



JIMKI



BIMKES

ISSN 2302-6391

Volume 6 No. 1  
Maret - September 2018

JURNAL  
ILMIAH  
MAHASISWA  
KEDOKTERAN  
INDONESIA

# JIMKI

INDONESIAN MEDICAL STUDENT JOURNAL



# SUSUNAN PENGURUS

## Penanggung Jawab

Zaufy Verlieza Oktaviano S.  
*Universitas Airlangga*

## Pimpinan Umum

Ulfah Hasna Hasibah  
*Universitas Padjadjaran*

## Pimpinan Redaksi

Arlinda Silva Prameswari  
*Universitas Muhammadiyah Malang*

## Sekretaris

Marcella  
*Universitas Pembangunan Nasional "Veteran" Jakarta*

Devi Aulia Cahyani  
*Universitas Islam Malang*

## Bendahara

Ghina Dhiya Indirani  
*Universitas Jendral Achmad Yani*

## Penyunting Ahli

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

dr. Putrya Hawa, M. Biomed  
*Universitas Islam Indonesia*

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

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

dr. Gibran Tristan Alpharian, Sp.OT  
*Universitas Padjadjaran*

dr. Yulia Sofiatin, Sp.PD  
*Universitas Padjadjaran*

## Penyunting Pelaksana

Ulfah Hasna Hasibah  
*Universitas Padjadjaran*

Ahmad Fachry Toaha  
*Universitas Hasanuddin*

Fachreza Aryo Damara  
*Universitas Padjadjaran*

Feby Widya Pramitha  
*Universitas Jendral Achmad Yani*

Muhammad Lutfi Herliyana  
*Universitas Jendral Achmad Yani*

Prita Saskya Prameswari  
*Universitas Padjajaran*

Rafik Prabowo  
*Universitas Islam Indonesia*

Randy Dwirizaldi Hidayat  
*Universitas Padjadjaran*

## Humas dan Promosi

Tineke Aliyyah Hoerunnisa  
*Universitas Jendral Achmad Yani*

Ferry Fitriya Ayu Andika  
*Universitas Jember*

Kemas Mhd Naufal N.  
*Universitas Sriwijaya*

Yanasta Yudo Pratama  
*Universitas Islam Indonesia*



## Tata Letak

A.A.A. Listya Samanta Dharma

*Universitas Warmadewa*

Defi Ardia Pramesti

*Universitas Padjadjaran*

Fadel Rajab Nugraha

*Universitas Halu Oleo*

Hanna Silmi Zahra

*Universitas Padjadjaran*

Harniza Mauludi

*Universitas Muhammadiyah Jakarta*



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

## Tinjauan Pustaka

### **Potensi *Umbilical Cord Blood Derived Stem Cells* dalam Memperbaiki Kerusakan Otak Akibat Penyalahgunaan Narkotika**

Irfan Hasbullah Putra, Annisa Widi Rizkia, M Yusana Pratama, Dr. dr. Andani Eka Putra, M.Sc

.....1

### **Peran *Whey-Acidic-Protein Four Disulfide Core Domain 2 (Wfdc2)* sebagai *Biomarker* Mutakhir dalam Deteksi dan Diagnosis Dini Kanker Ovarium**

Desy Natalia, Ivana Beatrice Alberta, Astrid Dwijayanti

.....9

### **Penggunaan Konsep Metabolomics dengan $1\text{h}$ Nmr Spektroskopi sebagai Biomarker Terbaru dalam Skrining Dispepsia Fungsional**

Gilbert Sterling Octavius, Timotius Ivan Hariyanto, Prio Wibisono, Theo Audi Yanto

.....19

## Penelitian

### **Perbedaan Profil Analisis Semen pada Pria di Poli Andrologi Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Berdasarkan Kriteria Indeks Massa Tubuh**

Williana Suwirman, Zakiyatul Faizah, Relly Yanuari Primariawan, Judie Hartono, R. Haryanto Aswin

.....35

### **Toksisitas dan Aktivitas Gastroprotektif Ekstrak Tangkai Talas (*Colocasia Esculenta* L. Schott) Pengujian Aktivitas Toksik dan Gastroprotektif Ekstrak Tangkai Talas terhadap Tikus Putih Galur Wistar (*Rattus Norvegicus*) yang Diinduksi Aspirin**

Aiman Hilmi Asaduddin

.....41



**Pengujian Efektivitas Ekstrak *Capsicum Annuum* sebagai Anti Inflamasi pada Tikus Wistar yang Diinduksi Ccl4**

Aldian Mulyanto Lokaria, Berliana Islamiyarti Hydra, Zelly Dia Rofinda

.....51

**Penurunan Rasio Neutrofil terhadap Limfosit pada Pasien Tuberkulosis Sesudah Terapi Intensif**

Caroline Ciptasari, Mario Steffanus, Stefanus Lembar

.....59

**Perbedaan Durasi Pneumonia pada Tipe-Tipe Penyakit Jantung Bawaan Asianotik Pirau Kiri ke Kanan**

Masyithoh Wahyu Diani, Taufiq Hidayat, Rosi Amrilla Fagi

.....64

**Efek Kombinasi Kurkumin dan Kuersetin terhadap Kadar Kolesterol dan Trigliserida pada Tikus Wistar Jantan dengan Diet Tinggi Lemak**

Nyoman Odiyana Prayoga Griadhi, Deby Aulia Rahmi, Made Harumi Padmaswari, Gita Trisna, Arta Farnawati, Nur Arfian, Prasetyastuti

.....69

**Artikel Penyegar**

***Adipose Stem Cell*: Terapi Regeneratif Untuk Meningkatkan Massa Sel Beta Pankreas dan Sensitivitas Insulin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2**

Hera Afidjati

.....77

**Asam Valproat apat Menghambat Pertumbuhan pada Pasien Epilepsi Anak**

M Marliando Satria Pangestu Catur, Roro Rukmi Windi Perdani

.....82

**Perbandingan Panduan Nasional Tatalaksana Tuberkulosis Tahun 2014 di Indonesia dan Panduan Terbaru Terapi Untuk Terduga Tb Menurut WHO Tahun 2017**

Ria Mustika Baharuddin

.....89



# PETUNJUK PENULISAN

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

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

### A. JENIS-JENIS ARTIKEL

#### 1. Penelitian Asli

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

Format penulisan :

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

#### 2. Advertorial

Definisi : Penulisan berdasarkan metode studi pustaka.

