainan neurosensorik memainkan peran dalam etiologi penyakit ini.^[1]

Menurut studi epidemiologi secara global oleh DEWS pada tahun 2017, prevalensi penyakit mata kering berkisar antara 5-50%.^[2] Sedangkan menurut data *National Health and Wellness Survey* tahun 2013, sekitar 16,4 juta penduduk dewasa USA menderita mata kering. Prevalensi ini meningkat seiring bertambahnya usia dan lebih tinggi pada wanita (11,1 juta kasus) dibandingkan dengan pria (5,3 juta kasus).^[3]

Berdasarkan etiopatologi, penyakit mata kering dapat diklasifikasikan menjadi dua yaitu *Aqueous Deficient Dry Eye* (ADDE) dan *Evaporative Dry Eye* (EDE). Pada ADDE, terjadi penurunan sekresi kelenjar lakrimal yang menghasilkan cairan air mata. Sedangkan pada EDE, terjadi penguapan yang berlebihan dari lapisan air mata yang terpapar sementara kelenjar lakrimal berfungsi normal.^[1]

Penyakit mata kering merupakan kondisi umum pada mata yang memiliki dampak tinggi pada fungsi penglihatan dan kualitas hidup seseorang.^[4] Namun, DED adalah salah satu penyakit yang sering salah didiagnosis karena keterlambatan gejala dan tanda-tanda klinis serta kurangnya satuan kriteria

diagnosis.^[5] Selain itu, perubahan biokimia pada lapisan air mata biasanya terjadi sebelum tanda-tanda klinis terdeteksi sehingga dapat diketahui bahwa gejala subjektif dan tes diagnosis yang saat ini digunakan memiliki korelasi yang buruk.^[6] Tes rutin seperti tes *Schirmer*, *Tear Film Break-up Time* (TBUT), dan *vital staining* bersifat invasif, kurang standarisasi, dan hanya spesifik untuk kasus DED yang parah.^[6,7]

Oleh karena itu, identifikasi tes baru untuk diagnosis dan manajemen DED perlu dilakukan. Salah satu jenis biomarker yang menjanjikan saat ini adalah biomarker air mata yang bersifat *non-invasive* dan mempunyai korelasi yang signifikan antara perubahan biokimia air mata dan perkembangan penyakit. Selain itu, biomarker air mata dapat menilai kasus DED yang ringan dan sedang.^[5]

Tinjauan pustaka ini akan memaparkan beberapa biomarker air mata yang paling penting pada DED (marker protein untuk disfungsi kelenjar lakrimal, intoleransi lensa kontak, inflamasi dan stress oksidatif) dan hubungannya dengan sub tipe dan keparahan penyakit.

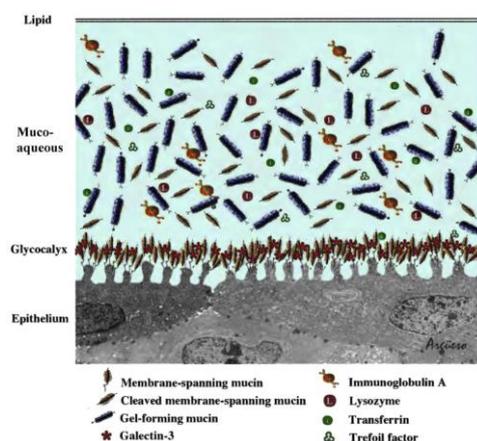
2. PEMBAHASAN

2.1 Analisis Lapisan Air Mata pada Penyakit Mata Kering

Analisis lapisan air mata menjadi topik hangat dalam bidang diagnosis dan prognosis pada DED karena dua alasan, yaitu pengambilan sampelnya yang *non invasive* dan banyaknya jenis biomolekul pada air mata. Telah terbukti bahwa kadar abnormal pada berbagai biomolekul di dalam lapisan air mata

berhubungan dengan disfungsi permukaan mata.^[8,9]

Pada umumnya, lapisan air mata tersusun atas 3 lapisan yaitu lapisan lemak, *aqueous*, dan musin. Namun, ada bukti bahwa dalam struktur tiga lapisan film air mata yang disebutkan di atas, lapisan musin memiliki gradien konsentrasi yang menurun dari epitel menuju lapisan *aqueous*. Sehingga dapat dianggap bahwa lapisan *aqueous*, dan musin merupakan lapisan tunggal yang disebut lapisan *muco-aqueous*. Lapisan lemak yang menutupi lapisan *muco-aqueous* terdiri dari campuran protein, lemak, elektrolit, dan molekul metabolit kecil.^[8-10] Lapisan lemak berasal dari kelenjar meibomian dan kelenjar kelopak mata yang berfungsi untuk mencegah penguapan dari lapisan dibawahnya serta membentuk batasan antara mata dengan lingkungan. Sementara itu, lapisan *aqueous* mengandung protein, elektrolit, antioksidan, dan *growth factor* yang dihasilkan oleh kelenjar lakrimal dan permukaan mata. Fungsi utamanya adalah dalam hal nutrisi dan proteksi epitel, perlindungan permukaan mata serta pemeliharaan stabilitas lapisan air mata. Lapisan musin yang terdiri atas glikoprotein dihasilkan oleh sel goblet dan sedikit kelenjar lakrimal. Lapisan ini sebagian diserap oleh epitel kornea yang merubah sifat hidrofobik menjadi hidrofilik sehingga lapisan *aqueous* menyebar merata di permukaan kornea.^[8,9,11]



Gambar 1. Struktur Lapisan Air Mata

Protein yang terbagi atas *constitutive* (sig A), *regulated* (lysozyme, lactoferrin, lipocalin) dan *serum-derived* (albumin), membentuk lapisan *aqueous*.^[11] Proporsi protein yang berasal dari plasma dan konjungtiva berhubungan dengan rata-rata aliran air mata dan tingkatan stimulasi permukaan mata.^[12] Banyak *gelforming* dan *transmembrane mucins* telah diidentifikasi (seperti *soluble* MUC5AC dan *transmembrane* MUC1 dan MUC16) di lapisan *muco-aqueous*, berperan utama dalam proteksi, lubrikasi, hidrasi, dan pembentukan lapisan barrier.^[8] Penurunan kadar mucin air mata dan perubahan jalur *glycosylation* adalah hal yang umum terjadi pada DED.^[13]

2.2 Metode Pengumpulan Air Mata

Metode pengumpulan air mata yang umum digunakan yaitu: pengumpulan dengan *Schirmer strips*, spons atau corong yang diposisikan di meniskus konjungtiva dan pengumpulan dengan gelas kapiler atau mikropipet.^[8,9] Walaupun *Schirmer strips* nyaman digunakan oleh pasien namun, memiliki kekurangan dalam penyimpanan protein terutama *serum derived (albumin)* dan protein dengan berat molekul <40KDa (*lysozyme*).^[8,9,11,17] Karena pengaruh terhadap profil protein, penggunaan gelas kapiler merupakan metode yang diunggulkan untuk analisis protein. Sementara itu, penggunaan *Schirmer strip* hanya direkomendasikan pada analisis sitokin.^[8,16]

Analisis protein air mata menggunakan *agarose gel electrophoresis* diketahui tidak dipengaruhi oleh jenis air mata baik itu air mata pada mata tertutup, basal, dan air mata dengan refleksi.^[14] Air mata yang telah dikumpulkan akan dianalisa dengan berbagai teknologi yang tersedia sekarang yaitu *agarose gel electrophoresis*, *enzyme-linked immunosorbent assay*, *mass-spectrometry based proteomic analysis*, dan *the innovative multiplex bead analysis*.^[8,14]

2.3 Biomarker Air Mata pada Penyakit Mata Kering

2.3.1 Biomarker Protein

Terdapat dua biomarker tradisional yang telah diterima secara umum untuk DED yaitu:

a. Laktoferin

Laktoferin yang juga dikenal sebagai laktoferin, adalah protein pengikat zat besi *non heme* dari keluarga transferrin. Laktoferin merupakan glikoprotein globular dengan massa molekul sekitar 80 kDa yang terdapat di berbagai cairan sekretori, seperti ASI, saliva, air mata, dan sekresi hidung. Laktoferin adalah salah satu komponen kekebalan tubuh sistem tubuh yang memiliki aktivitas antimikroba, antivirus, antiparasit, katalitik, imunomodulator, dan antiinflamasi.^[15] Laktoferin ditemukan berkorelasi negatif dengan pewarnaan Rose Bengal, hal ini menunjukkan bahwa penurunan laktoferin adalah penanda kerusakan permukaan mata.^[16] Namun, pada mata kering dengan tipe *evaporative* dengan tidak adanya defek pada sel epitel, laktoferin pada air mata juga ditemukan berkurang.^[17]

Penggunaan laktoferin dalam air mata telah dianjurkan untuk diagnosis sindrom Sjogren primer (SS), di mana tes ini memiliki spesifisitas 95% dan sensitivitas 72%.^[16] nilai ini sedikit lebih tinggi daripada hanya menggunakan tes schirmer I untuk deteksi penyakit ini.^[16] Para peneliti telah menyarankan nilai *cut-off* 1,1 mg / mL untuk diagnosis DED dengan akurasi yang optimal^[5,16]. Menggunakan nilai *cut-off* tersebut, tes ini dapat mendeteksi DED dengan sensitivitas 79,4% dan spesifisitas 78,3%.^[5,16]

b. Lisozim

Lisozim merupakan protein yang juga dikenal sebagai *muramidase* atau *N-acetylmuramide glycanhydrolase*. Protein ini termasuk enzim golongan glikosida hidrolase yang dapat merusak dinding sel bakteri dengan mengkatalisis hidrolisis ikatan beta-1,4-glikosida antara residu asam N-asetilamatamat dan N-asetil-D glukosamin dalam peptidoglikan.

Lisozim berlimpah dalam sejumlah sekresi, seperti air mata, saliva, ASI, dan mukus.^[18]

Lisozim mungkin merupakan protein air mata yang paling awal dipelajari dalam hubungannya dengan mata kering, dan kadar lisozim dalam air mata diketahui meningkat sampai usia 40 tahun dan menurun setelahnya.^[16] Kadar lisozim ditemukan menurun pada pasien glaukoma dengan kondisi mata kering akibat pengobatan kronik.^[5,16] selain itu, kadar lisozim juga ditemukan menurun pada pasien mata kering idiopatik dan SS.^[16] Pada penelitian besar dengan subjek sebanyak 262 pasien (78 pasien SS), diketahui nilai *cut-off* lisozim sebesar 0,9 mg/ml dengan nilai spesifisitas 96,9% dan sensitivitas 25% dalam diagnosis DED.^[16] Meskipun beberapa penelitian menunjukkan bahwa kadar lisozim dalam air mata tidak berbeda antara sindrom Sjögren, sindrom DED dan kontrol. biomarker ini dapat berguna untuk memantau efek samping dari obat penghambat reseptor beta adrenergik seperti Practalol atau untuk mendeteksi mata kering akibat paparan pada pekerjaan tertentu seperti di pertambangan batu bara.^[5,16,19]

Laktoferin dan lisozim adalah produk utama kelenjar lakrimal. Penurunan kadar kedua protein tersebut dikaitkan dengan disfungsi kelenjar lakrimal, kerusakan permukaan mata, reaksi inflamasi, kapasitas antioksidan yang rendah, dan aktivitas antimikroba yang rendah (terutama lisozim).^[5] Penurunan kadar kedua protein tersebut pada pasien DED menunjukkan bahwa penentuan kadar laktoferin dan lisozim dapat diusulkan menjadi salah satu tes objektif untuk diagnosis DED.^[20]

2.3.2 Biomarker Protein Lainnya

Para peneliti telah melakukan analisis proteomik air mata untuk menentukan protein yang secara spesifik terkait DED. Sebagai contoh, pendekatan proteomik untuk mendeteksi biomarker DED pada cairan air mata dilakukan oleh Aluru *et al.* melalui elektroforesis 2D dan diferensiasi gel elektroforesis (DIGE). Pada penelitian

tersebut ditemukan *Lacrima Proline-Rich Protein 4* (LPRR4) secara signifikan menurun pada beberapa tipe DED.^[21] Berdasarkan ekspresi diferensial dan korelasi kadar air mata LPRR4 dengan tingkat keparahan penyakit, protein ini telah diusulkan sebagai biomarker potensial pada DED. Penelitian selanjutnya menemukan beberapa protein yaitu *calgranulin A/1008*, α -1 *antitrypsin* yang ditemukan meningkat pada air mata pasien DED dan protein LPRR3, LPRR4, *nasopharyngeal carcinoma-associated PRP 4* dan *antitrypsin α -1* yang ditemukan menurun pada DED. protein ini memiliki sensitivitas dan spesifitas 90% ketika digunakan bersama jaringan saraf buatan.^[20]

Zhou *et al* berhasil mengidentifikasi 6 protein yang mengalami peningkatan pada pasien DED dengan menggunakan metode proteomik kuantitatif iTRAQ, ditambah dengan 2D nano-LC-nano-ESI-MS / MS. Protein itu terdiri dari α -*enolase*, α -1 *asam glikoprotein 1*, *S100 A8/calgranulin A*, *S100 A9 / calgranulin B*, *S100 A4* dan *S100 A11 (calgizzarin)*, serta 4 protein yang menurun yaitu *Prolactin-Inducible Protein (PIP)*, *lipocalin-1 (LCN-1)*, laktoferin dan lisozim. Dengan menggunakan 4 biomarker protein yaitu α -*enolase*, PIP, LCN-1 dan *S100 A9/ calgranulin B*, kelompok ini memperoleh akurasi diagnosis untuk DED sebesar 96% (sensitivitas 91% dan spesifitas 90%).^[22]

Selanjutnya Tong *et al* menemukan bahwa *S100 A8 / calgranulin A* dan *S100 A9 / calgranulin B* berkorelasi dengan keparahan penyakit.^[23] Pada tahun 2013, Boehm *et al.* menganalisis pola protein air mata pasien DED dengan memasukkan berbagai fenotipe klinis, seperti *aqueous-deficient dry eye*, (DRYaq), *lipid-deficient dry eye (DRYlip)* dan kombinasi keduanya (DRYaqlip), untuk menguji pengaruhnya terhadap komposisi protein film air mata. Dengan menggunakan *surface-enhanced laser desorption /ionisation-time-of-flight (SELDI-TOF) / matrix-assisted laser desorption/ ionisation-time-of-flight (MALDI-TOF) mass spectrometry (MS)-based strategy* untuk mendeteksi

kandidat biomarker, diikuti oleh studi penemuan (studi 1) dan studi validasi (studi 2), hasil mereka menunjukkan bahwa LPRR4 dalam air mata berkurang pada pasien DRYaq dan DRYaqlip, dibandingkan dengan subyek sehat. Selain itu, prekursor *mammaglobin B*, *lipophilin A*, *S100A8 / calgranulin* dan *beta-2 microglobulin (B2M)* meningkat pada subkelompok ini. Dengan menggunakan set enam protein biomarker ini, mereka memperoleh sensitivitas dan spesifitas hampir 100% untuk pasien DRYaq dan DRYaqlip (nilai AUC = 1).^[24]

Soria *et al*, menemukan beberapa marker yaitu *S100A6*, *annexin A1*, *annexin A11*, *cystatin S (CST4)* dan protein aktivasi *fosfolipase A2 (PLAA)*, dengan area di bawah kurva ROC $\geq 97,7\%$ (sensitivitas $\geq 94,3\%$; spesifitas $\geq 97,6\%$) untuk DED dibandingkan kontrol. Marker ini dapat membedakan DED, MGD, dan kontrol dengan akurasi sebesar 73,2% antara semua kelompok.^[25] Versura *et al*, juga telah mengusulkan panel marker protein lain untuk diagnosis DED yaitu dengan mengukur transferin, LCN-1 dan protein total. Panel ini memiliki sensitivitas 96% dan spesifitas 98%.^[26]