Format penulisan :

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

#### 3. Artikel Penyegar

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

Format Penulisan :

- Pendahuluan
- Isi
- Kesimpulan

#### 4. Tinjauan Pustaka

Definisi : Tulisan artikel review atau sebuah tinjauan terhadap suatu fenomena



atau ilmu dalam dunia kedokteran, kedokteran gigi, kesehatan masyarakat, keperawatan, gizi, kebidanan, dan farmasi, ditulis dengan memperhatikan aspek aktual dan bermanfaat bagi pembaca.

Format penulisan :

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

5. Laporan Kasus

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

Format Penulisan ;

- Judul
- Abstrak
- Background
- Kasus
- Pemeriksaan penunjang
- Differential diagnosis
- Tatalaksana
- Outcome and follow up
- Discussion
- Take home message
- Reference
- Note : laporan kasus butuh pengesahan dari supervisor atau dosen pembimbing penulis

6. Artikel Editorial

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

Format Penulisan :

- Pendahuluan
- Isi
- Penutup

**B. KETENTUAN PENULISAN SECARA UMUM**

1. Naskah ditulis dalam bahasa Indonesia yang baik, benar, lugas, dan ringkas.
2. Naskah diketik dalam microsoft word 2003
3. Menggunakan ukuran kertas A4 dengan margin kanan=3cm, kiri=4cm, atas=3cm, bawah=3cm.
4. Naskah menggunakan 1 spasi dengan spacing after before 0 Cm, jarak antar bab atau antar subbab yaitu 1 spasi (1x enter)
5. Menggunakan Font arial reguler, size 10, sentence case, justify.
6. Naskah maksimal terdiri dari 15 halaman terhitung mulai dari judul hingga daftar pustaka.



### C. KETENTUAN PENULISAN JUDUL & SUB-JUDUL

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

### D. KETENTUAN PENULISAN NAMA PENULIS

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

contoh:

Nurul M. Rahmayanti,<sup>1</sup> Desri Astuti,<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Departemen Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Muhammadiyah Jakarta, Jakarta

### E. PENULISAN ABSTRAK

Abstrak merupakan miniatur dari artikel sebagai gambaran utama pembaca terhadap artikel Anda. Abstrak berisi seluruh komponen artikel secara ringkas (pendahuluan, metode, hasil, diskusi dan kesimpulan). Abstrak dibuat terstruktur dengan sub bagian dengan ketentuan sub bagian dicetak tebal dan dibubuhi tanda titik dua sebelum kata selanjutnya. Abstrak ditulis dalam Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris dengan panjang abstrak tidak lebih dari 250 kata (dan tidak menuliskan kutipan pustaka. Dilengkapi dengan kata kunci sebanyak maksimal 3-5 kata benda yang ditulis dari umum ke khusus. Abstrak Bahasa Inggris dan *keyword* ditulis *italic* (dimiringkan). Abstrak Bahasa Indonesia dan kata kunci ditulis tegak. Kalimat pertama menyampaikan kontribusi penulis terhadap literatur dan menjelaskan perbedaan penelitian/telaah yang dilakukan dibanding dengan artikel lain yang sudah ada. Jelaskan mengapa penelitian dilakukan, bagaimana cara melakukannya, seberapa signifikan kontribusi dari penelitian tersebut, dan hal apa saja yang bisa dikembangkan setelah penelitian berakhir.

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

Format utama penulisan berkala ini terdiri dari 2 kolom, yang ditulis dengan MS Word, page size A4, 1 spasi, sentence case, justify, regular, font arial 10.

Pada bagian pendahuluan tuliskan latar belakang, penjelasan mengenai penelitian terkait yang telah lebih dulu dipublikasikan (jika ada). Selain itu dijelaskan pula hal-hal spesifik dalam penelitian. Kutipan dari referensi atau daftar pustaka dibuat dengan tanda superscript 1, dengan 1 menunjukkan





nomor dalam daftar pustaka. Istilah dalam bahasa asing dan simbol matematika ditulis dengan huruf miring.

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

#### **G. KETENTUAN PENULISAN METODE PENELITIAN (UPPERCASE, LEFT, BOLD, ARIAL 10)**

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

- Merupakan bagian penting dalam artikel
- Ketahui metode penelitian terkini yang paling sesuai untuk bidang keilmuan yang dibahas

Ketahui apakah jenis metode lain ternyata lebih memberikan signifikansi terhadap hasil penelitian dibanding dengan metode penelitian lama yang digunakan.

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

Penulisan hasil

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

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

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

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

Rumus kimia atau matematika dituliskan seperti contoh berikut :

$$\sqrt{A + B^3 + C^2} = \int X^2 \quad (1)$$



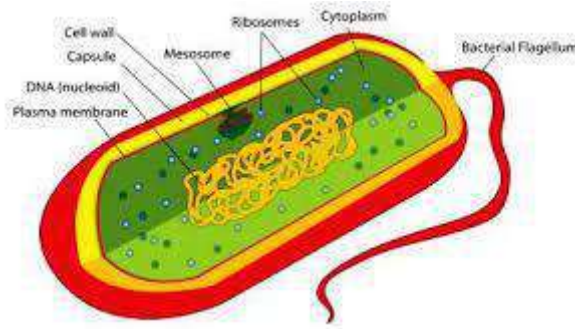
Tabel dan gambar dapat disisipkan di tengah-tengah artikel seperti contoh ini, atau di bagian akhir artikel.

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

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

No	Judul Artikel	Penulis

Penulisan gambar:  
Terletak dibawah gambar, dengan Bold pada tulisan gambar.  
Penomoran gambar menggunakan angka Arab,



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

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

Pembahasan merupakan bagian terpenting dari keseluruhan isi artikel ilmiah, sehingga pada umumnya memiliki proporsi paling banyak. Fungsi pembahasan adalah menjawab masalah penelitian atau menunjukkan pencapaian tujuan penelitian, dengan cara menafsirkan/menganalisis hasil penelitian, juga membandingkan hasil penelitian dengan hasil dari penelitian-penelitian yang dipakai sebagai referensi. Pada bagian ini dilakukan juga kajian kesesuaian hasil dengan teori-teori yang dipakai. Bahas apa yang ditulis dalam hasil, tetapi tidak mengulang hasil. Jelaskan arti kemaknaan statistik (misal  $p < 0.001$ , apa artinya?), juga kemaknaan biologis (ukuran asosiasi penyakit—OR, RR), jika ada. Tekankan aspek baru dan penting. Sertakan juga bahasan dampak penelitian dan keterbatasannya.

**J. KETENTUAN PENULISAN KESIMPULAN**

Kesimpulan berisikan jawaban atas pertanyaan penelitian. Kesimpulan harus menjawab tujuan khusus. Bagian ini dituliskan dalam bentuk esai dan tidak mengandung data angka hasil penelitian. Terdiri atas

maksimal tiga paragraf yang merangkum inti hasil penelitian dan keterbatasan penelitian, serta kemungkinan pengembangan penelitian yang bisa dilakukan oleh pihak lain untuk mengembangkan hasil yang sudah diperoleh.

**K. KETENTUAN PENULISAN SARAN**

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

Contoh penulisan **Pembahasan, Kesimpulan, Saran**

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

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

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

**3. KESIMPULAN**

**4. SARAN**

**L. KETENTUAN PENULISAN UCAPAN TERIMA KASIH**

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

**M. KETENTUAN PENULISAN TABEL DAN GAMBAR**

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

Contoh penulisan tabel yang benar:

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

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

**Penulisan Gambar**

Judul gambar ditulis dibawah gambar. Contoh:



Gambar 1. Logo BIMKES

**N. KETENTUAN PENULISAN SITASI**

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

Contoh penulisan sitasi :

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

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

## O. KETENTUAN PENULISAN DAFTAR PUSTAKA

### 1. BUKU

#### Penulis Tunggal

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

Contoh:

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

#### Dengan dua atau tiga orang penulis

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

Contoh:

Howe, Russell Warren, dan Sarah Hays Trott. *The Power Peddlers*. Garden City: Doubleday, 1977.

Marquart, James W., Sheldon Ekland Olson, dan Jonathan R. Sorensen. *The Rope, the Chair, and the Needle: Capital Punishment in Texas, 1923-1990*. Austin: Univ. of Texas, 1994.

#### Lebih dari tiga penulis

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

Contoh:

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



**Editor sebagai penulis**

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

Contoh:

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

**Penulis dan editor**

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

Contoh:

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

**Penulis berupa tim atau lembaga**

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

Contoh:

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

**Karya multi jilid/buku berseri**

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

Contoh:

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

**Terjemahan**

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

Contoh:

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

**Artikel atau bab dalam buku**

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

Contoh:

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

**Brosur, pamflet dan sejenisnya**

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

Contoh:

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



### **Makalah seminar, konferensi dan sejenisnya**

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

## **2. SERIAL**

### **Artikel jurnal dengan volume dan edisi**

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

Contoh:

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

## **3. PUBLIKASI ELEKTRONIK**

### **Buku Online**

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

Contoh:

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

### **Artikel jurnal online**

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

Contoh:

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

### **Artikel di website**

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

Contoh:

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

### **Publikasi lembaga**

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

Contoh:

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



---

## SAMBUTAN PIMPINAN UMUM

---

**S**alam Sejahtera bagi kita semua,

Puji syukur kita panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas terbitnya Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia (JIMKI) Volume 6 Nomor 1. JIMKI merupakan wadah bagi mahasiswa kedokteran Indonesia untuk mengembangkan ide dan gagasannya dalam ranah penelitian dan ilmu pengetahuan. Adanya JIMKI ini terkait dengan kewajiban seorang dokter untuk mengembangkan diri dalam penelitian dan kemajuan ilmu pengetahuan. Selain itu, JIMKI juga diharapkan dapat memperluas wawasan dan pengetahuan terkini mengenai kemajuan di bidang kedokteran.

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

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

Semangat berkarya dan menebar manfaat!

Ulfah Hasna Hasibah

Pimpinan Umum Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia



**POTENSI UMBILICAL CORD BLOOD  
DERIVED STEM CELLS DALAM  
MEMPERBAIKI KERUSAKAN OTAK  
AKIBAT PENYALAHGUNAAN  
NARKOTIKA**

Irfan Hasbullah Putra<sup>1</sup>, Annisa Widi Rizkia<sup>1</sup>, M Yusan  
Pratama<sup>1</sup>,  
Dr. dr. Andani Eka Putra, M.Sc<sup>2</sup>

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

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

**ABSTRAK**

**Pendahuluan:** Prevalensi penyalahgunaan narkotika di dunia terus meningkat. Di Indonesia, kasus penyalahgunaan narkotika meningkat dalam 5 tahun terakhir disaat kasus penyalahgunaan berbagai zat aditif lain menurun. Opiat, salah satu jenis narkotika yang memiliki efek adiktif tinggi yang dapat mempengaruhi toleransi, sindrom putus obat, dan risiko kecanduan yang tinggi. Disamping itu, mekanisme opiat dalam menyebabkan kerusakan pada sel saraf dapat berupa terbentuknya stres oksidatif, apoptosis, disfungsi mitokondria, dan penghambatan neurogenesis. Sistem saraf tidak mampu memperbaiki maupun memperbarui dirinya sendiri. Di sisi lain, stem sel saraf mampu beradaptasi sesuai lingkungan serta menjalankan berbagai peran seperti memproteksi sel saraf, memperbaiki sel saraf, serta meregenerasi sel saraf pada sistem saraf pusat yang rusak akibat kerusakan otak. **Pembahasan:** *Umbilical cord blood stem cell* mengekspresikan Nestin yang efektif berdiferensiasi menjadi neuron, astrosit, dan oligodendrosit serta membawanya ke jaringan otak yang rusak akibat penyalahgunaan narkotika. **Kesimpulan:** *Umbilical cord blood stem cell* dapat menjadi terapi alternatif yang realistis, inovatif, dan efektif dalam memperbaiki kerusakan otak karena penyalahgunaan narkotika.