Jenis protein lain juga telah diukur dalam air mata pasien DED. Misalnya, kadar protein mucin (MUC) 5AC telah terbukti berkurang secara signifikan pada air mata pasien dengan SS. Guo *et al.* mengukur *malat dehidrogenase (MDH) 2* pada air mata pasien DED ringan. Mereka menemukan bahwa aktivitas MDH2 dalam kelompok DED meningkat secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Kelompok ini juga ditemukan berkorelasi negatif secara signifikan dari MDH2 air mata dengan parameter klinis, seperti produksi air mata dan nilai kualitas air mata, dan berkorelasi positif dengan gejala nyeri.^[27] Baru-baru ini, sebuah protein baru dari film air mata milik keluarga protein surfaktan, *palate lung nasal clone (PLUNC)*, telah ditemukan meningkat dalam air mata pasien DED.^[28]

Neuromediator, seperti zat P, *calcitonin genrelated peptide (CGRP)*, *neuropeptide Y (NPY)*, *vasointestinal*

peptide (VIP) dan *neural growth factor* (NGF), juga telah ditentukan dalam air mata pasien DED dan berkorelasi dengan temuan klinis.^[29] Secara khusus, kadar NGF dalam air mata ditemukan meningkat secara signifikan pada pasien DED, sedangkan CGRP dan NPY menurun secara signifikan, dibandingkan dengan subjek sehat. Kadar NGF berkorelasi langsung dengan keparahan DED sedangkan CGRP dan NPY berbanding terbalik dengan keparahan DED.^[29] Kemudian dalam penelitian terbaru oleh Chhadva *et al.* konsentrasi serotonin dalam air mata telah berkorelasi dengan aspek pada DED dan telah ditemukan secara signifikan lebih tinggi pada pasien DED yang menunjukkan gejala DED dengan *aqueous tear deficiency*, dibandingkan dengan pasien yang memiliki gejala DED tetapi produksi air mata normal.^[30]

2.3.3 Biomarker Inflamasi

Identifikasi biomarker untuk memantau reaksi inflamasi permukaan mata tidak hanya meningkatkan diagnosis DED, klasifikasi keparahan penyakit dan hasil terapi, tetapi juga memberikan arahan penting untuk mengembangkan perawatan antiinflamasi yang efektif untuk pasien dengan DED.^[31]

Dalam 1-2 dekade terakhir, uji *multiple bead assays* telah memfasilitasi identifikasi berbagai sitokin, kemokin dan reseptor kemokin sebagai biomarker air mata pada DED. Peningkatan kadar IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, IL-21, *interferon* (IFN) γ , *tumor necrosis factor* (TNF) α , CXCL9, CXCL10, CXCL11, IL-1Ra, CCL5 / RANTES, dan *fractalkine* / CX3CL1 adalah temuan umum pada DED.^[16,20] Peningkatan level ini terutama disebabkan oleh peningkatan regulasi gen inflamasi pada epitel konjungtiva.^[20] Level sitokin / kemokin tampaknya berkorelasi dengan tipe DED dan tingkat keparahannya. Dengan demikian, IL-17, IL-22, IL-6, IL-10, IL-4, IFN- γ , dan TNF- α meningkat pada sindrom Sjögren DED dibandingkan dengan sindrom non-Sjögren DED.^[16] Level TNF- α , IL-6, dan

IL-1 β yang lebih tinggi telah ditemukan di ADDE dan DED campuran daripada di subtype EDE.^[24]

Eksresi MMP-9, protease yang terlibat dalam induksi kerusakan permukaan mata dan sinyal inflamasi juga ditemukan meningkat secara signifikan dalam air mata pasien dengan DED.^[7,16] Namun, peningkatan aktivitas MMP-9 tidak spesifik untuk DED, dilaporkan juga dalam *acanthamoeba* / keratitis herpes dan *rosacea* okular.^[7] Dengan demikian, Eksresi MMP-9 dalam air mata pasien dengan DED tampaknya mewakili kerusakan jaringan okular spesifik atau remodeling, dan tidak dapat digunakan sebagai alat diagnostik untuk DED.^[7] Level MMP-9 telah terbukti berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit, dan oleh karena itu dapat digunakan sebagai alat pemantauan. Ini dibuktikan dengan pengembangan tes diagnostik rujukan cepat untuk MMP-9 pada air mata (InflammaDry®, Quidel, San Diego, CA, USA), yang telah tersedia secara komersial, mampu mendeteksi kadar MMP-9 > 40 ng / mL dengan sensitivitas dan spesifisitas yang ditunjukkan masing-masing 85% dan 94%.^[8]

2.3.4 Biomarker Stres Oksidatif

Faktor lingkungan (polutan, radiasi ultraviolet dan ozon), terapi kronis dengan obat tetes mata yang diawetkan pada glaukoma, reaksi inflamasi dan penurunan protein antioksidan (laktoferin dan lisozim) merupakan kontributor utama terhadap stres oksidatif pada permukaan mata.^[32] Level tinggi dari marker peroksidasi lipid akhir *4-hydroxy-2-nonenal* dan *malondialdehyde* telah dilaporkan dalam lapisan air mata pasien dengan DED sebagai indikator untuk kerusakan oksidatif, berkorelasi dengan baik dengan parameter permukaan mata (TBUT, tes *Schirmer*, sensitivitas kornea).^[33] Selain itu, laktoferin, protein S100A, superoksida dismutase, peroksidase, katalase dan enzim oksidatif mitokondria dianggap sebagai marker pertahanan antioksidan yang paling penting dalam DED. Meskipun

biomarker ini dapat digunakan untuk diagnosis DED, sensitivitas untuk membedakan antara ADDE dan EDE rendah.^[34]

2.3.5 Biomarker untuk Intoleransi Kontak

Mata kering terkait lensa kontak dan intoleransi lensa kontak adalah komplikasi yang paling umum di antara pemakai lensa kontak.^[11,12] Sebagai hasil dari tindakan gabungan dari lensa dan faktor lingkungan (aliran udara tinggi atau kelembaban rendah), lensa kontak memiliki kemungkinan besar untuk mengubah struktur dan stabilitas film air mata, yang mengarah ke DED oleh banyak mekanisme potensial (penguapan air mata yang meningkat dan hiperosmolaritas, dehidrasi lensa, peradangan atau pengembunan terkait dengan kurangnya biokompatibilitas permukaan lensa).^[35] Selanjutnya, DED yang dihasilkan atau yang sudah ada sebelumnya dapat menyebabkan intoleransi lensa kontak.

Walaupun kestabilan lapisan air mata, volume air mata, dan gejala lainnya diakui sebagai variabel terbaik untuk intoleransi lensa kontak, beberapa biomarker air mata telah terbukti membedakan antara mereka yang toleran dan mereka yang tidak toleran terhadap lensa kontak (kadar lipokalin air mata yang tinggi dan aktivasi fosfolipase A2).^[16,36] Biomarker air mata juga dapat digunakan sebagai alat potensial untuk diagnosis lensa mata kering terkait lensa kontak, seperti penurunan kadar *secretoglobin 1D1* (sedikit berkurang pada *soft contact lenses* dan berkurang secara signifikan pada *rigid gas permeable lenses*), $\beta 2$ *microglobulin*, *prolin rich protein 4* dan *lacritin*, serta peningkatan kadar protein S100A8 dalam *soft contact lenses*, *secretoglobin 1 A2*, albumin, *nerve growth factor*, dan protein yang diinduksi prolactin.^[6,16,20,35,36,37] Selain itu, telah dibuktikan tidak ada korelasi antara sitokin dan ketidaknyamanan terkait lensa kontak.^[38]

2.3.6 Biomarker Lainnya

Lacritin, faktor pertumbuhan spesifik yang saat dioleskan mendorong keluarnya air mata basal, kurang terdeteksi pada pasien dengan DED.^[39] Peningkatan level aquaporin 5 (protein integral yang terletak di kelenjar lakrimal dan epitel kornea) telah dilaporkan pada pasien dengan sindrom Sjögren DED.^[5] Ini adalah hasil pelepasan aquaporin 5 ke dalam air mata ketika sel asinar kelenjar lakrimal dirusak oleh infiltrasi limfositik. Perubahan neuromediator air mata juga telah dilaporkan dalam DED.^[29] Peningkatan kadar *nerve growth factor*, *transforming growth factor* dan *vascular endothelial growth factor*, serta penurunan kadar peptida terkait gen kalsitonin, neuropeptide Y, dan EGF, semuanya telah disarankan sebagai biomarker potensial dalam DED.^[16,29]

Sebuah studi cross-sectional yang diterbitkan pada tahun 2015 oleh Chhadva *et al.* melaporkan tingkat serotonin air mata yang tinggi pada pasien dengan gejala DED dan ADDE, dibandingkan dengan mereka yang memiliki gejala DED, tetapi produksi air mata normal dan mereka yang tidak memiliki gejala DED.^[30]

3 SIMPULAN

Pada studi ini, biomarker air mata yang penting dalam diagnosis DED telah diidentifikasi seperti biomarker akibat disfungsi kelenjar lakrimal yang ditandai dengan perubahan kadar protein (laktoferin, lisozim, dll), neuromediator (NGF, CGRP, NPY, Serotonin), dan mucin ((MUC)5AC). Sementara biomarker akibat adanya reaksi inflamasi ditandai dengan perubahan ekspresi sitokin, kemokin, MMP-9, dan albumin. Stres oksidatif ditandai dengan perubahan kadar lipid (HNE, MDA). Dan intoleransi lensa kontak ditandai dengan perubahan kadar *secretoglobin 1D1*, $\beta 2$ *microglobulin*, *lacritin*, *secretoglobin 1 A2*, albumin, LPRR4, LCN-1, dan PIP.

Beberapa biomarker tersebut dapat digunakan dalam diagnosis DED, namun tidak semua memiliki nilai *cut-off*, sensitivitas dan spesifitas. Biomarker tunggal yang memiliki semua hal tersebut adalah laktoferin, lisozim,

transferrin, LCN-1, albumin dan MMP-9. Tes MMP-9 dapat digunakan dalam diagnosis DED dengan nilai sensitivitas dan spesifitas yang paling tinggi diantara biomarker tunggal lainnya yaitu sebesar 85% dan 94% dengan nilai *cut-off* sebesar >40 ng/ml. Sementara itu, biomarker gabungan yang terdiri dari Mammaglobin B, lipophilin A, dan B2MG memiliki nilai sensitivitas dan spesifitas tertinggi yaitu mencapai hampir 100%.

Untuk diagnosis yang akurat, kadar biomarker ini perlu dipertimbangkan bersama dengan riwayat klinis dan pemeriksaan mata lainnya. Selain itu, kurangnya standarisasi, kompleksitas prosedur analitis, dan jumlah kecil air mata yang dapat dikumpulkan dapat membatasi penggunaan biomarker ini dalam praktik klinis.

4 SARAN

Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai nilai *cut-off* biomarker, standarisasi pengumpulan dan penyimpanan air mata, serta studi tentang biomarker lainnya pada lapisan air mata.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada kedua orang tua penulis dan teman-teman SCORE PEMA FK USU yang telah memberikan dukungan selama penyusunan manuskrip tinjauan pustaka ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Craig JP, Nelson JD, Azar DT, Belmonte C, Bron AJ, Chauhan SK, *et al.* "TFOS DEWS II Report Executive Summary". *Ocul Surf.* 2017;15(4):802–12.
- Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, *et al.* "TFOS DEWS II Epidemiology Report". *Ocul Surf.* 2017;15(3):334–65.
- Farrand KF, Fridman M, Stillman IÖ, Schaumberg DA. "Prevalence of Diagnosed Dry Eye Disease in the United States Among Adults Aged 18 Years and Older". *Am J Ophthalmol.* 2017;182:90–8.
- Gayton JL. "Etiology, prevalence, and treatment of dry eye disease". *Clin Ophthalmol.* 2009;3(1):405–12.
- Chiva A. "Tear Biomarkers in Dry Eye Disease". *Eur Ophthalmic Rev.* 2019;13(1):21.
- Chiva A. "Dry Eye and Clinical Disease of Tear Film – Diagnosis and Management". *Eur Ophthalmic Rev.* 2014;08(01):8.
- Bron AJ, Tomlinson A, Foulks GN, Pepose JS, Baudouin C, Geerling G, *et al.* "Rethinking dry eye disease: A perspective on clinical implications". *Ocul Surf.* 2014;12(3):231.
- Willcox MDP, Argueso P, Georgiev GA, *et al.* "TFOS DEWS II tearfilm report". *Ocul Surf.* 2017;15:366–403.
- Versura P, Campos EC. "Update on human tear proteome". *European Ophthalmic Review.* 2013;7:36–41.
- Craig JP, Nelson JD, Azar DT, *et al.* "TFOS DEWS II report executive summary". *Ocul Surf.* 2017;15:802–12.
- Nichols JJ, Wilcox MD, Bron AJ, *et al.* "The TFOS international workshop on contact lens discomfort: executive summary". *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:TFOS7–13.
- Alipour F, Khareshi S, Soleimanzadeh M, *et al.* "Contact lens-related complications: a review". *J Ophthalmic Vis Res.* 2017;12:193–204.
- Stephens DN, McNamara NA. "Altered mucin and glycoprotein expression in dry eye disease". *Ophthalmol Vis Sci.* 2015;92:931–8.
- Chiva A. "Dry eye and clinical disease of tear film, diagnosis and management". *European Ophthalmic Review.* 2014;8:8–12.
- González-Chávez SA, Arévalo-Gallegos S, Rascón-Cruz Q. "Lactoferrin: structure, function



- and applications". *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33(4):301.
16. D'Souza S, Tong L. "Practical issues concerning tear protein assays in dry eye". *Eye Vis*. 2014;1(1):1–12.
 17. Versura P, Nanni P, Bavelloni A, Blalock WL, Piazzini M, Roda A, *et al.* "Tear proteomics in evaporative dry eye disease". *Eye Vis*. 2010;24(8):1396–402.
 18. Callewaert L, Michiels CW. "Lysozymes in the animal kingdom". *J Biosci*. 2010;35(1):127–60.
 19. Sun Z, Hong J, Liu Z, Jin X, Gu C. "Coal dust contiguity-induced changes in the concentration of TNF- and NF- B p65 on the ocular surface". *Ocul Immunol Inflamm*. 2009;17(2):76–82.
 20. Hagan S, Martin E, Enríquez-de-Salamanca A. "Tear fluid biomarkers in ocular and systemic disease: Potential use for predictive, preventive and personalised medicine". *EPMA J* 2016;7(1):1–20.
 21. Aluru SV, Agarwal S, Srinivasan B, Iyer GK, Rajappa SM, Tatu U, *et al.* "Lacrimal Proline Rich 4 (LPRR4) Protein in the Tear Fluid Is a Potential Biomarker of Dry Eye Syndrome". *PLoS One*. 2012;7(12):1–9.
 22. Zhou L, Beuerman RW, Chan CM, Zhao SZ, Li XR, Yang H, Tong L, Liu S, Stern ME, Tan D. "Identification of tear fluid biomarkers in dry eye syndrome using iTRAQ quantitative proteomics". *J Proteome Res*. 2009;8:4889–905.
 23. Tong L, Zhou L, Beuerman RW, Zhao SZ, Li XR. "Association of tear proteins with Meibomian gland disease and dry eye symptoms". *Br J Ophthalmol*. 2011;95:848–52.
 24. Boehm N, Funke S, Wiegand M, Wehrwein N, Pfeiffer N, Grus FH. "Alterations in the tear proteome of dry eye patients—a matter of the clinical phenotype". *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:2385–92.
 25. Soria J, Durán JA, Etxebarria J, Merayo J, González N, Reigada R, García I, Acera A, Suárez T. "Tear proteome and protein network analyses reveal a novel pentamer panel for tear film characterization in dry eye and meibomian gland dysfunction". *J Proteomics*. 2013;78:94–112.
 26. Versura P, Bavelloni A, Grillini M, Fresina M, Campos EC. "Diagnostic performance of a tear protein panel in early dry eye". *Mol Vis*. 2013;19:1247–57.
 27. Guo Q, Huang H, Pi Y, Zhang H. "Evaluation of tear malate dehydrogenase 2 in mild dry eye disease". *Eye Sci*. 2014;29(4):204–8.
 28. Schicht M, Rausch F, Beron M, Jacobi C, Garreis F, Hartjen N, Beileke S, Kruse F, Bräuer L, Paulsen F. "Palate lung nasal clone (PLUNC), a novel protein of the tear film: three-dimensional structure, immune activation, and involvement in dry eye disease (DED)". *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56(12):7312–23.
 29. Lambiase A, Micera A, Sacchetti M, Cortes M, Mantelli F, Bonini S. "Alterations of tear neuromediators in dry eye disease". *Arch Ophthalmol*. 2011;129:981–6.
 30. Chhadva P, Lee T, Sarantopoulos CD, Hackam AS, McClellan AL, Felix ER, Levitt RC, Galor A. "Human tear serotonin levels correlate with symptoms and signs of dry eye. *Ophthalmology*". 2015;122(8):1675–80.
 31. Wei Y, Asbell PA. "The core mechanism of dry eye disease (DED) is inflammation". *Eye Contact Lens*. 2014;40:248–56.
 32. Seens S, Tong L. "Dry eye disease and oxidative stress".

- Acta Ophthalmol.* 2018;96:e412–20.
33. Choi W, Lian C, Ying L, *et al.* “Expression of lipid peroxidation markers in tear film and ocular surface of patients with non-Sjogren syndrome: potential biomarkers for dry eye disease”. *Curr Eye Res.* 2016;41:1143–9.
 34. Labbe A, Brignole-Baudouin F, Baudouin C. “Ocular surface investigation in dry eye”. *J Fr Ophthalmol.* 2007;30:76–97.
 35. Chiva A. “Electrophoresis of tear proteins as a new diagnostic tool for two high risk groups for dry eye: computer users and contact lens wearers”. *J Med Life.* 2011;4:228–33.
 36. Kramann N, Boehm N, Lorenz K, *et al.* “Effects of contact lenses on the protein composition in tear film: a ProteinChip study”. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011;249:233–43.
 37. Glasson MJ, Stapleton F, Keay L, *et al.* “Differences in clinical parameters and tear film of tolerant and intolerant contact lens wearers”. *Invest Opt Vis Sci.* 2003;44:5116–24.
 38. Wilcox MD. “Is there a role for inflammation in contact lens discomfort?”. *Eye Contact Lens.* 2017;43:5–16.
 39. Still KM, Soyars CL, Velez F, *et al.* “Development of quantitative sandwich ELISAs for lacritin and the lacritin-c splice variant in human tears”. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:4233.
 40. Massingale ML, Li X, Vallabhajosyula M, Chen D, Wei Y, Asbell PA. “Analysis of inflammatory cytokines in the tears of dry eye patients”. *Cornea.* 2009; 28(9):1023–7.
 41. Yoon KC, Park CS, You IC, Choi HJ, Lee KH, Im SK, Park HY, Pflugfelder SC. “Expression of CXCL9, -10, -11, and CXCR3 in the tear film and ocular surface of patients with dry eye syndrome”. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(2):643–50.
 42. Sambursky R, Davitt WF, Latkany R, Tauber S, Starr C, Friedberg M, *et al.* “Sensitivity and specificity of a point-of-care matrix metalloproteinase 9 immunoassay for diagnosing inflammation related to dry eye”. *Arch Ophthalmol.* 2013;131(1):24–8.

Tabel 1. Rangkuman Biomarker Cairan Air Mata dalam Diagnosis Penyakit Mata Kering

Tipe molekul	Biomarker air mata	Metode	Jumlah subjek	Nilai cut-off	Sensitivitas	Spesifitas	Sensitivitas gabungan	Spesifitas gabungan	p-value	Ref.
Protein	Lactoferrin	Electrophoresis	250	1,1 mg/ml	79,4%	78,3%	NA	NA	<0,01	[16]
		SDS-PAGE	262	1,1 mg/ml	28,6%	90,6%			<0,0001	[20]
	Lysozyme	SDS-PAGE	262	0,9 mg/ml	25,0%	96,9%	NA	NA	<0,0001	[20]
	LPRR3, LPRR4, nasopharyngeal carcinoma-associated PRP 4, α -1 antitrypsin, calgranulin A	SELDI-TOF-MS Protein chip arrays	159	NA	NA	NA	90%	90%	<0,01	[5,20]
	α -enolase, PIP, LCN-1, calgranulin B	iTRAQ, ditambah dengan 2D nano-LC-nano-ESI-MS / MS	56	1,2 (DE:C) 0,8 (DE:C), NA, NA	77%, 71,7%, NA, NA	88,5%, 87,1%, NA, NA	91%	90%	<0,01	[22,23]
	Mammaglobin B, lipophilin A, B2MG	SELDI-TOF-MS/MALDI-TOF-MS	169	NA	NA	NA	~100%	~100%	< 3.0E-05	[24]
	S100A6, annexin A1, annexin A11, CST4, PLAA	2D Gel Electrophoresis	144	NA	93,8%, 92%, 84%, 90,2%, 94,2%	84,8%, 85,6%, 61,6%, 27,2%, 88%	94,3%	97,6%	NA	[25]
	Transferrin	protein 230 kit	160	$\leq 0,3$ mg / ml	70,8%	96,7%	98%	96%	NA	[26]
	LCN-1			$\leq 1,1$ mg / ml	65,5%	94,9%				
	MMP-9	InflammaDry	206	> 40 ng/ml	85%	94%	NA	NA	< 0,001	[42]
	MDH 2	Electrophoresis	15	NA	NA	NA	NA	NA	<0.01	[27]
	PLUNC	ELISA	39	NA	NA	NA	NA	NA	<0.005	[28]
	Albumin	protein 230 kit	205	> 10% vs TP	42,5%	90,9%	NA	NA	<0.0001	[26]
neuromediator	NGF	ELISA	19	NA	NA	NA	NA	NA	0,02	[29]
	CGRP								0,001	
	NPY								0,01	
	Serotonin								0,01	
Mucins	(MUC)5AC	ELISA	28	NA	NA	NA	NA	NA	0,02	[20]
Lipid	HNE, MDA	ELISA	77	NA	NA	NA	NA	NA	<0,01	[33]

Cytokines	IL-6, IL-2, IL-5, IFN- γ , IL-5, IL-10, IL-8	Immunologica l Assay	14	NA	NA	NA	NA	NA	0.001	[40]
	IL-1 β , TNF- α , IL-4						NA	NA	0.01	[40]
Chemokines	CXCL-9, CXCL-10, CXCL-11, CXCR-3	ELISA	33	NA	NA	NA	NA	NA	0.01	[41]

Tabel 2. Potensi Biomarker pada Penyakit Mata Kering dan Kemampuannya untuk Membedakan antara Penyakit Mata Kering Sindrom Sjögren / Sindrom Non-Sjögren dan Subtipe Penyakit.

Tipe molekul	Biomarker air mata	Perubahan pada DED	perbedaan antara SS dan non SS DED	Perbedaan antara subtipe DED	Intoleransi Lensa Kontak	Ref.
Disfungsi kelenjar lakrimal						
Protein	Lactoferrin	↓	↓ pada SS-DED	↓ pada ADDE, MGD		[16, 20]
	Lysozyme	↓	↓ pada SS-DED	↓ pada ADDE		[20]
	LPRR3	↓	tidak	tidak		[5,20]
	LPRR4, lacritin	↓	↓ pada SS-DED	↓ pada ADDE, MGD	↓	
	nasopharyngeal carcinoma-associated PRP 4	↓	tidak	tidak		
	α -1 antitrypsin	↑	tidak	tidak		
	calgranulin A	↑	↑ pada SS-DED	↑ pada ADDE, MGD		
	α -enolase	↑	tidak	↑ pada ADDE, MGD		[22, 23]
	PIP	↓	↓ pada SS-DED	↓ pada ADDE	↑	
	LCN-1	↑/↓	↓ pada SS-DED	↑/↓ pada ADDE, menurun pada MGD	↑	
	calgranulin B	↑	↑ pada SS-DED	↑ pada ADDE, MGD		[24]
	Mammaglobin B, lipophilin A, B2M	↑	tidak	↑/↓ pada ADDE	↓	
	S100A6	↑	↑ pada SS-DED	↑ pada ADDE		[25]
	annexin A1	↑	↑ pada SS-DED	↑ pada ADDE		
	annexin A11	↑	↑ pada SS-DED	↑ pada ADDE		
	CST4	↓	↓ pada SS-DED	↓ pada ADDE, MGD		
	PLAA	↑	tidak	↑ pada ADDE		
	Transferrin	↓	↑ pada SS-DED	↑/↓ pada ADDE, meningkat pada MGD		[26]
	Secretoglobin family 1D member 1	↑/↓	tidak	↑/↓ pada ADDE	↓	[5,38]
	Secretoglobin family 2A member 2	↓	tidak	↓ pada ADDE	↑	
MDH 2	↑	tidak	tidak		[27]	
PLUNC	↑	tidak	tidak		[28]	
Neuromedia tor	NGF	↑	tidak	↑ pada ADDE		[29]
	CGRP	↓	↓ pada non SS-DED	↓ pada ADDE		
	NPY	↓	↓ pada SS-DED	↑ pada EDE		[30]
	Serotonin	↑	tidak	↓ pada ADDE		

Mucins	(MUC)5AC	↓	↑/↓ pada SS-DED	↓ pada ADDE		[20]
Stres oksidatif						
Lipid	HNE,MDA	↑	tidak	tidak		[33]
Inflamasi						
Cytokines		↑	IL-4, 6, 10, 17, 22, IFN- γ , TNF- α	IL-1 β , 2, 4, 5, 6, 9, 10, 12, 15, 16, 17, 22, IFN- γ , TNF- α		[40]
		↓		IL-4, 12, 17A, IFN- γ		
Chemokines		↑	CCL-3, 4, 5, 9, 10, 11	CCL-2, 3, 4, 5, 11, 15, CXCL-1, 5, 8, 11		[41]
MMP-9		↑	↑ pada SS-DED	↑ pada ADDE		[42]
Albumin		↑	tidak	↑ pada ADDE	↑	[26]

Tinjauan Pustaka

KELAINAN SISTEM LAKRIMAL PADA ANAK

Atikah Landani¹, Rani Himayani²

¹Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Departemen Ilmu Penyakit Mata, Rumah Sakit Dr. H. Abdoel Moeloek – Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

ABSTRAK

Pendahuluan: Sistem lakrimal terdiri dari berbagai kelenjar yang menghasilkan air mata dan berperan dalam sistem drainase air mata. Epifora, atau air mata berlebih, adalah masalah yang sering terjadi pada anak atau bayi.

Pembahasan: Etiologi yang paling sering dari gangguan ini adalah obstruksi duktus nasolakrimalis. Abnormalitas yang paling sering yaitu defek atau sumbatan pada sistem drainase, saluran nasolakrimal yang tersumbat. Sebagian besar bukti mendukung manajemen konservatif pada kasus ini, dilakukan tindakan lanjut untuk mereka yang gagal teratasi pada usia satu tahun. Ada beberapa kondisi lain, beberapa di antaranya bisa serius, yang dapat menyebabkan banyaknya air mata. Infeksi pada kelopak mata dan konjungtiva, benda asing yang belum ditemukan, dan glaukoma bawaan adalah beberapa kondisi yang harus disingkirkan ketika ada anak yang mengalami air mata berlebihan.

Simpulan: Diagnosis dan tatalaksana yang tepat pada kelainan sistem lakrimal pada anak akan mendapatkan prognosis yang lebih baik

Kata kunci: air mata, anak, bayi, diagnosis, lakrimal

ABSTRACT

Introductions: The lacrimal system consists of various glands in producing tears and drainage systems. Epiphora, or excessive tears, is a problem that occurs in children, baby or infants.

Discussions: The most frequent etiology of this disorder is nasolacrimal duct obstruction. The most frequent abnormalities are defects or blockages in the drainage system, blocked nasolacrimal ducts. Most of the evidence supports conservative management in this case, examinations are conducted for those who fail to resolve at the age of one year. There are several other conditions, some of which can be serious, which can cause a lot of tears. Infections of the eyelids and conjunctiva, foreign bodies that have not been found, and congenital glaucoma are some conditions that must be ruled out when there are children who experience excessive tears.

Conclusions: Proper diagnosis and management of the lacrimal system in children will get a better prognosis

Keywords: Children, diagnosis, infant, lacrimal, tears

1. PENDAHULUAN

Sangat banyak penyakit yang berhubungan pada sistem lakrimal khususnya pada anak. Kelainan ini dapat disebabkan karena, kelainan kongenital

atau yang didapat. Kelainan kongenital antara lain, alakrimal, prolapse lobus palpebral, tidak terbentuk ductus sekretori lakrimal dan lain-lain. Sedangkan kelainan yang didapat antara



lain stenosis pungtum karena infeksi atau sumbatan karena trauma. Obstruksi saluran nasolakrimal (NLDO) atau dakriostenosis merupakan gangguan yang paling sering terjadi dari sistem lakrimal.^[1] Sekitar 6% hingga 20% bayi baru lahir datang dengan beberapa gejala. Biasanya, NLDO muncul lebih sering pada minggu-minggu atau bulan-bulan pertama kehidupan dengan gejala yang dimulai ketika produksi air mata normal terjadi, menunjukkan air mata yang berlebihan. Eritema pada kulit periorbital, kelopak mata atas dan bawah dapat terjadi akibat iritasi dan gesekan yang dihasilkan oleh tetesan air mata dan keluarnya cairan karena drainase yang tidak memadai. Akibatnya, kondisi ini dapat terlihat sebagai konjungtivitis unilateral kronis. Sebagian besar kasus diselesaikan secara spontan atau dengan intervensi minimal pada tahun pertama kehidupan. Namun, kasus yang tidak terselesaikan perlu dirujuk ke dokter spesialis mata anak untuk diperiksa dan mungkin memerlukan intervensi bedah. Pada anak-anak di bawah 6 bulan, pendekatan konservatif merupakan tatalaksana utama. Memijat kantung lakrimal, tetes mata, dan antibiotik topikal sering digunakan, dan perawatan bedah dipertimbangkan untuk pasien yang gejalanya menetap setelah usia 12 bulan.^[2]

Prevalensi kondisi ini adalah sekitar 6% hingga 20% pada bayi. Tingkat tinggi resolusi spontan obstruksi saluran nasolakrimal kongenital sekitar 70% dari gejala pada usia 3 bulan, dan lebih dari 90% pulih pada usia 1 tahun. Dalam satu penelitian, 20% bayi sehat menunjukkan drainase lakrimal yang mengalami kerusakan selama tahun pertama sejak lahir. Resolusi spontan terjadi pada usia 6 bulan pada sekitar 90% bayi dengan NLDO. Dari bayi-bayi dengan gejala persisten pada usia 6 hingga 10 bulan, sekitar dua pertiganya memiliki resolusi dalam waktu 6 bulan. Kasus-kasus yang bertahan di luar usia 12 bulan cenderung membutuhkan pemeriksaan saluran lakrimal. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa, pasien dengan obstruksi nasolakrimal yang signifikan, yang berarti tidak responsif terhadap dua atau lebih prosedur

penyelidikan, dengan atau tanpa intubasi, 35% memiliki obstruksi saluran nasolakrimal, 15% memiliki agenesis pungtum, 10% memiliki fistula kongenital, dan 5% memiliki defek kraniofasial.^[2] Kondisi ini mempengaruhi pria dan wanita secara setara. Penelitian ini telah melaporkan bahwa tidak ada perbedaan dalam insiden ras kelainan sistem nasolakrimal bawaan. Masih belum banyak *literature* yang membahas tentang kelainan sistem lakrimal pada anak. Pada tinjauan artikel ini akan dijelaskan tentang embriologi, patofisiologi dan tatalaksana kelainan sistem lakrimal pada anak.