**Kata Kunci:** kerusakan otak, stem sel, penyalahgunaan narkotika, opiat, *umbilical cord blood*

**ABSTRACT**

**Introduce:** *The prevalence of drug abuse in the world has increased. In Indonesia, The number of cases of narcotics abuse has increased in the last 5 years while those included in other additives decreased the number of cases. Opiates, one of narcotics, have the most evident addictive effects, involving tolerance, withdrawal, and a high rate of relapse. Beside that, the mechanisms involved in the neurotoxicity of these drugs include oxidative stress, apoptosis, mitochondrial dysfunction, and inhibition of neurogenesis. Neural system is incapable to self-repair and renewal. In contrast, neural stem cells can repair and treat the neurological disorders. Stem cells can be self-adaptive to the host environment providing multi-folded roles, from neuronal protection, neurotrophic effect to direct neuronal replacement to facilitate the repair and regenerative process of the injured CNS following brain damage.* **Discussion:** *Human cord blood-stem cell express nestin which effective in promoting differentiation of oligodendrocytes, astroglia, and neurons and recruit them to repair damaged area in brain caused by drug abuse.* **Conclusion:** *Umbilical cord blood derived stem cells can be an alternative, innovative and effective therapy to repair repairing brain damage caused by narcotics abuse.*

**Keyword :** *brain damage, stem cells, narcotics abuse, opiates, umbilical cord blood*





## 1. PENDAHULUAN

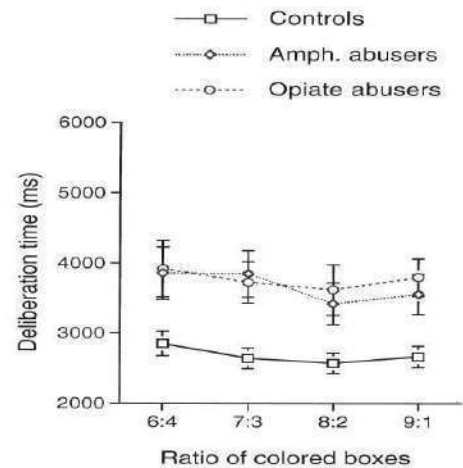
Opiod atau opiat adalah golongan obat yang meliputi obat-obatan ilegal seperti heroin, opiat sintetis seperti fentanil dan obat penghilang rasa nyeri seperti kodein, mofin, dan lain sebagainya. Opiat berikatan dengan reseptornya di sel saraf otak dan sistem saraf untuk menghasilkan efek yang dapat membuat penderita relaksi dan mengurangi rasa sakit.<sup>1</sup> Diperkirakan 20% pasien yang pergi ke dokter dengan keluhan sakit yang bukan kanker atau nyeri baik akut maupun kronik mendapatkan resep opiat.<sup>2</sup>

Selain digunakan dalam dunia medis sebagai penghilang rasa nyeri, narkotik ini sering disalah gunakan. Data dari *World Drug Report* tahun 2005 menunjukkan jumlah penyalahgunaan narkotika di dunia mencapai 200 juta orang atau 5% dari populasi dunia, yang terdiri dari: ganja sebanyak 160,9 juta orang, kokain 13,7 juta orang, opiat 15,9 juta orang, dan heroin 10,6 juta orang.<sup>3</sup>

Penggunaan opiat dalam jumlah besar meningkatkan risiko gejala *opiate-induced neurotoxic* seperti gangguan kognitif, delirium, hausnasi, alodinia, hiperalgesia, agitasi, mioklonus, dan kejang.<sup>4</sup>

Opiat memiliki efek yang adiktif. Efek ini timbul karena aktivasi dari sinyal intraseluler yang mengatur ekspresi dari gen ketika opiat berikatan dengan reseptor. Efek dari penggunaan opiat jangka panjang dapat mengakibatkan kematian.<sup>5</sup> Selain itu, mekanisme neurotoksik dari obat ini meliputi stres oksidatif, apoptosis sel, kehilangan fungsi dari mitokondria sel, dan dapat menghambat neurogenesis.<sup>6</sup>

Pada grafik di bawah ini, pengguna penyalahgunaan narkoba (*abuser*) mengalami peningkatan waktu yang cukup besar untuk membuat suatu keputusan, dengan rata-rata *deliberation times* 2683 ms untuk kontrol, 3670 ms untuk penggunaan amfetamin jangka panjang dan 3766 ms untuk pengguna opiat jangka panjang. Jadi, pengguna dari opiat jangka panjang dapat mengakibatkan penurunan kecepatan dalam pengambilan keputusan.<sup>7</sup>



**Gambar 1.** Kecepatan Membuat Suatu Keputusan.<sup>[7]</sup>

*Mean deliberation times (ms)* berkaitan dengan pengambilan keputusan dari masing-masing pengguna amfetamin, opiat, dan kontrol.

Tatalaksana pada kerusakan otak dengan cara konvensional masih perlu dibenahi. Hal ini disebabkan oleh kenyataan bahwa sel saraf yang sudah rusak tidak bisa diperbaiki lagi. Untuk itulah transplantasi sel saraf dapat menjadi solusi terbaru dalam memperbaiki dan meregenerasi dari sistem saraf pusat.

Stem sel adalah sel yang belum berdiferensiasi tetapi mampu untuk berproliferasi dan memperbaiki diri. Melalui respon yang sesuai, sel ini dapat menjadi dewasa, dan menjadi sel yang terkhususkan menjadi sel yang diinginkan.<sup>7</sup> Stem sel dapat beradaptasi dengan tubuh *host* melalui berbagai peran sehingga dapat menjadi pelindung dari sel-sel imun. Efek neurotropik dari penanaman stem sel ini secara langsung dapat memperbaiki dan meregenerasi dari kerusakan sel saraf otak.<sup>8</sup> Pada manusia sumber stem sel dapat didapatkan dari embrio dan fetus, sel ini bisa berasal dari *inner cell mass* pada embrio, dan dari beberapa jaringan fetus, pada tali pusat, plasenta dan beberapa organ pada dewasa termasuk sumsum tulang.<sup>9</sup>

*Embryonic Stem cell* (ESCs) yang belum berdiferensiasi di injeksikan ke lokasi lesi di otak mencit, lalu sel ini

akan bermigrasi ke lokasi lesi dan melakukan proliferasi.<sup>10-15</sup> Percobaan transplantasi intraparenkim dari *Neuronal Stem Cell* (NSCs) ke daerah lesi tidak direkomendasikan untuk mengobati penyakit neurodegeneratif. Sedangkan NPCs yang di injeksikan melalui intravena dapat bermigrasi ke lokasi lesi dan menginduksi perbaikan secara fungsional pada percobaan ekperimental dari model penyakit Huntington, cedera medula spinalis, sklerosis multipel, iskemia otak fokal dan trauma pada kepala.<sup>16-21</sup>

Pembuktian potensi dari penggunaan stem sel untuk memperbaiki jaringan yang rusak yang disebabkan oleh narkotika datang dari fenomena neurogenesis pada otak mamalia dewasa. Neurogenesis adalah proses pembentukan neuron yang kemudian berlokasi di sistem saraf. Proses neurogenesis terdiri dari beberapa proses diantaranya proliferasi, migrasi, dan diferensiasi dari stem sel ini menjadi tipe spesifik dari sel saraf beserta fungsinya yang kemudian dilanjutkan dengan integrasinya dengan sel-sel saraf yang sudah ada.<sup>22</sup> Sel ini juga dapat bermigrasi ke daerah-daerah yang jauh dan langsung menggantikan sel yang rusak tersebut.<sup>23</sup>

Berdasarkan pembuktian-pembuktian di atas, penulis ingin membuat tinjauan pustaka tentang penggunaan stem sel terutama *Human Umbilical Cord Stem Cell* untuk mengobati dan menggantikan sel saraf otak yang rusak akibat penggunaan narkotika secara bebas.