2. PEMBAHASAN

Secara embriologi, kelenjar lakrimal muncul dari ektoderm fornix konjungtiva superior dengan panjang sekitar 22 hingga 24 mm. Kondensasi mesenkim di sekitarnya mengarah pada perkembangan stroma kelenjar yang dimulai sekitar minggu kesembilan kehamilan. Jaringan mesenkim ini timbul dari sel-sel krista neural. Sistem pengumpulan lakrimal terbentuk ketika tonjolan hidung lateral dan tonjolan rahang atas menyatu pada tahap embrionik. Lalu lapisan epitel ganda terperangkap di dalam ruang. Hal ini meluas ke lateral untuk membentuk sistem kanalikuli dan inferior untuk membentuk saluran nasolakrimal. Kavitas sistem ini mulai terjadi pada sekitar bulan kehamilan ketiga dan berlanjut sampai sekitar bulan kehamilan ketujuh. Bagian terakhir dari sistem ini adalah bagian yang sangat distal di mana saluran nasolakrimal bermuara di meatus inferior di rongga hidung (katup *Hasner*). Katup *Hasner* biasanya masih tertutup saat lahir, tetapi akan terbuka secara spontan selama beberapa bulan setelah lahir pada sebagian besar kasus.^[3]

Pada anatominya, terdapat dua struktur utama penghasil air mata. Sekresi kelenjar lakrimal utama merefleksikan air mata yang berlebihan sebagai respons terhadap stimulasi sensorik perifer, retina, atau psikogenik, seperti menangis atau reaksi terhadap iritasi okular. Kelenjar aksesori *Krause* dan *Wolfring* bertanggung jawab atas

sekresi air mata basal non-reflek, yang menjaga permukaan kornea tetap basah. Air mata terdiri dari tiga lapisan: lapisan berminyak luar yang disekresikan oleh kelenjar meibom, lapisan berair (aquos) sentral yang disekresikan oleh kelenjar lakrimal, dan lapisan berlendir (musin) yang disekresikan oleh sel goblet konjungtiva. Setelah dianggap sebagai tiga lapisan yang berbeda, diyakini bahwa ada campuran ini pada air mata kita.^[3]

Kelenjar lakrimal utama terletak di orbit superotemporal dalam fossa kelenjar lacrimal. Ini dibagi menjadi lobus orbital yang lebih besar dan lobus palpebra yang lebih kecil oleh lateral aponeurosis levator. Kelenjar lakrimal aksesori *Krause* dan *Wolfring* masing-masing terletak di dekat fornix konjungtiva dan di tepi tarsal *plate*. Ada 20 hingga 40 kelenjar *Krause* di dalam fornix konjungtiva superior, dan 2 sampai 8 dalam fornix konjungtiva inferior. Ada 3 hingga 20 kelenjar *Wolfring* yang terletak di batas atas tarsal *plate* superior, dan 1 hingga 4 di batas bawah tarsal *plate* inferior. Mungkin juga ada kelenjar lakrimal aksesori di dalam *caruncle* atau *plica semilunaris* yang fungsinya untuk produksi air mata basal untuk pelumasan bola mata.^[4]

Kantung lakrimal terletak di dalam fossa lakrimal, dibentuk oleh proses tulang frontal maksila dan tulang lakrimal. Fossa dan kantung terletak di anterior septum orbital yang merupakan struktur preorbital. Karena sebagian besar kantung terletak lebih rendah daripada tendon kantung medial, kondisi yang mempengaruhi kantung lakrimal seperti, *dakriokel* atau *dacryocystitis*, biasanya ditemukan lebih rendah daripada tendon kantung medial. Setiap proses yang melibatkan daerah yang lebih tinggi dari tendon kantung medial harus dicurigai terdapat gangguan pada saluran nasolakrimal. Katup Hasner merupakan lipatan jaringan yang ada di ujung saluran. Katup ini sering tidak "terbuka" pada bayi, dan merupakan etiologi yang sering pada obstruksi saluran nasolakrimal infantil.^[3]

Sebagian besar air mata secara aktif dipompa menjauh dari mata oleh aksi otot orbicularis. Sebuah teori

Rosengren-Doane mengemukakan bahwa kontraksi orbicularis menciptakan tekanan positif pada kantung air mata, yang memaksa air mata masuk ke dalam hidung, dan ketika mata terbuka akan terjadi tekanan negatif akan mengakibatkan menarik air mata ke dalam kanaliculi kembali.^[5]

Tes yang dilakukan pada gangguan nasolakrimal antara lain,

1. Uji penghilangan zat warna (*dye disappearance test*, DDT) dapat dilakukan pada hampir semua anak di klinik. Setetes fluorescein (atau strip fluorescein basah dengan anestesi topikal) ditempatkan ke setiap fornix konjungtiva dan pasien diperiksa ulang setelah 5 menit. Pada pasien normal, harus ada minimal sisa fluorescein. Fluorescein yang masih banyak setelah 5 menit menunjukkan obstruksi. DDT adalah tes fisiologis, karena tidak melibatkan cara eksternal untuk memaksa air mata masuk ke sistem pengumpulan.^[6] Tes *Jones*, yang melibatkan memasukkan aplikator kapas-tip di bawah meatus inferior untuk mengumpulkan pewarna fluorescein, sangat sulit dilakukan bahkan pada pasien anak. Selain itu, irigasi diagnostik sistem air mata menunjukkan hasil yang resisten/ buruk pada anak-anak dan hanya dapat dilakukan pada pasien yang lebih tua dan lebih kooperatif.
2. Dakriosistografi (DCG) adalah tes radiografi untuk mengevaluasi kualitas (bukan kuantitas) dari pengeluaran air mata. Hal ini sangat berguna dalam mendeteksi fistula lakrimal, neoplasma, dan batu lakrimal. Pewarna radiopak diinjeksikan ke kanalikulus bawah dan xray serial diambil pada 15 dan 30 menit setelah injeksi. Tes ini memiliki penggunaan yang terbatas jika dilaksanakan pada anak-anak. Pertama, tes ini harus dilakukan dengan anestesi umum. Kedua, pasien terpapar sejumlah radiasi selama prosedur (diperkirakan 3.000 mrad). Terakhir, sebagian besar kondisi yang diindikasikan untuk dilakukan tes ini jarang terjadi pada anak.^[7]

3. Dakrioskintigraphi (DSG) adalah tes radiografi lain yang memberikan pandangan kualitatif aliran lakrimal. Sepuluh mikroliter yang berisi 100 mikrokuri dari *per technetate technetium-99m* dimasukkan ke masing-masing mata. Gambar kemudian diambil empat kali per menit selama 20 menit. Tes ini sering dapat dilakukan dengan keadaan pasien terjaga, dan paparan radiasi jauh lebih sedikit dibandingkan dengan DCG (sekitar 4 hingga 14 mrad). Tes ini juga dapat menyelidiki penyumbatan anatomi dari keterlambatan fungsional dengan meminta pasien melakukan berbagai manuver selama tes (seperti berkedip kuat).^[8]

2.1. Macam-Macam Kelainan Kongenital pada *Apparatus Lakrimalis*

Tidak adanya kelenjar lakrimal adalah kondisi jarang yang dapat diketahui jika pasien datang dengan iritasi kronis pada konjungtiva dan kornea akibat kekeringan. *Computed tomography* tidak menunjukkan kelenjar lacrimal yang terlihat. Alakrima juga dapat terjadi dalam kaitannya dengan kondisi anomali perkembangan lainnya, seperti *anophthalmos* atau *cryptophthalmos*, atau dapat diwarisi sebagai sifat autosom dominan atau resesif.^[9]

"Air mata buaya" atau refleksi paradox gustolacrimal, adalah keluar air mata berlebihan unilateral saat sedang mengunyah. Hal ini dapat dilihat sebagai cacat bawaan, biasanya terkait dengan sindrom *Duane* ipsilateral atau kelumpuhan rektus lateral. Kelainan ini lebih sering ditemui dengan kondisi yang didapat, setelah kelumpuhan saraf wajah, dari trauma, atau operasi.^[10]

Prolaps lobus palpebral dari kelenjar lakrimal dapat terjadi, dan lobus palpebral sering dapat diidentifikasi di bawah konjungtiva lateral fornix superior. Hal ini harus dikenali sebagai jaringan normal dan dibiarkan tidak terganggu, karena eksisi bedah akan mengubah saluran dari bagian orbital dan dapat menghasilkan mata yang kering.^[4,7]

Jaringan lakrimal yang menyimpang dapat ditemukan di tempat lain di permukaan mata, di bawah konjungtiva. Mungkin ini tampak mirip dengan dermoid. Jaringan lakrimal yang berubah-ubah tampak sebagai massa multistik yang sedikit terangkat, baik divaskularisasi, dan secara histopatologis sering digambarkan sebagai malformasi *choristomatous* yang mengandung kelenjar lakrimal, di antara elemen-elemen lainnya. Biasanya tidak ada gejala, tetapi eksisi dapat dilakukan untuk diagnosis atau kosmetik. Jaringan kelenjar lakrimal yang menyimpang juga dapat terjadi di dalam sklera atau di mata. Agenesis puntum dapat berkisar dari tertutup sederhana (sebagian) atau total. Adanya papila lakrimal akan sering menunjukkan apakah ada lubang yang sebenarnya di bawahnya. Seringkali lubang puntum dapat dibuat dengan memasukkan benda tajam melalui jaringan yang menutupi puntum. Hal ini dapat diikuti oleh dilator puntum untuk memperluas pembukaan.^[11]

Sistem kanalikuli dapat memiliki banyak anomali kongenital. Atresia kanalik dapat terjadi proksimal (berdekatan dengan puntum), midcanalicular, atau distal (berdekatan dengan atau melibatkan pembukaan ke dalam sakus lakrimal). Semakin signifikan obstruksi, semakin signifikan koreksi bedah yang harus dilakukan. Divertikulum kantung lakrimal adalah kondisi langka yang muncul sebagai massa di bawah ligamentum palpebra medial dan mungkin terinfeksi atau tidak. Ketika sistem lakrimal terkuras, massa tetap teraba atau terlihat. Tatalaksana divertikulum terdiri dari eksisi bedah, penjahitan dinding kantung lakrimal tertutup di mana divertikulum berasal. Hal ini sering dapat meniru dakriosistokel.^[12]

Fistula kantung lakrimal kongenital adalah kejadian yang langka, hanya terjadi sekitar 1 dari 2.000 kelahiran. Mereka sering tanpa gejala, dan hanya terlihat jika anak mengalami obstruksi saluran nasolakrimal bersamaan atau terjadinya infeksi. Fistula adalah koneksi yang dilapisi dengan epitel skuamosa bertingkat yang biasanya terletak inferonasal ke kantung medial, biasanya

menghubungkan kulit ke kanalikuli atau kantung lakrimal.^[13] Tampak di kulit terlihat seperti lesung, terkadang sering mengeluarkan sekret. Seringkali pasien ini akan mengalami obstruksi saluran nasolakrimal bersamaan, dan datang dengan epifora. Kadang-kadang, fistula akan berhenti sebelum ke sistem nasolakrimal, sehingga tidak ada menghasilkan air mata. Fistula dapat divisualisasikan menggunakan pewarna fluorescein seperti yang digunakan untuk mengairi dalam memeriksa patensi saluran nasolakrimal. Fluorescein akan divisualisasikan pada permukaan kulit setelah irigasi. Pengobatan untuk fistula kantung lakrimal simptomatik adalah bedah. Kauterisasi pembukaan eksternal telah dicoba pada masa lampau, tetapi tampaknya tidak berhasil bermakna hasilnya. Penutupan lengkap dan eksisi fistula diperlukan. Tabung silikon dapat ditempatkan pada saat yang sama jika terdapat sumbatan saluran nasolakrimal distal.^[7,14]

2.2. Dakriokel

Presentasi dakriokel (kadang-kadang disebut amniotokel, mukokel kantung lakrimal, atau dakriosistokel) biasanya muncul saat mendekati kelahiran. Massa kebiruan tercatat lebih rendah dari sudut kantung medial (Gambar 1).^[15] Dakriokel terbentuk ketika duktus nasolakrimalis terhambat pada ujung proksimal dan terminal, baik pada katup *Rosenmuller* (pada tingkat kanalikuli yang masuk ke kantung nasolakrimal) dan katup *Hasner* (pada tingkat nasolakrimal memasuki saluran meatus inferior di hidung). Penyumbatan saluran masuk dan saluran keluar menyebabkan penyerapan lendir yang dapat menjadi infeksi sekunder. Dalam kasus infeksi, kulit yang melapisi kantung lakrimal dapat menjadi eritematosa. Dakriosistokel juga menunjukkan



Gambar 1. Massa Kistik Berwarna Biru.^[15]

ekstensi intranasal yang menyebabkan gangguan pernapasan pada bayi baru lahir.^[16]

Diagnosis banding untuk lesi tersebut termasuk meningoensefalokel (yang biasanya secara normal terletak lebih superior dari tendon kantung medial), kista dermoid, atau hemangioma. Pencitraan biasanya tidak diperlukan. MRI dapat dilakukan untuk menilai daerah tersebut jika terdapat lesi atipikal. Presentasi atipikal termasuk peningkatan yang terjadi di atas tendon kantung medial, hipelorisme, pulsasi, dan kelainan SSP yang diketahui. Diagnosis dakriokel prenatal juga dapat ditegakkan menggunakan USG.^[16]

Pemeriksaan hidung menggunakan spekulum hidung atau endoskopi dapat dilakukan untuk mengevaluasi keberadaan mukokel intranasal. Biasanya sering akan datang dengan terjadi dakriosistitis dan/ atau selulitis. Ada perbedaan pendapat mengenai pengobatan dakriosistokel. Langkah-langkah konservatif saat ini termasuk pijat kantung lakrimal dalam upaya untuk secara hidrostatik mendekompres kantung lakrimal. Jarang sekali pada dakriokel dapat terjadi dekompresi melalui sistem kanalikular.^[1] Selain itu, dakriokel yang terinfeksi atau menjadi terinfeksi setelah ditatalaksana dengan terapi konservatif. Semua dakriokel diterapi dalam 1 minggu, oleh karena itu direkomendasikan bahwa 1 minggu terapi konservatif diindikasikan pada sebelum pemeriksaan lebih lanjut pada saluran nasolakrimal. Penelitian menunjukkan bahwa 78% dari dakriokel memerlukan intervensi bedah, sementara hanya 10 dari 46 mata (22%) dapat diterapi dengan tindakan nonsurgical konservatif. *Probing* dapat dilakukan di ruang periksa atau di ruang operasi. *Probing* harus ditunda jika terjadi dakriosistitis infeksi menular, untuk meminimalkan risiko membuat jalan yang salah. Antibiotik sistemik biasanya diberikan terlebih dahulu. Jika pemeriksaan awal gagal, ulangi

pemeriksaan dengan atau tanpa intubasi tabung silikon, dakrioplasti balon atau marsupialisasi kista intranasal.^[17]

Dalam tatalaksana kasus anak yang datang dengan air mata berlebihan, penyebab hal ini seperti penyakit kornea, glaukoma kongenital, atau infeksi harus disingkirkan. Perbedaan dapat dibuat antara keluar air mata sendiri, air mata dengan sekret, atau mengeluarkan sekret intermiten. Evaluasi meliputi pemeriksaan margin kelopak mata untuk mengetahui keberadaan dan patensi puntum, serta pemeriksaan segmen anterior untuk mencari penyebab air mata berlebihan lainnya. Inspeksi dilakukan di daerah medial kantung pada kelainan terkait, seperti ensefalokel medial, dakriokel, atau fistula. Tekanan jari pada kantung lakrimal harus dilakukan untuk mencari adanya refluks. Pengujian penghilangan zat pewarna dapat dilakukan, dan drainase atau asimetris setelah 5 menit dapat memberikan gambaran terjadi obstruksi parsial. Tes pewarna *Jones* sulit dilakukan secara akurat pada pasien anak, karena penyisipan aplikator kapas ke dalam hidung akan sulit, dan irigasi kantung lakrimal umumnya tidak dapat dilakukan dengan aman pada pasien muda.^[18]

2.3. Obstruksi Duktus Lakrimal Kongenital

Sekitar 6% dari semua bayi lahir memiliki obstruksi duktus nasolakrimalis. Jumlahnya setinggi 75% ketika otopsi janin dilakukan. Sebagian besar bayi mengalami sering keluar air mata dan/atau masalah mata lain. Tergantung pada tingkat obstruksi, ssejalanya mungkin lebih parah pada yang mengalami luka daripada yang tidak. Keluarnya sekret mukopurulen kadang sering terjadi dari kantung lakrimal melalui puntum dengan pijatan jari. Gejalanya seringkali lebih buruk pada cuaca dingin, berangin, atau ketika anak mengalami infeksi saluran pernapasan atas. Manifestasi dapat bersifat unilateral atau bilateral. Biasanya tidak ada injeksi konjungtiva yang bersamaan, dalam membedakannya dari konjungtivitis. Etiologi yang paling umum adalah kegagalan katup *Hasner* untuk

membuka.^[2,19] Bayi prematur memiliki tingkat obstruksi saluran nasolakrimal yang jauh lebih tinggi. Namun, karena produksi air mata tidak terjadi dalam waktu dekat, bayi ini tidak menunjukkan gejala epifora. Diagnosis obstruksi saluran nasolakrimal adalah diagnosis klinis.^[7,20] Diagnosis banding paling penting adalah glaukoma infantil. Peningkatan tekanan intraokular dapat menyebabkan edema epitel kornea dan kerusakan kornea, yang mengakibatkan air mata berlebihan. Tanda dan gejala lain yang konsisten dengan glaukoma infantil meliputi peningkatan diameter kornea, *cupping optic nerve*, fotofobia, dan peningkatan panjang aksial yang mengakibatkan miopia. Kombinasi epifora dengan salah satu dari tanda-tanda atau gejala-gejala lain membuat dokter mempertimbangkan diagnosis glaukoma infantil. Penyebab lain dari epifora infantil termasuk keratitis, benda asing, atau agenesis puntum lakrimal.^[19] Tatalaksana obstruksi saluran nasolakrimal, pada awalnya, konservatif dan akan terjadi perbaikan spontan. Intervensi bedah terdiri dari penggunaan probe logam fleksibel ke saluran nasolakrimal untuk membukanya. Secara etiologi kebanyakan obstruksi terletak di katup *Hasner*, lokasi obstruksi mungkin di mana saja di sepanjang rute. *Probe* ditempatkan ke dalam saluran nasolakrimal untuk meningkatkan pembukaan untuk meminimalkan kegagalan. Sistem nasolakrimal juga dapat diirigasi untuk menilai patensi setelah diletakkan *probe*.^[21] Hal ini dapat dilakukan dengan menggunakan larutan garam seimbang berfluoresensi untuk mengairi dengan hisapan hidung untuk melihat ada cairan masuk atau tidak. Kita harus ingat, bagaimanapun, bahwa tes ini tidak meniru drainase air mata secara fisiologis, dan bahwa sistem akan tetap terbuka untuk irigasi mungkin tidak paten.

Jika tatalaksana diatas gagal, harus memutuskan apakah akan melakukan prosedur tambahan. Dua prosedur utama termasuk balon dakrioplasti dan intubasi tabung silikon. Balon dakrioplasti melibatkan penyisipan kateter balon pada kawat pemandu yang

fleksibel ke dalam saluran nasolakrimal dan inflasi kateter. Tingkat keberhasilan untuk dakrioplasti balon sebagai prosedur utama telah dikutip setinggi 94%, namun biaya tambahan untuk prosedur ini cukup tinggi. Intubasi silikon pada saluran nasolakrimal dapat digunakan sebagai prosedur sekunder atau primer.^[22] Tabung silikon bisa *bicanalicular* atau *monocanalicular*. Kerugian dari sistem ini termasuk kemungkinan air mata yang berlebihan akibat selang yang ketat dan cedera pada mukosa hidung saat mengeluarkan tabung dari meatus inferior.^[20]

Ada juga penyakit system nasolakrimal yang didapat. Sistem nasolakrimal sering dibagi menjadi sistem atas (terdiri dari sistem punctum dan kanalikuli) dan sistem yang lebih rendah (saluran nasolakrimal). Pada pediatrik, kondisi yang didapat dari sistem nasolakrimal atas jauh lebih jarang daripada kelainan bawaan. Namun, kelainan yang didapat dapat terjadi. Paling umum, stenosis punctum dapat terjadi akibat infeksi seperti *Herpes simplex* dan *Varicella zoster*.^[23] Rinitis alergi dapat menyebabkan obstruksi intermiten dari sistem nasolakrimal melalui edema lokal dan inflamasi selama episode akut. Keganasan dari kantung nasolakrimal sangat jarang pada populasi anak, tetapi dapat dengan obstruksi fungsional bersama dengan air mata yang disertai darah. Penyebab paling umum dari obstruksi sistem bagian bawah yang didapat adalah trauma, kemungkinan melibatkan fraktur *LeFort*.^[7]

Meskipun hampir jarang terjadi seperti epifora, beberapa anak mengalami kekurangan air mata. Sekresi air mata basal hampir selalu ada sejak lahir, sedangkan sekresi air mata refleks ada sejak lahir hingga usia beberapa bulan. Seringkali, orang tua hanya melihat kurangnya air mata saat menangis dan curiga ada masalah. Anak-anak dapat mengalami iritasi, sensasi benda asing, injeksi konjungtiva, fotofobia, atau jaringan parut kornea.^[18]

Tidak adanya keluar air mata refleks dapat dilaporkan oleh orang tua karena tidak ada air mata di satu mata atau kedua mata saat bayi menangis.

Biasanya anak-anak tersebut menunjukkan air mata basal normal, tetapi harus dilakukan pemeriksaan permukaan okular untuk memastikan bahwa ada pelumasan pada bola mata. Seharusnya tidak ada tanda-tanda iritasi mata dengan tidak adanya air mata refleks karena sekresi basal dari kelenjar lakrimal aksesori memberikan lapisan air mata yang cukup, tidak diperlukan tatalaksana.^[18]

Kurangnya produksi air mata kongenital dapat menjadi hasil dari kondisi sistemik seperti sindrom *Riley-Day (familial dysautonomia)* dan sindrom *Allgrove* (trias yang terdiri dari alakrima, akalasia, dan insufisiensi adrenokortikoid).^[24] Obat-obatan dapat menyebabkan penurunan produksi air mata. Antihistamin, berguna dalam pengobatan rinitis alergi, dan menjadi penyebab umum pada populasi anak akibat efek samping antikolinergik yang mengurangi produksi air mata. Isotretinoin adalah penyebab pada populasi remaja. Pemeriksaan permukaan kornea sangat penting ketika terdapat anak dengan keluhan tidak adanya air mata. Pewarnaan fluorescein dapat membantu menilai status kornea. Erosi epitel belang-belang, defek epitel, atau jaringan parut kornea semuanya bisa ada. Kantung air mata berkurang. Margin kelopak mata mungkin terjadi blepharitis, dengan erythema margin kelopak mata, atau telangiectasia. Sindrom *Sjogren*, baik primer atau sekunder dari kondisi reumatologis lainnya seperti *systemic lupus erythematosus* (SLE) jarang terjadi. Tidak adanya kelenjar lakrimal utama sangat jarang terjadi.^[7,25]

Pengobatan ditujukan untuk menjaga integritas epitel kornea. Penggunaan pengganti air mata dalam jumlah besar, dalam bentuk cair, gel, atau salep, berfungsi untuk perlindungan mata. Jika penggunaan air mata buatan gagal, oklusi sementara atau permanen mungkin diperlukan. Obat imunomodulator, seperti siklosporin 0,05%, mungkin bermanfaat dalam kasus-kasus yang berat. Blepharitis, jika ada, harus diobati dengan kompres hangat, scrub kelopak mata, dan antibiotik. Antibiotik oral seperti

eritromisin atau tetrasiklin bermanfaat dalam pengobatan blepharitis kronis. Tetrasiklin dan turunannya harus dihindari pada anak di bawah usia 8 tahun untuk menghilangkan risiko perubahan warna gigi. Pasien dengan sindrom *Riley-Day* juga akan mengalami penurunan sensasi kornea, yang dapat menyebabkan komplikasi okular. *Tarsorrhaphy* dapat digunakan dalam kasus penurunan produksi air mata yang berhubungan dengan sensasi kornea yang buruk.^[26,27]

3. SIMPULAN

Penyakit sistem lakrimal khususnya pada anak memiliki etiologi kelainan kongenital ataupun yang didapat. Kelainan kongenital antara lain, alakrimal, prolaps lobus palpebral, tidak terbentuk ductus sekretori lakrimal dan lain-lain. Sedangkan kelainan yang didapat antara lain stenosis pungtum karena infeksi atau sumbatan karena trauma. Obstruksi saluran Nasolacrimal (NLDO) adalah salah satu kelainan paling umum dalam oftalmologi pediatrik. NLDO sering dapat hilang secara spontan. Gejala yang paling berguna dalam membedakan NLDO dari penyebab epifora lainnya adalah fotofobia. Pemeriksaan di tempat kerja untuk pasien anak dengan NLDO. Kebanyakan NLDO disebabkan oleh obstruksi membran pada NLD distal dan berkurang dengan pemeriksaan NLD sederhana. Beberapa anak-anak dengan NLDO memiliki stenosis difus distal, yang mungkin memerlukan lebih dari pemeriksaan sederhana untuk mengobati secara efektif (baik pelebaran balon kateter atau stent). Pengobatan pada pasien dengan air mata berlebih dan mata kering pada anak berbeda tatalaksana sesuai etiologi apa yang menyebabkan hal tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

- Perez Y, Patel BC, Mendez MD. *Nasolacrimal Duct Obstruction*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. 1 p.
- Vagge A, Desideri LF, Nucci P, Serafino M, Giannaccare G, Lembo A, et al. *Congenital Nasolacrimal Duct Obstruction (CNLDO): A Review*. *Disease*. 2018;6(96):1–11.
- Cochran ML, Czyz CN. *Anatomy, Head and Neck, Eye Nasolacrimal*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. 1 p.
- Conrady CD, Joos ZP, Patel BCK. *Review: The Lacrimal Gland and Its Role in Dry Eye*. *J Ophthalmol*. 2016;2016:1–11.
- Tong J, Patel BC. *Anatomy, Head and Neck, Eye Orbicularis Oculi Muscle*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. 1 p.
- Okumuş S, Öner V, Durucu, Coşkun E. *Nasolacrimal duct intubation in the treatment of congenital nasolacrimal duct obstruction in older children*. *Eye*. 2016;30(Aug):85–8.
- Soebagio HD. *Penyakit Sistem Lakrimal*. Surabaya: Airlangga University Press; 2019. 1–112 p.
- Shimazaki J. *Definition and Diagnostic Criteria of Dry Eye Disease: Historical Overview and Future Directions*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(Des):7–12.
- Alwohaib M, Artioli S, Elkhamary SM, Al O. *Isolated bilateral congenital lacrimal gland agenesis – Report of two cases*. *Saudi J Ophthalmol*. 2017;31(4):257–9.
- Adamec I, Habek M. *Crocodile tears syndrome*. *Clin Auton Res*. 2016 Apr;26(2):167.
- Ali MJ. *Punctal Agenesis*. In: *Atlas of Lacrimal Drainage Disorders*. Singapore: Springer Singapore; 2018. p. 197–200.
- Ali MJ. *Lacrimal Sac Diverticulum*. In: *Atlas of Lacrimal Drainage Disorders*. Singapore: Springer Singapore; 2018. p. 341–6.
- Al-Salem K, Gibson A, Dolman PJ. *Management of congenital lacrimal (anlage) fistula*. *Br J Ophthalmol*. 2014 Oct;98(10):1435–6.
- Morandi F, Valerio E, Cutrone M. *Congenital lacrimal fistula*. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2016 Jan 1;101(1):66 LP.
- Yazicioglu T, Kutluturk I. *Blue-Colored Cystic Mass in Newborn Babies*. *Ophthalmol Clin Res*. 2016;3(2):1–4.



16. Bhushan G, Raina UK, Apurva MG, Neha R. *A rare case of bilateral congenital dacryoceles*. Oman J Ophthalmol. 2017;10(2):124–6.
17. Valcheva KP, Murgova S V, Krivoshiiska EK. *Success Rate of Probing for Congenital Nasolacrimal Duct Obstruction in Children*. Folia Med. 2019;61(1):97–103.
18. Sauberan DP. *Disorders of the Lacrimal Apparatus in Infancy and Childhood*. In: Harley's Pediatric Ophthalmology. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2015. p. 331–7.
19. Bothra N, Vasanthapuram VH, Ali MJ. *Infantile Endoscopic Dacryocystorhinostomy: Indications, Anatomical considerations, and Outcomes*. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2020 Feb;1:1.
20. Nakayama T, Watanabe A, Rajak S, Yamanaka Y, Sotozono C. *Congenital nasolacrimal duct obstruction continues trend for spontaneous resolution beyond first year of life*. Br J Ophthalmol. 2019 Nov;1:1.
21. Reynolds M, Lueder G. *Outcome of Primary Probing for Simple Membraneous Congenital Nasolacrimal Duct Obstruction in Children Older Than 4 Years*. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2020 Jan;57(1):44–7.
22. Gazit I, Pras E, Or L, Hartstein ME. *Balloon catheter dilation as the primary treatment of congenital nasolacrimal duct obstruction*. Eur J Ophthalmol. 2019 Dec;1:11.
23. Yulish M, Pikkell J. *Presumed Virus-Induced Punctal Occlusion*. Adv Med. 2014;2014:1–5.
24. Dietrich P, Dragatsis I. *Familial Dysautonomia: Mechanisms and Models*. Genet Mol Biol. 2016;39(4):497–514.
25. Kumar KJ, Kudakesseril AS, Sheeladevi CS, Sowmya H V. *Primary Sjogrens Syndrome in a Child*. Iran J Pediatr. 2015;25(2):2–4.
26. Rajak S. *Performing a tarsorrhaphy*. Community Eye Heal J. 2015;28(89):10–1.
27. Zhang X, Jeyalatha V, Qu Y, He X, Ou S, Bu J, et al. *Dry Eye Management: Targeting the Ocular Surface Microenvironment*. Int J Mol Sci. 2017;18(1398):1–28.



PENGGUNAAN MASKER KAIN DALAM PENCEGAHAN PENULARAN COVID-19 DI MASYARAKAT

Rudi Saputra¹

¹Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas
Kedokteran, Universitas Mulawarman,
Samarinda

ABSTRAK

Pendahuluan: COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*) merupakan penyakit baru akibat SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2*) yang dapat ditularkan melalui droplet. Salah satu upaya pencegahan penularan COVID-19 adalah dengan menggunakan masker. Masker medis efektif dalam mencegah penularan COVID-19, namun jumlahnya sangat terbatas dan sangat diperlukan oleh petugas medis saat merawat pasien COVID-19. Oleh karena itu, untuk mencegah penularan COVID-19 yang lebih luas, perlu alternatif lain selain masker medis, yaitu dengan menggunakan masker kain yang belum banyak dibahas tujuan dari penggunaannya kepada masyarakat. **Pembahasan:** SARS-CoV-2 merupakan penyebab dari COVID-19 dan menginfeksi pada saluran pernapasan, terutama pada paru (*pulmo*) melalui reseptor ACE2 (*Angiotensin-Converting Enzyme 2*). SARS-CoV-2 memiliki diameter sekitar 120 nm. Masker kain sebagai alternatif dari kelangkaan masker medis direkomendasikan untuk digunakan masyarakat. Masker kain yang direkomendasikan adalah terbuat dari bahan katun atau kain handuk. Masker kain mampu menahan droplet yang berukuran besar ($>5 \mu\text{m}$), namun tidak untuk droplet kecil. **Simpulan:** Masker kain dapat digunakan masyarakat dalam upaya meminimalisir penularan COVID-19 dengan menahan droplet besar, tetapi tidak efektif untuk mencegah penularan COVID-19 karena masih bisa dilewati SARS-CoV-2. **Saran:** Masker kain bisa dioptimalkan menggunakan nanopartikel agar dapat menahan SARS-CoV-2. **Kata Kunci:** COVID-19, droplet, masker kain

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*) is a new disease due to SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2*) which can be transmitted through droplets. One effort to prevent transmission of COVID-19 is to use a mask. Medical masks are effective in preventing transmission of COVID-19, but their numbers are very limited and are very much needed by medical personnel when treating COVID-19 patients. Therefore, to prevent the spread of COVID-19 more broadly, alternative medical masks are needed, namely by using cloth masks which have not been discussed much about the purpose of their use to the public. **Discussion:** SARS-CoV-2 is a cause of COVID-19 and infects the respiratory tract, especially in the lungs (*pulmo*) through the ACE2 receptor (*Angiotensin-Converting Enzyme 2*). SARS-CoV-2 has a diameter of around 120 nm. Cloth masks as an alternative to the scarcity of medical masks are recommended for public use. The recommended cloth masks are made of cotton or a cloth towel. A cloth mask is able to hold large droplets ($> 5 \mu\text{m}$), but not small droplets. **Conclusion:** Cloth masks can be used by the community in an effort to minimize transmission of COVID-19 by holding large droplets, but it is not effective in preventing transmission of COVID-19 because it can still be passed by SARS-CoV-2. **Suggestion:** Cloth masks can be optimized using nanoparticles to resist SARS-CoV-2. **Keywords:** cloth masks, COVID-19, droplets