## 2. PEMBAHASAN

### Efek Opiat Terhadap Kerusakan Sel Saraf Otak

Selain memiliki efek ketergantungan, beberapa penelitian telah menunjukkan adanya efek apoptosis oleh induksi opiat terhadap disfungsi neuron pada kortek dan hipokampus tikus, sumsum tulang belakang tikus, pada sel saraf janin manusia.<sup>24-26</sup>

Salah satu jenis opiat adalah heroin. Pada penelitian yang dilakukan oleh Tramullas *et al*, menunjukkan adanya peningkatan protein pro-apoptosis seperti Fas, FasL, dan Bad pada kortek dan hipokampus tikus yang diinduksi heroin kronis.<sup>24</sup> Efek heroin terhadap apoptosis sel otak juga dapat melalui kehilangan potensial membrane mitokondria secara signifikan.<sup>27</sup>

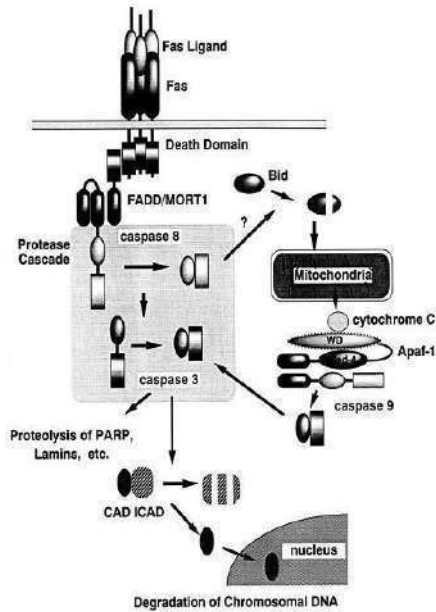
Jenis lain dari golongan opiat adalah morfin. Morfin memiliki prevalensi penyalahgunaannya cukup tinggi. Morfin dapat menyebabkan sel saraf menjadi apoptosis (proses aktif dari sel normal untuk mati) akibat efek dari sitotoksin dari neurotoksin. (contoh : MPTP/MPP, MDMA, ethanol, and cocaine).<sup>28</sup>

Pengaruh morfin terhadap sel otak diperlihatkan pada tabel 1. Pada tabel tersebut dijelaskan setelah diisolasi selama lima hari terdapat peningkatan daerah yang menjadi apoptosis terutama pada sel mikroglia. Tetapi morfin tidak dapat memberikan efek yang berarti pada sel astrosit.

**Tabel 1.** Efek Morfin Terhadap kerusakan sel saraf otak.<sup>29</sup>

Cells	Morphine		
	Control	10 <sup>-6</sup> M	10 <sup>-4</sup> M
Microglia	1.25±0.3 3	11.80±1.1 7**	12.00±0.9 5**
Neurons	5.20±0.7 2	21.05±1.5 9**	22.35±1.5 9**
Astrocytes	2.75±0.6 4	2.60±0.75	3.10±0.91

Mekanisme apoptosis sel masih belum jelas, tapi diduga ada peran dari protein yang dapat menghambat apoptosis dari sel seperti Bcl-2.<sup>30</sup> Protein ini berlokasi di dalam membran mitokondria dan dapat melindungi neuron melalui penghambatan pengeluaran sitokrom C dan caspase (suatu proteolitik yang mempunyai peran pada fragmentasi and apoptosis).<sup>28,31</sup> Proses-proses ini dapat dilihat pada gambar 2.



**Gambar 2.** Sinyal apoptosis yang diinduksi oleh FAS ligan.<sup>4</sup>

Glikoprotein FAS (dikenal dengan CD95 or Apo1) juga berperan dalam terjadinya apoptosis melalui interaksi dengan FAS ligan dan kemudian mengaktifkan proses-proses yang dapat mengakibatkan apoptosis.

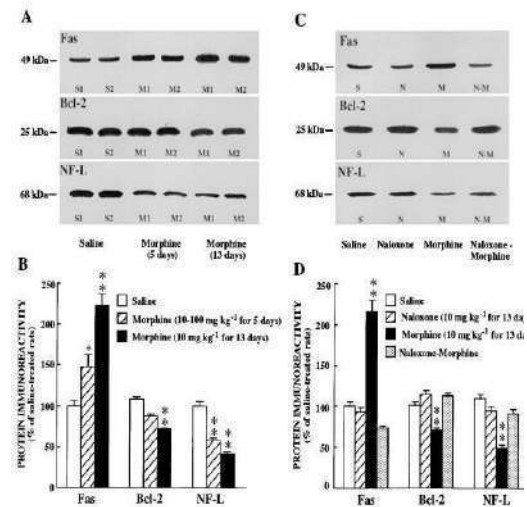
Pada penelitian yang dilakukan oleh katebi *et al* dijelaskan bahwa pemakaian morfin meningkatkan rasion Bax/Bcl2, hal ini sesuai dengan studi lain yang menjelaskan bahwa morfin menginduksi peningkatan Bax dan caspase-3 dan menurunkan Bcl2.<sup>32</sup>

Peningkatan reseptor FAS dan penurunan Bcl-2 protein akibat penggunaan morfin dapat menginduksi jalur sel apoptosis.