1. PENDAHULUAN

Pada tahun 2020, dunia digemparkan oleh pandemi salah satu jenis penyakit akibat virus baru, yaitu *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19). COVID-19 merupakan penyakit jenis baru yang belum pernah diidentifikasi sebelumnya pada manusia dan bersifat virus penyakit ini zoonosis (ditularkan lewat hewan dan manusia). COVID-19 merupakan penyakit yang menyerang sistem pernapasan, terutama paru (*pulmo*).^[1,2,3]

Kasus COVID-19 pertama kali ditemukan di Wuhan, Cina. Pada 31 Desember 2019, *WHO China Country Office* melaporkan kasus *pneumonia* yang belum diketahui etiologinya dan pada 7 Januari 2020 virus penyebab penyakit ini diidentifikasi sebagai virus jenis baru dan nama penyakitnya disebut *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19). Tanggal 30 Januari 2020, WHO menetapkan COVID-19 sebagai Kedaruratan Kesehatan Masyarakat Yang Meresahkan Dunia/*Public Health Emergency of International Concern* (KKMMD/PHEIC). Di Indonesia, COVID-19 baru dilaporkan pada 2 Maret 2020, terdapat 2 kasus pada mulanya dan terus meningkat terhitung pada 31 Maret 2020 terdapat 1.528 kasus positif COVID-19. Tentunya hal ini menjadi kekhawatiran bagi masyarakat Indonesia.^[1,7]

COVID-19 hanya dapat ditularkan (ditransmisikan) melalui kontak langsung, baik melalui droplet pernapasan, seperti air liur maupun cairan mukus hidung orang terinfeksi (umumnya batuk dan bersin) maupun melalui sentuhan langsung terhadap permukaan benda-benda yang terkontaminasi. Penelitian terbaru mengungkapkan bahwa COVID-19 juga dapat menginfeksi melalui udara. Virus ini dapat memasuki tubuh manusia melalui mata, mulut, dan hidung, sehingga sangat dihimbau untuk mencuci tangan menggunakan sabun dan air mengalir atau jika terpaksa menggunakan *hand sanitizer* agar ketika menyentuh area wajah tidak terinfeksi oleh COVID-19.^[1,3,4,5,6,8,28]

Salah satu cara untuk mencegah atau meminimalisir infeksi COVID-19 adalah dengan menggunakan masker. Saat ini masker banyak digunakan, baik oleh tim medis yang bertugas maupun

masyarakat umum sehingga membuat kelangkaan masker medis. Oleh karena itu, WHO membuat himbauan agar masker medis hanya digunakan oleh orang yang sakit atau orang yang sehat dan akan bertemu dengan orang terduga positif COVID-19. Di Indonesia, terjadi juga kelangkaan masker, hal ini membuat harga masker melambung tinggi.^[9,10,11,12,13] Oleh karena itu, alternatif dalam menangani kelangkaan masker medis ini adalah dengan menggantinya dengan masker nonmedis (masker kain) yang belum banyak diketahui tujuan penggunaannya oleh masyarakat.

2. PEMBAHASAN

2.1 COVID-19

2.1.1 *Coronavirus* (CoVs)

Coronavirus adalah virus berbentuk bulat dengan diameter sekitar 100-120 nm yang dapat menyebabkan penyakit mulai dari gejala ringan sampai berat. Kata "*Corona*" berasal dari bahasa Latin yang artinya *crown* atau mahkota yang mengarah pada struktur protein yang melapisi permukaan virus, disebut dengan Protein S (*Spike Protein*) yang berfungsi untuk proses infeksi virus pada sel melalui mediasi ikatan reseptor membran dan fusi membran.^[1,2,14,15,16]

Coronavirus termasuk dalam ordo *Nidovirales*, famili *Coronaviridae*, dan subfamili *Orthocoronavirinae*, serta diklasifikasikan ke dalam empat genera *coronavirus*, yaitu *Alphacoronavirus* (alphaCoV), *Betacoronavirus* (betaCoV), *Deltacoronavirus* (deltaCoV), dan *Gammacoronavirus* (gammaCoV). Karakterisasi genomik menunjukkan bahwa mungkin kelelawar dan tikus sumber dari alphaCoV dan betaCoV. Sedangkan, kelompok burung-burungan merupakan sumber dari deltaCoV dan gammaCoV.^[14,15,16]

Coronavirus merupakan sekelompok virus yang sangat beragam, dengan untaian tunggal RNA positif dan memiliki selubung (terdapat protein S di permukaan selubung). RNA sebagai genom virus dengan panjang genom sekitar 30 kb dan memiliki struktur 5'-*cap* dan ekor 3'-*poly-A*. *Coronavirus* memiliki kisaran inang yang luas, seperti: manusia, burung (termasuk ayam), kelelawar, kucing, unta, kelinci, anjing, tikus, dan hewan ternak. Infeksi



Coronavirus dapat menimbulkan gejala yang berbeda pada spesies berbeda mulai dari gejala asimtomatik hingga gejala simptomatik pada sistem pernapasan, sistem pencernaan, dan sistem reproduksi dan dapat menyebabkan penyakit pada sistem pernapasan, enterik, hati (hepar), dan sistem persarafan.^[14,15,16]

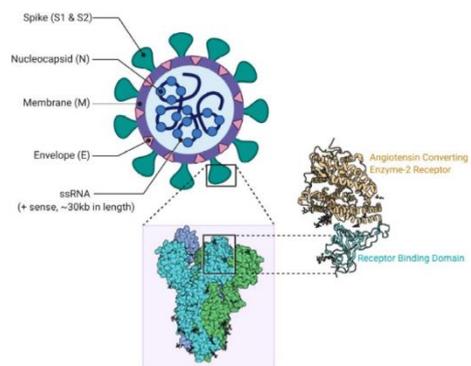
2.1.2 SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2)

SARS-CoV-2 adalah salah satu jenis dari *Coronavirus* yang memiliki selubung dan untai tunggal RNA positif. Virus ini mirip dengan jenis virus yang pernah menjadi epidemi pada tahun 2003, yaitu SARS-CoV-1 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-1*). SARS-CoV-1 memiliki angka kematian yang jauh lebih banyak dibandingkan SARS-CoV-2 (SARS-CoV-1 sebesar 9,6%; SARS-CoV-2 kurang dari 5%), walaupun SARS-CoV-2 memiliki kemampuan menyebar lebih cepat dan luas dibandingkan SARS-CoV. SARS-CoV-2 memiliki diameter sekitar 120 nm dan lebih besar dibandingkan dengan SARS-CoV-1 (diameter 100 nm).^[1,2,14,15,16,17,30,31]

SARS-CoV-2 (lihat **Gambar 1.**) memiliki struktur yang hampir mirip dengan SARS-CoV-1 (lihat **Gambar 2.**). Kedua virus ini memiliki selubung (*Envelope*) dengan Protein S (*Spike Protein*) di permukaannya. SARS-CoV-1 juga memiliki untai tunggal RNA positif. Bagian-bagian dari SARS-CoV-1 dari dalam ke luar, yaitu RNA, protein nukleokapsid, protein pembungkus (*Envelope protein*), membran glikoprotein dan protein S.^[14,15,16,19]

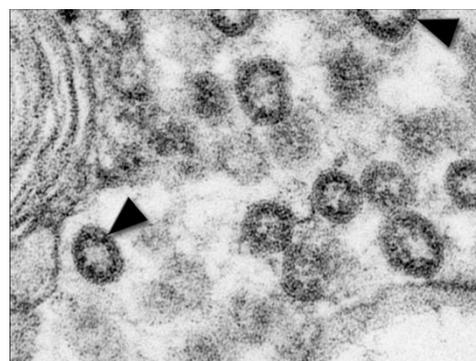


1.A. Mikrograf elektron transmisi dari SARS-CoV-2^[18]

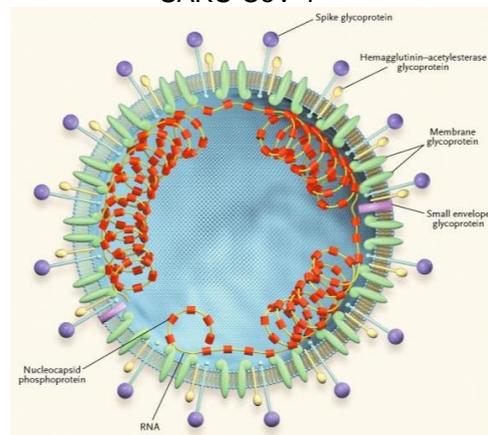


1.B. Struktur dari SARS-CoV-2^[16]

Gambar 1. SARS-CoV-2



2.A. Mikrograf elektron transmisi dari SARS-CoV-1^[19]

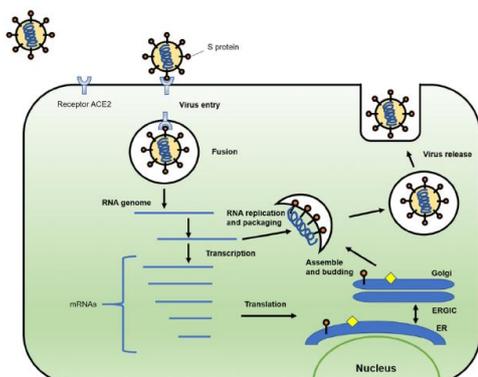


2.B. Struktur dari SARS-CoV-1^[20]

Gambar 2. SARS-CoV-1

Secara fungsional, protein S terbagi menjadi 2 domain, yaitu S1 domain dan S2 domain. S1 domain berfungsi dalam pengikatan reseptor (*receptor binding*), sedangkan S2 domain berfungsi dalam fusi membran sel. Baik SARS-CoV-1 maupun SARS-CoV-2, keduanya sama-sama menggunakan ACE2 (*Angiotensin-Converting Enzyme 2*) sebagai reseptor pengikat Protein S

dan selanjutnya melakukan fusi membran sel (lihat **Gambar 3.**).[14,15,16]



Gambar 3. Skema siklus hidup SARS-CoV-2^[15]

Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) merupakan aminopeptidase yang berhubungan dengan membran. ACE2 dapat ditemukan pada endotel pembuluh darah, jaringan ginjal, sistem kardiovaskular, dan epitel dari usus halus, serta di testis. Selain itu, ACE2 juga terdapat disepanjang saluran napas dan terdapat di parenkim paru (*pulmo*). Hal ini menyebabkan SARS-CoV-2 yang masuk melalui saluran napas dapat bergerak hingga ke paru dan menginfeksi paru menyebabkan COVID-19, karena terdapat reseptor ACE2 pada paru.^[15,20,21,22]

2.1.3 Gejala dan Pencegahan COVID-19

COVID-19 adalah penyakit pernapasan yang dapat menyerang orang yang berbeda dengan cara yang berbeda. Risiko penyakit parah dan kematian dari COVID-19 paling tinggi terdapat pada orang dengan usia di atas 60 tahun dan pada orang yang mempunyai masalah medis. Orang yang paling berisiko terinfeksi COVID-19 adalah orang yang melakukan kontak erat dengan pasien COVID-19. Sebagian besar orang dapat sembuh dari penyakit ini tanpa perawatan khusus.^[1,3]

Pada sebagian besar orang, COVID-19 dapat menyebabkan penyakit pernapasan ringan hingga sedang. Tanda dan gejala umum dari penyakit ini antara lain gejala gangguan pernapasan akut, seperti: demam, batuk kering, dan sesak napas. Selain itu, gejala umum lainnya yang dapat terjadi, seperti:

kelelahan, sakit dan nyeri, dan sakit tenggorokan. Pada sedikit orang terjadi juga diare, mual, atau pilek. Pada kasus yang berat, COVID-19 dapat menyebabkan *pneumonia*, sindrom pernapasan akut, gagal ginjal, dan bahkan kematian. Masa inkubasi dari COVID-19 rata-rata adalah 5-6 hari dan paling lama 14 hari.^[1,3,4,5,17]

COVID-19 dapat ditularkan melalui tetesan kecil saat batuk atau bersin (*droplet*) dari satu orang ke orang lain dengan tidak sengaja terkena *droplet* tersebut di area wajah. *Droplet* juga dapat jatuh ke benda sekitar, lalu bila dipegang oleh orang lain dan kemudian orang tersebut menyentuh daerah mulut, hidung, dan mata, maka orang tersebut juga dapat terinfeksi COVID-19. Bahkan, COVID-19 dapat menular melalui udara, air mata, dan muntah, sehingga diperlukan suatu penghalang untuk mulut, hidung, dan mata agar *droplet*, muntah (*fomites*) dan air mata tidak menyebar.^[1,3,4,17,28,29]

Menurut WHO, terdapat beberapa cara dalam pencegahan penularan COVID-19, yakni:^[3,6,9,11]

1. Mencuci tangan secara teratur menggunakan sabun dan air mengalir atau menggunakan antiseptik berbasis alkohol.
2. Menjaga jarak minimal 6 *feet* dengan orang sekitar agar dapat menghindar bila ada orang lain yang batuk atau bersin.
4. Menghindari menyentuh area wajah, terutama mulut, hidung, dan mata (*segitiga wajah*).
5. Menutup mulut dan hidung ketika batuk atau bersin.
6. Menetap di rumah bila kondisi sedang tidak sehat.
7. Menghindari merokok atau aktivitas lain yang dapat melemahkan paru.
8. Menerapkan "*physical distancing*" dengan menghindari perjalanan yang tidak perlu dan menjauh dari keramaian orang.
9. Menggunakan masker dalam situasi dan kondisi tertentu (saat merawat pasien COVID-19, bila mengalami batuk atau bersin dan lain sejenisnya).

Selain itu, menurut Kementerian Kesehatan RI (Kemenkes RI), beberapa cara yang dapat dilakukan dalam

pengecahan penularan COVID-19, seperti:^[1,17]

1. Menjaga kesehatan dan kebugaran agar stamina tubuh tetap prima dan sistem imunitas/kekebalan tubuh meningkat.
2. Mencuci tangan dengan benar secara teratur menggunakan air dan sabun atau *hand-rub* berbasis alkohol.
3. Menutup hidung dan mulut ketika batuk atau bersin dengan tisu atau lengan atas bagian dalam (bukan dengan telapak tangan).
4. Menghindari kontak dengan orang lain atau bepergian ke tempat umum.
5. Menghindari menyentuh mata, hidung, dan mulut (segitiga wajah).
6. Menggunakan masker dengan benar hingga menutupi mulut dan hidung ketika sakit atau saat berada di tempat umum.
7. Membuang tisu dan masker yang sudah digunakan ke tempat sampah dengan benar.
8. Menunda perjalanan ke daerah/negara di mana virus ini ditemukan.
9. Menghindari bepergian ke luar rumah saat merasa kurang sehat, terutama jika merasa demam, batuk, dan sulit bernapas.
10. Memantau perkembangan penyakit COVID-19 dari sumber resmi dan akurat.

Dari lembaga resmi di atas (WHO dan Kemenkes RI), menyarankan agar semua orang menggunakan masker dalam upaya pencegahan penularan COVID-19.

2.2 Masker Kain

Penggunaan masker medis bagi masyarakat umum dalam pencegahan penularan COVID-19 tidak disarankan oleh WHO (*World Health Organization*). Selain karena keterbatasan jumlah masker medis, tetapi juga karena memang cara terbaik untuk mencegah penularan COVID-19 adalah dengan mencuci tangan secara teratur menggunakan sabun dan air mengalir, dan tidak menyentuh area wajah. Masker medis digunakan hanya oleh orang-orang yang memerlukan, seperti: orang yang mengalami gejala infeksi pernapasan (batuk dan/atau bersin),

orang yang dicurigai terinfeksi COVID-19 dengan gejala ringan, mereka yang merawat orang dengan gejala COVID-19, mereka yang akan bertemu dengan orang terduga COVID-19, dan para petugas medis sebagai prioritas utama.^[3,4,11,13,17,26]

Terdapat dua jenis masker medis yang dianjurkan dalam pencegahan penularan COVID-19, yaitu *surgical masks (face masks)* dan *N95 respirators*. Namun, menurut *World Health Organization (WHO)* dan *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, tidak disarankan menggunakan *surgical masks (face masks)* dan *N95 respirators*, karena kedua jenis masker tersebut jumlahnya terbatas dan sangat diperlukan oleh para tim medis saat merawat pasien COVID-19. Sebagai alternatif, CDC merekomendasikan penggunaan masker nonmedis, yaitu masker kain.^[3,10,12,13,23,24,25,26]

Seperti yang diketahui, COVID-19 sebagian besar menular melalui droplet (tetesan kecil bersin atau batuk), maka *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* merekomendasikan penggunaan masker kain/*cloth mask (cloth face)*. Masker kain dinilai mampu menahan droplet, sehingga dapat meminimalisir penularan COVID-19. Selain itu, masker kain juga dapat digunakan berulang-ulang, sehingga dapat mencadangkan masker medis bagi tim medis. ^[1,3,4,5,6,8,9,10,11,12,13,17,23,24,25,26,27]

Sependapat dengan *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, menurut Ana Rule dan Kirsten Koehler dari *Department of Environmental Health and Engineering, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health*, menyatakan, "*Homemade cloth masks may remove some large droplets but will not remove small ones. They cannot provide a seal around the nose and mouth, and their effectiveness is unlikely to be improved by face shields. If surgical masks are not available, cloth masks worn by infected people may reduce the spread of large droplets.*" Masker kain hanya bisa digunakan untuk menahan droplet yang besar (>5 µm), termasuk ingus, dahak, dan air liur (droplet), namun tidak untuk droplet kecil.^[27]

Masker kain yang saat ini direkomendasikan adalah terbuat dari bahan katun atau kain handuk. Kedua

bahan ini mampu menahan droplet saat batuk atau bersin, sehingga dianggap dapat mencegah penularan COVID-19 kepada orang lain. Masker kain dapat dibuat sendiri di rumah dan dapat digunakan berulang-ulang dengan cara mencuci masker tersebut setelah satu kali pemakaian.^[24,26,27]

3. SIMPULAN

COVID-19 merupakan penyakit yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 dan dapat menginfeksi melalui mulut, hidung, dan mata (segitiga wajah). Penularan COVID-19 adalah melalui droplet (tetesan kecil batuk atau bersin), baik yang secara langsung mengenai orang lain atau mengenai benda-benda sekitar yang kemudian disentuh oleh orang lain dan orang tersebut menyentuh area segitiga wajah, dan melalui udara.

Masker kain mampu menahan droplet besar, tetapi tidak untuk droplet kecil. Masker kain juga tidak mampu menahan SARS-CoV-2 yang menginfeksi melalui udara. Jadi, masker kain tidak efektif untuk mencegah penularan COVID-19, namun bisa meminimalisir penyebaran droplet besar.

4. SARAN

Penggunaan masker kain bagi masyarakat dalam upaya menghentikan pandemi COVID-19 cukup baik. Masker sebagai alternatif dari kelangkaan masker medis sudah dapat meminimalisir penyebaran droplet besar. Masker kain bisa dioptimalkan menggunakan nanopartikel (dispersi partikulat 1-10 nm).^[32] Nanopartikel dengan ukuran yang sangat kecil dapat menahan masuknya SARS-CoV-2.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan RI Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit (P2P). *PEDOMAN KESIAPSIAGAAN MENGHADAPI CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19) REVISI KE-4*. Maret 2020. 31 Maret 2020 <https://www.kemkes.go.id/resources/download/info-terkini/COVID-19%20dokumen%20resmi/REV-04_Pedoman_P2_COVID-19_%2027%20Maret2020_Tanpa%20TTD.pdf.pdf>.
2. National Center of Biotechnology Information (NCBI). *Identification of Coronavirus Isolated from a Patient in Korea with COVID-19*. Februari 2020. 31 Maret 2020 <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7045880/>>.
3. World Health Organization (WHO). *Coronavirus*. 2020. 31 Maret 2020 <https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_3>.
4. United Nations Emergency Children's Fund (UNICEF). *Coronavirus disease (COVID-19): What parents should know*. 2020. 31 Maret 2020 <<https://www.unicef.org/stories/novel-coronavirus-outbreak-what-parents-should-know>>.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Symptoms of Coronavirus*. 2020. 31 Maret 2020 <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>>.
6. World Health Organization (WHO). *Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public: Myth busters*. 2020. 31 Maret 2020 <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters>>.
7. Kementerian Kesehatan RI Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit (P2P). *Update Covid-19 Selasa 31 Maret : 1.528 Positif, 81 Sembuh, 136 Kematian*. 31 Maret 2020. 31 Maret 2020 <<http://p2p.kemkes.go.id/update-covid-19-selasa-31-maret-1-528-positif-81-semboh-136-kematian/>>.
8. Official of Assistant to Deputy Cabinet Secretary for State Documents & Translation. *Washing Hands with Soap, Flowing Water More Effective: Gov't Spokes Person*. 26 Maret 2020. 1 April 2020 <<https://setkab.go.id/en/washing-hands-with-soap-flowing-water-more-effective-govt-spokesperson/>>.
9. World Health Organization (WHO). *Basic protective measures against the new coronavirus*. 18 Maret 2020. 1 April 2020 <<https://www.who.int/emergencies/>>.



- diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>.
10. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). *N95 Respirators and Surgical Masks (Faces Masks)*. 11 Maret 2020. 1 April 2020 <<https://www.fda.gov/medical-devices/personal-protective-equipment-infection-control/n95-respirators-and-surgical-masks-face-masks>>.
 11. World Health Organization (WHO). *Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public: When and how to use the masks*. 2019. 1 April 2020 <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/when-and-how-to-use-masks>>.
 12. American Association for the Advancement of Science. *Would everyone wearing face masks help us slow the pandemic?*. Oleh Kelly Servick. 28 Maret 2020. 1 April 2020 <<https://www.sciencemag.org/news/2020/03/would-everyone-wearing-face-masks-help-us-slow-pandemic>>.
 13. Kementerian Komunikasi dan Informatika (KOMINFO). *Masker Kedap Air Tak Tembus oleh Virus*. Oleh Anton Setiawan. 29 Maret 2020. 1 April 2020 <<https://www.indonesia.go.id/ragam/komoditas/ekonomi/masker-kedap-air-tak-tembus-oleh-virus>>.
 14. Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI). *Virus baru: Coronavirus dan Penyakit SARS*. 23 April 2003. 2 April 2020 <<http://lipi.go.id/berita/virus-baru:-coronavirus-dan-penyakit-sars/176>>.
 15. He F, Deng Y, dan Li W. *Coronavirus disease 2019: What we know?*. *Journal of Medical Virology*. 2020;1-7.
 16. National Center of Biotechnology Information (NCBI). *Features, Evaluation, and Treatment Coronavirus (COVID-19)*. 20 Maret 2020. 2 April 2020 <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>>.
 17. Kementerian Kesehatan RI. *Pertanyaan dan Jawaban Terkait COVID-19*. 1 Maret 2020. 4 April 2020. <<https://www.kemkes.go.id/article/view/20031600011/pertanyaan-dan-jawaban-terkait-covid-19.html>>.
 18. The Harvard Gazette. *Samples from those who had COVID-19 could illuminate true infection rate, lethality, vaccines*. Maret 2020. 4 April 2020 <<https://news.harvard.edu/gazette/story/2020/03/the-whys-behind-covid-19-survival-and-immunity-investigated/>>.
 19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Remembering SARS – 10 Years Later*. 2020. 4 April 2020 <https://www.cdc.gov/about/images/history/sars/pgall_img5.jpg>.
 20. Holmes, K. V. *SARS-Associated Coronavirus*. *The New England Journal of Medicine*. 2003; 348:1948-1951.
 21. Hong P J, Dwight C L, Lei S, Melissa H, et al. *ACE2 Receptor Expression and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Depend on Differentiation of Human Airway Epithelia*. *Journal of Medical Virology*. 2005; p.14614-14621.
 22. National Center of Biotechnology Information (NCBI). *ACE2 angiotensin I converting enzyme 2 [Homo sapiens (Human)]*. 3 April 2020. 4 April 2020 <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/59272#gene-expression>>.
 23. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *How to Protect Yourself & Others*. 2020. 4 April 2020 <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html>>.
 24. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Use of Cloth Face Coverings to Help Slow the Spread of COVID-19*. 2020. 4 April 2020 <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/diy-cloth-face-coverings.html>>.
 25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Frequently Asked Questions*. 2020. 4 April 2020 <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/faq.html>>.
 26. National Public Radio (NPR). *Coronavirus FAQs: Is A Homemade*



- Mask Effective? And What's The Best Way To Wear One?*. Oleh Laurel W dan Allison A. 3 April 2020. 4 April 2020 <<https://www.npr.org/sections/goatsandsoda/2020/04/03/826996154/coronavirus-faqs-is-a-homemade-mask-effective-and-whats-the-best-way-to-wear-one>>.
27. JOHNS HOPKINS BLOOMBERG SCHOOL of PUBLIC HEALTH. *The Right Mask for the Task*. 30 Maret 2020. 4 April 2020 <<https://www.jhsph.edu/covid-19/articles/the-right-mask-for-the-task.html>>.
28. World Health Organization (WHO). *Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations*. 29 Maret 2020. 18 Mei 2020. <<https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>>.
29. AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY (AAO). *Assessing Viral Shedding and Infectivity of Tears In Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients*. 2020. 18 Mei 2020 <[https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(20\)30311-0/pdf](https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(20)30311-0/pdf)>.
30. The Plasma Protein Therapeutics Association (PPTA). *New Coronavirus (SARS-CoV-2) and the Safety Margins of Plasma Protein Therapies*. 29 Januari 2020. 15 Mei 2020 <<https://www.pptaglobal.org/media-and-information/ppta-and-information/ppta-statements/1055-2019-novel-coronavirus-2019-ncov-and-plasma-protein-therapies>>.
31. Zhang Q F, Cui J M, Huang X J, et al. *Morphology and Morphogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-associated Virus*. ACTA BIOCHIMICA et BIOPHYSICA SINICA. 2003;35(6):588-589.
32. Lina W. *Review Artikel: PENGGUNAAN FORMULASI NANOPARTIKEL KITOSAN SEBAGAI SISTEM PENGHANTARAN GEN NON VIRAL UNTUK TERAPI GEN*. J.K.G Unej. 2011;142-143.

Advertorial

PERAN MAHASISWA DALAM PENGEMBANGAN AGROMEDICINE MELALUI PROMOSI KESEHATAN UNTUK MENINGKATKAN MUTU KESEHATAN DI INDONESIA

Putu Devie Sri Astari,¹ Clarisa Rahmah,¹
Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas
Kedokteran, Universitas Lampung,
Bandar Lampung

ABSTRAK

Pendahuluan: Penggunaan obat tradisional semakin berkembang baik sebagai obat maupun untuk tujuan yang lain, terlebih dengan adanya anjuran untuk kembali ke alam (*back to nature*). Perkembangan *agromedicine* sangat potensial di Indonesia sebab Indonesia memiliki biodiversitas terbesar keempat di dunia dan sumber daya alam yang melimpah. Obat-obatan herbal bersumber dari tanaman obat sebagai identitas medis di Indonesia dalam hal pengembangan *agromedicine*.

Pembahasan: Penggunaan obat tradisional Indonesia menjadi budaya bangsa karena Indonesia merupakan *mega-center* keanekaragaman hayati terbesar ke-2 di dunia. Pengembangan *agromedicine* dalam bidang obat-obatan herbal memerlukan kontribusi berbagai pihak terkait diantaranya mahasiswa, penyedia layanan media, pemerintah, produsen, dan lembaga riset.

Simpulan: Optimalisasi pemanfaatan *agromedicine* diperlukan untuk memenuhi kebutuhan obat nasional yang bermutu tinggi. Semua pihak memberikan kontribusi yang besar dalam tercapainya tujuan.

Kata Kunci: *agromedicine, obat herbal, promosi kesehatan*

ROLE OF STUDENTS IN AGROMEDICINE DEVELOPMENT THROUGH HEALTH PROMOTION TO IMPROVE HEALTH QUALITY IN INDONESIA

ABSTRACT

Background: The use of traditional medicine is growing both as a medicine and for other purposes, first by presenting a recommendation to return to nature (*back to nature*). The development of *agromedicine* is very potential in Indonesia because Indonesia has the largest biodiversity in the world and abundant natural resources. Herbal medicines are sourced from medical identity medicinal plants in Indonesia in terms of developing *agromedicine*.

Discussion: The use of traditional Indonesian medicine has become a national culture because Indonesia is the second largest biodiversity center in the world. The development of *agromedicine* in the field of herbal medicines requires the contribution of various related parties including students, media service providers, governments, producers, and research institutions.

Conclusion: Optimizing the use of *agromedicine* is needed to meet the needs of high-quality national medicines. All parties make a major contribution in achieving the goals.

Keywords: *Agromedicine, herbal medicine, health promotion*



1. PENDAHULUAN

Tantangan kesehatan yang dihadapi Indonesia di era milenial ini sangatlah kompleks terutama dari berbagai ancaman penyakit berbahaya yang belum bisa dituntaskan secara menyeluruh.^[1] Menurut Kemetrian Kesehatan, tantangan Indonesia saat ini semakin meningkat di mana terjadi transisi epidemiologi dari sebelumnya beban penyakit disebabkan oleh penyakit menular bergeser pada beban Penyakit Tidak Menular (PTM).^[2] Penyakit tidak menular utama meliputi jantung, stroke, hipertensi, diabetes melitus, kanker, dan Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK). Jumlah kematian akibat PTM terus meningkat didukung oleh data Hasil Riset Kesehatan Dasar yang menunjukkan prevalensi penyakit stroke sebesar 8,3 per mil pada tahun 2008 menjadi 12,1 per mil pada tahun 2013.^[3]

Permasalahan pelayanan kesehatan di Indonesia belum optimal dan merata dalam pengobatan. Hal ini dapat diatasi dengan pengembangan *agromedicine* yang sangat potensial di Indonesia agar pelayanan kesehatan dapat dirasakan secara menyeluruh oleh masyarakat.^[4] Pengembangan *agromedicine* di Indonesia dapat mewujudkan optimalisasi sumber daya alam Indonesia yang melimpah.^[5] Industri *agromedicine* memanfaatkan rangkaian proses pengolahan bahan-bahan nabati menjadi bahan baku obat. Indonesia sebagai negara dengan biodiversitas terbesar keempat di dunia ini dengan keunggulan berupa bahan hayati *indigenous* berkhasiat, sangat berpeluang besar untuk mengembangkan *agromedicine* terbesar di dunia.^[6] Pengembangan *agromedicine* dapat mewujudkan kesejahteraan rakyat dalam pembangunan berkelanjutan di Indonesia.^[6]

Budaya bangsa Indonesia telah mewariskan kebiasaan masyarakat untuk mengonsumsi jamu sebagai

obat tradisional yang memiliki fungsi sebagai upaya pencegahan penyakit. Jika tanaman obat ini mampu diproduksi sebagai Obat Herbal Terstandar (OHT) dan Fitofarmaka maka akan mempunyai nilai jual yang lebih tinggi dan kemampuan daya saing yang lebih kuat baik di pasar dalam negeri maupun internasional.^[7] Namun tanaman obat yang ada di Indonesia saat ini masih belum dikembangkan menjadi obat herbal. Edukasi konsumen serta pengetahuan akan produk herbal tradisional masih sangat dibutuhkan. Pemanfaatan tanaman obat ini semakin berkembang seiring dengan mulai berkembangnya produk. Tanaman obat tidak hanya dapat digunakan sebagai obat tradisional dan konsumsi rumah tangga, namun juga dapat dikembangkan dan diolah untuk berbagai macam kebutuhan, terutama jamu, obat-obatan, kosmetik, bahan untuk industri makanan/minuman, dan lainnya.^[7]