### Human Umbilical Cord Blood Stem Cell

Human Umbilical cord blood stem cell (HUMSC) atau stem sel yang berasal dari tali pusat dinilai dapat menjadi salah satu sumber stem sel yang melimpah dari sekian banyak sumber *non-embryonic stem cell* karena diimbangi juga dengan rata-rata kelahiran global mencapai lebih dari 200 juta pertahun.<sup>33</sup>

Penggunaan *Mesenchyma stem cell* dalam bentuk *umbilical cord* lebih tidak invasif ketimbang menggunakan *mesenchymal stem cell* melalui sumsum tulang.<sup>34</sup> Terlebih lagi *umbilical*



**Gambar 3.**

(A) Hasil *Immunoblotting* menggunakan anticera dari FAS, Bcl-2, and NF-L pada korteks otak yang diberikan cairan salin (dua sampel, S1 dan S2) dan Morfin (3 dan 30 mg/kg, 2 h) ( dua sampel dengan pemberian secara akut, M1 dan M2). (B) Rata-rata dari enam sampai delapan kali percobaan (C) Hasil *immunoblotting* menggunakan antisera dari FAS, Bcl-2, dan NF-L pada korteks otak yang diberikan cairan salin (dua sampel, S1 da S2) dan Naloxone (1 and 100 mg/kg, 2 h) (dua sampel dengan pemberian akut, N1 dan N2) (D) rata-rata dari enam sampai delapan kali percobaan.<sup>5</sup>

*cord* menempati posisi diantara stem sel embrionik dan stem sel dewasa. Hal ini sangat menguntungkan karena sel ini mempunyai potensi yang tinggi untuk berproliferasi dan telomer yang panjang dibanding jenis stem cell lainnya.<sup>35</sup> Tambahannya *umbilical cord blood* dapat disimpan dan di letakkan ini bank *umbilical cord blood* untuk digunakan pada waktu lain jika diperlukan.

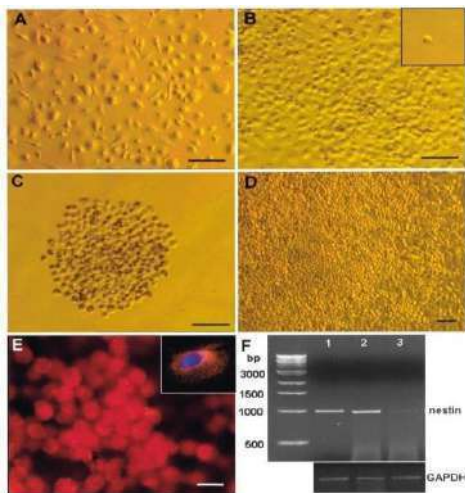
*Cord blood banks* baru-baru sangat berkembang seperti yang didirikan di Inggris, Perancis, dan beberapa negara maju lainnya.<sup>36</sup>

Penelitian lain juga mengungkapkan bahwa transplantasi dari *umbilical cord blood* mempunyai efek yang samping yang relatif lebih rendah pada *graft-versus-host diseases (GVHD)* dibandingkan dengan transplantasi sumsum tulang.<sup>37</sup> Penelitian lain juga menemukan bahwa

transplantasi leukemia dari HUMSC dapat mengurangi insiden terjadinya GVHD grade II,III, dan IV sampai 13% dibanding dengan menggunakan sumsum tulang, HUMSC juga mempunyai potensi yang lemah terhadap transmisi virus dibandingkan dengan penggunaan sum-sum tulang. Ini menunjukkan kelebihan HUMSC dibandingkan dengan sum-sum tulang.<sup>38</sup>

### Human Cord Blood-stem Cell Mengekspresikan Nestin

Penelitian sudah membuktikan bahwa populasi sel yang mempunyai sifat neuronal dapat diseleksi dan dikembangkan secara in vitro dari *Human Umbilical Blood Stem Cell*, yang merupakan stem sel yang paling mudah ditemukan. Penggabungan kolonisasi dari *umbilical cord stem cell* dengan *antigen-driven magnetic cell sorting* dan *sub fractionation* menghasilkan koloni yang mengekspresikan Nestin, suatu neurofilamen protein yang merupakan salah satu marker paling besar yang mempunyai fungsi seperti sel saraf. Nestin dapat memperbanyak diri 10 kali lebih cepat perminggu. (gambar 4C, 4D). Setelah tersimpan dalam bentuk EGF, sel ini dapat tumbuh lebih lanjut untuk membentuk *undifferentiated cell* dan dapat membentuk koloni baru.<sup>39</sup>

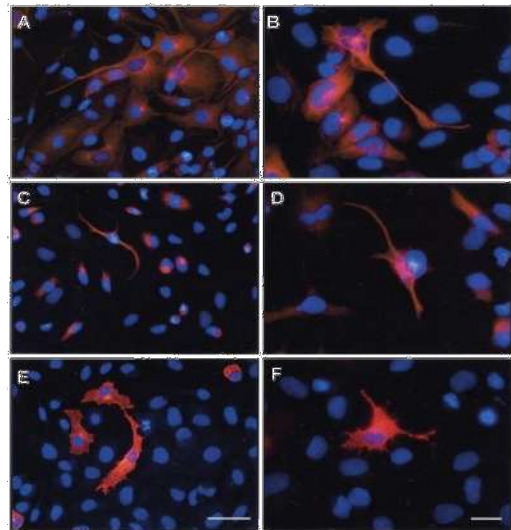


**Gambar 4.**

Koloni positif dari Nestin yang diamati dari *human cord blood subpopulation*.

### Diferensiasi Nestin

Diferensiasi dari sel didukung oleh penambahan *retinoic acid* (RA) (picture 5) atau kombinasi dengan *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF).<sup>40</sup> Melalui penambahan ini HUMSCs mulai untuk berdiferensiasi sepanjang tiga proses, yang diidentifikasi berdasarkan sifat imunokimianya.

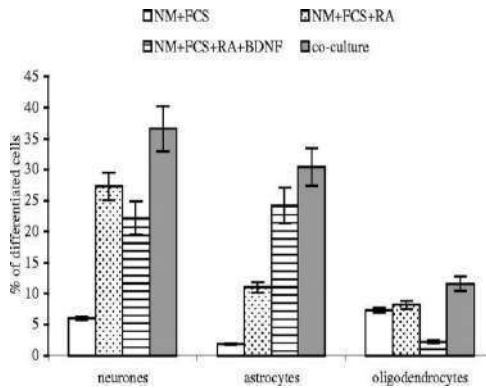


**Gambar 5.**

*Cell-type-specific immunostaining* untuk neuron (A,B), astrocyte (C,D), dan oligodendrocyte (E,F) pada pertumbuhan sel turunan CB.