Pada saat ini, obat-obatan dari bahan alam (obat tradisional) menjadi perhatian dunia dengan tren *back to nature* dengan adanya kecenderungan pola hidup sehat untuk kembali ke alam.^[7] Badan Kesehatan Dunia (WHO) menyebutkan bahwa 80% dari penduduk di negara berkembang dan 65% penduduk di negara maju memilih menggunakan pengobatan tradisional dengan obat-obatan bahan alam. Faktor pendorong penggunaan obat tradisional di negara maju antara lain adalah usia harapan hidup lebih panjang pada prevalensi penyakit kronis meningkat, adanya kegagalan penggunaan obat modern untuk penyakit tertentu (seperti kanker), dan meluasnya akses informasi mengenai obat tradisional di seluruh dunia. Data dari sekretariat *Convention on Biological Diversity* (CBD) menunjukkan angka penjualan global obat tradisional dapat menyentuh angka 60 miliar dollar Amerika Serikat setiap tahunnya.^[8]



Penduduk Indonesia berjumlah lebih dari 220 juta jiwa merupakan potensi pasar tradisional yang besar untuk mengembangkan keberadaan obat-obatan tradisional. Indonesia memiliki keunggulan dalam obat-obatan herbal dengan bahan baku yang berlimpah. Dilihat dari tradisi yang sudah mengakar kuat sejak dahulu dalam pemanfaatan tanaman obat tersebut, maka pengembangan *agromedicine* dapat dijadikan sebagai identitas medis Indonesia di mata dunia.^[9] Adanya kecenderungan dunia untuk menempuh gaya hidup kembali ke alam (*back to nature*) yang mengkomsumsi obat alami memberikan angin segar bagi industri *agromedicine* yang memanfaatkan tumbuhan sebagai bahan baku utama, sehingga prospek pasar tumbuhan obat Indonesia di luar negeri semakin besar peluangnya.^[10]

2. PEMBAHASAN

Penggunaan obat tradisional di Indonesia merupakan bagian dari budaya bangsa dan telah dimanfaatkan oleh masyarakat sejak berabad-abad yang lalu. Namun demikian, secara umum efektifitas dan keamanannya belum sepenuhnya didukung hasil penelitian yang memadai. Mengingat hal tersebut dan menyadari bahwa Indonesia sebagai *mega-center* keanekaragaman hayati terbesar ke-2 di dunia setelah Brazil, maka perlu adanya suatu kebijakan nasional yang dapat menjadi acuan semua pihak yang terkait didalamnya.^[11]

Kebijakan Obat Tradisional Nasional yang selanjutnya disebut KOTRANAS merupakan kebijakan tentang obat tradisional secara menyeluruh dari hulu ke hilir. Kebijakan ini meliputi budidaya dan konservasi sumber daya obat, keamanan dan khasiat obat tradisional, mutu, aksesibilitas, penggunaan yang tepat, pengawasan, penelitian dan pengembangan, industrialisasi dan komersialisasi, dokumentasi dan

database, dan pengembangan sumber daya manusia serta pemantauan dan evaluasi.^[12]

Pemerintah melalui Direktorat Jenderal Pengawas Obat dan Makanan juga berupaya dalam mendukung pengembangan agroindustri tumbuhan obat Indonesia dengan ditetapkannya 13 komoditi tumbuhan obat unggulan yaitu temulawak, jati belanda, sambiloto, mengkudu, pepagan, daun ungu, sanrego, pasak bumi, daun jinten, kencur, pala, jambu mete, dan tempuyung dengan pertimbangan bahwa komoditi tersebut bernilai ekonomi tinggi, mempunyai peluang pasar dan potensi produksi yang tinggi, serta berpotensi dalam pengembangan teknologi.^[12, 13]

Berbagai kebijakan telah dilakukan untuk memberikan dampak secara signifikan dalam perkembangan *agromedicine* di Indonesia. Faktor kendala dalam perkembangan *agromedicine* karena tidak meratanya persebaran informasi tentang kebijakan *agromedicine* dalam obat-obatan tradisional di masyarakat maupun produsen obat, kurangnya informasi yang relevan membuat kesadaran akan manfaat obat-obatan tradisional masih sangat kurang, minimnya pengetahuan masyarakat tentang keunggulan pengembangan *agromedicine* ini membuat masyarakat belum memiliki kepercayaan pemanfaatan secara fungsional terhadap obat-obatan tradisional, minimnya pengetahuan para produsen terhadap kebijakan-kebijakan obat-obatan tradisional, serta rendahnya informasi kebijakan-kebijakan terbaru membuat industri-industri *agromedicine* menjadi tertinggal. Oleh karena itu, diperlukan perluasan informasi untuk mewujudkan pengembangan *agromedicine* dalam bidang obat-obatan tradisional secara merata dari semua pihak agar dapat bersinergi.^[4, 14]

Sebuah kebijakan akan berjalan sebagaimana mestinya apabila objek kebijakan dapat bersinergi

dengan pelaksanaannya. Tindakan kooperatif dari masyarakat dan produsen obat-obatan herbal akan tercipta apabila mereka memahami kebijakan yang telah ditetapkan. Di era milenium ini informasi berkembang secara pesat dan tanpa batas. Kekuatan media komunikasi saat ini sangatlah besar dan cepat meluas. Mahasiswa sebagai generasi milenial dan garda terdepan pembangunan negeri ini dapat berperan dalam memanfaatkan fakta ini untuk penyebaran informasi pengembangan *agromedicine* disemua lapisan. Penyebaran informasi tersebut dapat dilakukan dengan promosi kesehatan. Dalam promosi kesehatan tersebut mahasiswa dapat mensosialisasikan kebijakan-kebijakan pemerintah tentang tanaman obat dan benar dalam pengolahan, serta manfaat-manfaat dan keunggulan *agromedicine* sebagai upaya peningkatan mutu kesehatan di Indonesia secara daring di berbagai media komunikasi dan sosial media yang saat ini populer.

Menurut lembaga riset pasar *e-Marketer*, populasi *netter* tanah air mencapai 83,7 juta orang pada 2014. Angka yang berlaku untuk setiap orang yang mengakses internet setidaknya satu kali setiap bulan itu mendudukkan Indonesia di peringkat ke-6 terbesar di dunia dalam hal jumlah pengguna internet. Pada 2017, *e-Marketer* memperkirakan *netter* Indonesia akan mencapai 112 juta orang, mengalahkan Jepang di peringkat ke-5 yang pertumbuhan jumlah pengguna internetnya lebih lambat.^[15] Oleh karena itu, melihat pertumbuhan pengguna internet di Indonesia yang tinggi, dapat menjadi peluang pemerataan informasi kebijakan dan perkembangan *agromedicine* di Indonesia.^[13]

Tantangan pembangunan kesehatan dan permasalahan pembangunan kesehatan semakin berat dan kompleks serta kadang-kadang tidak terduga. Lebih

daripada itu, pembangunan kesehatan tidak dapat mencapai tujuannya bila hanya diselenggarakan oleh sektor kesehatan saja, apalagi hanya oleh Departemen Kesehatan. Oleh karena itu, pembangunan kesehatan hanya akan dapat mencapai tujuannya bila diselenggarakan oleh pemerintah secara lintas sektor bersama segenap potensi masyarakat termasuk swasta, bahkan oleh semua potensi bangsa.^[14, 16]

Dalam upaya pelayanan kesehatan, ketersediaan obat dalam jenis yang lengkap, jumlah yang cukup, terjamin khasiatnya, aman, efektif, dan bermutu dengan harga terjangkau serta mudah diakses adalah sasaran yang harus dicapai. Untuk mencapai hal tersebut, dibutuhkan pula pemecahan masalah yang terkait dengan keberlangsungan pembiayaan (*sustainability of financing*), sistem distribusi perbekalan kesehatan yang handal (*reliable health & supply system*) serta sistem baku mutu yang digunakan.^[6]

Sumber daya alam Indonesia harus dimanfaatkan secara optimal dan berkelanjutan untuk kesejahteraan rakyat, oleh karena itu perlu dilakukan upaya peningkatan pemanfaatan sumber daya alam dibidang obat tradisional untuk peningkatan pelayanan kesehatan dan ekonomi.

Metode pengembangan *agromedicine* dalam promosi kesehatan dapat dilakukan sebagai suatu upaya bentuk untuk meingkatkan mutu kesehatan. Penyampaian materi promosi kesehatan dibuat bertahap sesuai proses pembelajaran dengan harapan dapat lebih mengena dalam penguasaan materi dan aplikatif, sehingga mempermudah untuk mempelajari tahapan selanjutnya. Materi yang berhubungan dengan rencana tindakan promosi kesehatan akan digunakan sebagai dasar intervensi yang berhubungan dengan pelayanan kesehatan. Jenis metode

promosi kesehatan yang dapat dilakukan antara lain:

1. Metode pendidikan individual
Dalam promosi kesehatan, metode pendidikan yang bersifat individual digunakan untuk membina perilaku baru atau membina seseorang yang mulai tertarik kepada suatu perubahan perilaku. Hal ini dimaksudkan agar tiap individu dapat menerima gagasan pengembangan *agromedicine* sehingga bisa menerapkannya dalam kehidupan sehari-hari. Bentuk pendekatan ini, antara lain:
 - a. Bimbingan atau penyuluhan
Dengan cara ini kontak yang terjadi berlangsung lebih intensif sehingga penyaluran gagasan dapat lebih optimal.
 - b. Wawancara (*interview*)
Wawancara diperlukan untuk menggali informasi lebih apakah ia setuju atau tidak dengan gagasan tentang pengembangan *agromedicine* dan apa saja saran yang dapat disampaikan.
2. Metode pendidikan kelompok
Dalam memilih metode pendidikan kelompok, harus diingat besarnya kelompok sasaran serta tingkat pendidikan formal dari sasaran. Hal ini dimaksudkan agar kelompok dapat menerima gagasan pengembangan *agromedicine* sehingga bisa menerapkannya dalam kehidupan sehari-hari. Bentuk pendekatan ini, antara lain:
 - a. Kelompok Besar
 - Ceramah
 - Seminar
 - b. Kelompok Kecil
 - Diskusi kelompok
 - Curah Pendapat (*Brain Storming*)^[17]

Dalam melakukan promosi kesehatan diperlukan juga media promosi kesehatan. Media promosi kesehatan dimaksudkan untuk mempermudah penerimaan pesan-pesan kesehatan kepada masyarakat. Media yang dapat dipakai terbagi menjadi tiga macam, yakni:

1. Media cetak
Media cetak sebagai alat untuk menyampaikan pesan-pesan pengembangan *agromedicine* antara lain:
 - a. Buklet
 - b. *Leaflet*
 - c. *Flyer* (selebaran)
 - d. *Flip chart* (lembar balik)
 - e. Rubrik atau tulisan-tulisan pada surat kabar atau majalah
 - f. Poster
2. Media elektronik
Media elektronik sebagai sasaran untuk menyampaikan pesan-pesan atau informasi pengembangan *agromedicine* secara lebih menarik, antara lain:
 - a. Televisi
 - b. Radio
 - c. Video
 - d. *Slide*
 - e. Film strip
3. Media luar ruang berupa papan (*billboard*)^[17]

Media menyampaikan pesan di luar ruang, bisa melalui media cetak maupun elektronik misalnya papan reklame, spanduk, pameran, banner dan televisi layar lebar, *umbul-umbul*, yang berisi pesan, slogan atau logo. Kelebihan dari media ini adalah lebih mudah dipahami, lebih menarik, sebagai informasi umum dan hiburan, bertatap muka, mengikut sertakan seluruh panca indera, penyajian dapat dikendalikan dan jangkauannya relatif besar. Kelemahan dari media ini adalah biaya lebih tinggi, sedikit rumit, perlu alat canggih untuk produksinya, persiapan matang, peralatan selalu berkembang dan berubah, memerlukan keterampilan penyimpanan dan keterampilan untuk mengoperasikannya.

3. KESIMPULAN

Perkembangan *Agromedicine* di Indonesia memerlukan perhatian khusus dari pemerintah karena *agromedicine* memberikan beragam manfaat dan Indonesia memiliki potensi yang luar biasa dengan melimpahnya sumber daya alam. Optimalisasi pemanfaatan sumber

daya alam di Indonesia dalam sektor *agromedicine* diharapkan dapat memberikan meningkatkan mutu kesehatan masyarakat Indonesia. Melalui perkembangan *agromedicine* diharapkan dapat menjadi solusi pemanfaatan sumber daya alam di Indonesia untuk meningkatkan mutu kesehatan masyarakat Indonesia

Dengan mengoptimalkan pemanfaatan *agromedicine*, Indonesia tentunya bisa menjadi negara terbesar dalam bidang obat herbal dengan memanfaatkan kekayaan alam sendiri. Hal tersebut akan selaras dengan tercapainya tujuan peningkatan mutu kesehatan untuk mewujudkan kesejahteraan rakyat Indonesia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 18 Mei 2020 <<https://www.kemkes.go.id/article/view/18011500006/inilah-upaya-negara-melindungi-generasi-bangsa-dari-ancaman-penyakit-berbahaya.html>>
2. Keputusan Direktur Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Nomor HK.02.03/D1/I.1/527/2018. Rencana Aksi Program P2P 2015-2019 (revisi I - 2018). 2018. Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil Kesehatan Indonesia tahun 2014. Jakarta : Kemenkes RI. 2015.
4. Herdiani, Elvina. *Potensi Tanaman Obat Indonesia*. 2012. 12 April 2020.<<http://www.bbpp-lembang.info/index.php/arsip/artikel/artikel-pertanian/585-potensi-tanaman-obat-indonesia>>
5. Indonesia Negara Mega Biodiversity. 3 April 2020 <<http://lipi.go.id/berita/indonesia-negara-mega-biodiversity-di-dunia-/5181>>
6. Gunawan, W.. *Bioprospeksi: Upaya Pemanfaatan Tumbuhan Obat Secara Berkelanjutan Di Kawasan Konservasi*. 2014. 12 April 2020 <http://www.forda-mof.org/files/3_Bioprospecting_Upaya_Pemanfaatan_Tumbuhan__Obat-Wawan_Gunawan.pdf>
7. Salim Z dan Munawi E. 2017. Info Komoditi Tanaman Obat. Badan Pengkajian dan Pengembangan Perdagangan Kementerian Perdagangan Republik Indonesia
8. Ismail. Faktor yang Mempengaruhi Keputusan Masyarakat Memilih Obat Tradisional di Gampong Lam Ujong. *Idea Nouring Journal*. Vol VI No 1. 2015.
9. Harian Jurnal Asia. *17.000 Jenis Tanaman Obat Disia-Siakan*. 2017. 12 April 2020 <<https://www.jurnalasia.com/bisnis/17-000-jenis-tanaman-obat-disia-siakan/>>
10. National Geographic. *Indonesia Gudangnya Habitat Tanaman Obat Dunia*. 2013. 12 April 2020 <<http://nationalgeographic.co.id/berita/2013/09/indonesia-gudangnya-habitat-tanaman-obat-dunia>>
11. Kementerian Perdagangan Republik Indonesia. Obat Herbal Tradisional Ditjen PEN/MJL/005/9/2014 September. 2014.
12. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Kebijakan Obat Tradisional Nasional Tahun 2007. 6 April 2020 <<http://jdih.pom.go.id/produk/Keputusan%20Menteri/KEPMENKES%203812007%20KEBIJAKAN%20OBAT%20TRADISIONAL.pdf>>
13. Sumber Obat Herbal melimpah di Indonesia. 7 April 2020 <<http://nationalgeographic.co.id/berita/2012/05/sumber-obat-herbal-melimpah-di-indonesia>>
14. Kemala, S, et al. *Studi Serapan, Pasokan dan Pemanfaatan Tanaman Obat di Indonesia*. Laporan Teknis Penelitian Bagian Proyek Penelitian Tanaman Rempah dan Obat APBN 200, 2003
15. Suwandi Sumartias. Keamanan Siber dan Pembangunan Demokrasi di Indonesia. Pusat Penelitian Badan Keahlian DPR RI. 2018
16. Sharma, A., B. *Global Medicinal Plants Demand May Touch \$5Trillion By 2050*. Indian Express .2004.



17. Susilowati D. Promosi Kesehatan: Modul Ajar Cetak Keperawatan. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2016
18. Pujiasmanto, B. *Strategi Pengembangan Budidaya Tumbuhan Obat dalam Menunjang Pertanian Berkelanjutan*. 2016.

12 April 2020
<<https://library.uns.ac.id/strategi-pengembangan-budidaya-tumbuhan-obat-dalam-menunjang-pertanian-berkelanjutan/>>





<https://bapin-ismki.e-journal.id/>

Designed by : Intan Anindya