Orientasi dari sel yang dibiakkan dalam tiga fenotip utama yaitu neuron, astrocyte, dan oligodendrocyte. Sel-sel ini cenderung mengarah kepada sel neuronal dan astrocyte (30% sampai 40%). Menariknya, ini dapat menggantikan sel astrocyte dan sel neuron yang rusak akibat penyalahgunaan narkoba. (Gambar 6)

Gambar 6 menunjukkan respon *Umbilical cord blood stem cell* terhadap sinyal tropik atau genetik yang diberikan untuk mengetahui keefektifan diferensiasi dari neuron, astrocyte, dan oligodendrocyte secara in vitro dan keefektifan jaringan otak dalam mempermudah diferensiasi tersebut secara in vivo.



**Gambar 6.**

Diferensiasi *Umbilical cord blood stem cell* menjadi sel-sel saraf.

Jumlah dari diferensiasi *Umbilical cord blood stem cell* menjadi neuron, astrosit, dan oligodendrosit berdasarkan kondisi tertentu .

### 3. SIMPULAN

Penyalahgunaan narkotika bisa menyebabkan apoptosis neuron, mikroglia, dan astrosit di otak. *Umbilical cord blood stem cell* diharapkan sebagai terapi dalam mengatasi kerusakan otak tersebut. *Umbilical cord blood stem cell* menghasilkan koloni yang mengekspresikan Nestin, suatu protein neurofilamen yang multipotensi, berpotensi menjadi neuron, astrosit, dan oligodendrosi secara in vitro dan jaringan otak dapat mempermudah diferensiasi dari Nestin tersebut secara in vivo.

### DAFTAR PUSTAKA

1. National Institute on Drug Abuse. (2015). Drugs of Abuse: Opiats. Bethesda, MD: National Institute on Drug Abuse. Available at <<http://www.drugabuse.gov/drugs-abuse/opiats>>
2. Daubresse M, Chang HY, Yu Y, et al. (2013). Ambulatory Diagnosis and Treatment of Nonmalignant Pain in the United States, 2000-2010. *Med Care*. 51:870–8.
3. BNN., 2003, Situasi permasalahan penyalahgunaan dan peredaran gelap narkoba. Indonesia, p.1-65.
4. Lee KA, Ganta N, Horton JR, Chai (2016). Evidence for Neurotoxicity Due to Morphine or Hydromorphone in Renal Impairment: A Systematic Review. *Palliat Med* . 19(11): 1179-1187.
5. Boronat MA, Garcia-Fuster MJ, Garcia-Sevilla JA. (2001). Chronic Morphine Induces up-Regulation of The pro-Apoptotic Fas Receptor and down-Regulation of the anti-Apoptotic Bcl-2 Oncoprotein in Rat Brain. *Br Pharmacol*. 134: 1263–1270.
6. Cunha-Oliveira T, Rego AC, Oliveira CR. (2008). Cellular and Molecular Mechanisms Involved in The Neurotoxicity of Opiat and Psychostimulant drugs. *Brain Res Rev*. 58:192–208
7. Rogers R. D. et al. (1999). Dissociable Deficits in the Decision-Making Cognition of Chronic Amphetamine Abusers, Opiate Abusers, Patients with Focal Damage to Prefrontal Cortex, and Tryptophan-Depleted Normal Volunteers: Evidence for Monoaminergic Mechanisms. *Neuropsychopharmacology*. 20(4): 322-39.
8. Kou Z, Sun D. (2016). New Era of Treatment and Evaluation of Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury. *Neural Regen Res*. 11(1): 6.
9. Omar M.E. Abdel-Salam. (2011). Stem Cell Therapy for Alzheimer's Disease. *CNS Neurol Disord-DR*. 10:459-485.
10. Sandhu JK, Roberts TJ, Price J, Meade TJ, Williams SC, Modo M (2004). A Quantitative Comparison of Unilateral Versus Bilateral Neural Stem Cell Transplantation in the 3-Nitropropionic Acid Model of Huntington's Disease by Contrast Agent-Enhanced MRI. *Proc.Intl. Soc. Mag. Reson. Med*. 11.
11. Kelly S, Bliss TM, Shah AK, Sun GH, Ma M, Foo WC, Masel J, Yenari MA, Weissman IL, Uchida N, Palmer T, Steinberg GK. (2004). Transplanted Human Fetal Neural Stem Cells

- Survive, Migrate, and Differentiate in Ischemic Rat Cerebral Cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 101: 11839-11844.
12. Lee HJ, Kim KS, Kim EJ, Choi HB, Lee KH, Park IH, Ko Y, Jeong SW, Kim SU. (2007). Brain Transplantation of Immortalized Human Neural Stem Cells Promotes Functional Recovery in Mouse Intracerebral Hemorrhage Stroke Model. *J Stem Cells.* 25(5):1204-1212.
  13. Zhao G, McCarthy NF, Sheehy PA, Taylor RM. (2007). Comparison of The Behavior of Neural Stem Cells in The Brain of Normal and Twitcher Mice After Neonatal Transplantation. *Stem Cells Dev.* 16(3): 429-438.
  14. Xiao M, Klueber KM, Lu C, Guo Z, Marshall CT, Wang H, Roisen FJ. (2005). Human Adult Olfactory Neural Progenitors Rescue Axotomized Rodent Rubrospinal Neurons and Promote Functional Recovery. *Exp. Neurol.* 194(1): 12-30.
  15. Zhu J, Zhou L, Xing WF. (2006). Tracking Neural Stem Cells in Patients with Brain Trauma. *N. Engl. J. Med.* 355(22) : 2376-2378.
  16. Lee ST, Chu K, Park JE, Lee K, Kang L, Kim SU, Kim M. (2005). Intravenous Administration of Human Neural Stem Cells Induces Functional Recovery in Huntington's Disease Rat Model. *Neurosci. Res.* 52: 243-249.
  17. Takeuchi H, Natsume A, Wakabayashi T, Aoshima C, Shimato S, Ito M, Ishii J, Maeda Y, Hara M, Kim SU, Yoshida J. (2007). Intravenously Transplanted Human Neural Stem Cells Migrate to The Injured Spinal Cord in Adult Mice in an SDF-1- and Hgf-Dependent Manner. *Neurosci. Lett.* 426 : 69-74.
  18. Pluchino S, Zanotti L, Rossi B, Brambilla E, Ottoboni L, Salani G, Martinello M, Cattalini A, Bergami A, Furlan R, Comi G, Constantin G, Martino G. (2005). Neurosphere-Derived Multipotent Precursors Promote Neuroprotection by an Immunomodulatory Mechanism. *Nature.* 436: 266-271.
  19. Politi LS, Bacigaluppi M, Brambilla E, Cadioli M, Falini A, Comi G, Scotti G, Martin G, Pluchino S. (2007). Magnetic-Resonance Based Tracking and Quantification of Intravenously Injected Neural Stem Cell Accumulation in The Brains of Mice with Experimental Multiple Sclerosis. *J Stem Cells.* 25(10): 2583-2592.
  20. Chu K, Kim M, Chae SH, Jeong SW, Kang KS, Jung KH, Kim J, Kim YJ, Kang L, Kim SU, Yoon BW. (2004). Distribution and in situ Proliferation Patterns of Intravenously Injected Immortalized Human Neural Stem-Like Cells In Rats with Focal Cerebral Ischemia. *Neurosci. Res.* 50(4): 459-465.
  21. Mahmood A, Lu D, Chopp M. (2004). Intravenous Administration of Marrow Stromal Cells (Mscs) Increases The Expression of Growth Factors in Rat Brain After Traumatic Brain Injury. *J. Neurotrauma.* 21(1) : 33-39.
  22. Laplagne DA, Eposito MS, Piatti VC, Morgenstern NA, Zhao C, van Praag H, Gage FH, Schinder AF. (2006). Functional Convergence of Neurons Generated in The Developing and Adult Hippocampus. *PLoS Biol.* 4: e409.
  23. Lie DC, Dzieczapolski G, Willhoite AR, Kaspar BK, Shults CW, Gage FH. (2002). The Adult Substantia Nigra Contains Progenitor Cells with Neurogenic Potential. *J. Neurosci.* 22(15): 6639-6649.
  24. Tramullas M, Martinez-Cue C, Hurler MA, 2008. Chronic administration of hero in to mice produces up-regulation of brain apoptosis-related proteins and impairs spatial learning and memory. *Neuropharmacology* 54, 640– 652.



25. Mao J, Sung B, Ji RR, Lim G, 2002. Neuronal apoptosis associated with morphine tolerance: evidence for an opiate-induced neurotoxic mechanism. *J. Neurosci.* 22, 7650–7661.
26. Hu S, Sheng WS, Lokensgard JR, Peterson PK, 2002. Morphine induces apoptosis of human microglia and neurons. *Neuropharmacology* 42, 829 – 836.
27. Cunha-Oliveira T, Rego AC, Garrido J, Borges F, Macedo T, Oliveira CR, 2007. Street heroin induces mitochondrial dysfunction and apoptosis in rat cortical neurons. *Neurochem.* 101, 543–554
28. Sastry PS, Rao KS. (2000). Apoptosis and The Nervous System. *J. Neurochem.* 74:1 - 20.
29. Shuxian H, Wen SS, James RL, Phillip KP. (2002). Morphine Induces Apoptosis of Human Microglia and Neurons. *Neuropharmacology.* 42:829–836.
30. Ringden O, Okas M, Uhlin M, Uzunel M, Remberger M, Mattsson (2008). Unrelated Cord Blood and Mismatched Unrelated Volunteer Donor Transplants, Two Alternatives in Patients who Lack an HLA-Identical Donor. *Bone Marrow Transplant.* 42: 643–648.
31. Yuan J, Yankner BA. (2000). Apoptosis in The Nervous System. *Nature.* 407:802 - 809.
32. Katebi SN, Razavi Y, Zeighamy, Alamdary S, Khodaghali F, Haghparast A. (2013). Morphine could increase apoptotic factors in the nucleus accumbens and prefrontal cortex of rat brain's reward circuitry. *Brain Res.* 1540, 1–8.
33. McGuckin C, Jurga M, Ali H, Strbad M, Forraz N. (2008). Culture of Embryonic-like Stem Cells from Human Umbilical Cord Blood and on ward Differentiation to Neural Cells In Vitro. *Nat Protoc.* 3:1046–1055.
34. Ballen K, Barker N, Stewart K, Greene F, Lane A. (2008). Collection and Preservation of Cord Blood for Personal Use. *Biol Blood Marrow Transplant.* 14: 356–363.
35. Pipes B, Tsang T, Peng S, Fiederlein R, Graham M, Harris D. (2006). Telomere Length Changes After Umbilical Cord Blood Transplant. *Transfusion.* 46: 1038– 1043.
36. Watt S, Contreras M. (2005). Stem Cell Medicine: Umbilical Cord Blood and Its Stem Cell Potential. *Semin Fetal Neonatal Med.* 10: 209–220.
37. Rocha V, Labopin M, Sanz G, Arcese W, Schwerdtfeger R, Bosi A, Jacobsen N, Ruutu T, De Lima M, Finke J, Frassoni F, Gluckman (2004). Transplants of Umbilicalcord Blood or Bone Marrow from Unrelated Donors in Adults with Acute Leukemia. *N Engl J Med.* 351: 2276– 2285.
38. Behzad-Behbahani A, Pouransari R, Tabei Z, Rahiminejad S, Robati M, Yaghoobi R, Nourani H, Ramzi M, FarhadiAndarabi A, Mojiri A, Rahsaz M, Banihashemi M, Zare (2005). Risk of Viral Transmission via Bone Marrow Progenitor Cells versus Umbilical Cord Blood Hematopoietic Stem Cells in Bone Marrow Transplantation. *Transplant Proc.* 37: 3211– 3212.
39. Buzanska L, Machaj EK, Zablocka B, Pojda Z, Domanska-Janik K. (2002). Human Cord Blood-derived Cells Attain Neuronal and Glial Features In Vitro. *Journal of Cell Science.* 115:2131-2138.
40. Sanchez-Ramos J, Song S, Kamath SG, Zigova T, Willing A, Cardozo-Pelaez F, Stedeford T, Chopp M, Sanberg PR. ( 2001). Expression of Neural Markers in Human Umbilical Cord Blood. *Exp Neurol.* 171: 109 -115.



**PERAN WHEY-ACIDIC-PROTEIN  
FOUR DISULFIDE CORE DOMAIN 2  
(WFDC2) SEBAGAI BIOMARKER  
MUTAKHIR DALAM DETEKSI DAN  
DIAGNOSIS DINI KANKER OVARIUM**

**Desy Natalia<sup>1</sup>, Ivana Beatrice Alberta<sup>1</sup>, Astrid  
Dwijayanti<sup>1</sup>**

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

**ABSTRAK**

**Pendahuluan:** Kanker ovarium memiliki peranan yang besar sebagai penyebab kasus dan kematian di seluruh dunia dan telah diperkirakan hingga tahun 2025 akan meningkat menjadi penyebab kematian terbesar melebihi penyakit jantung. Indonesia merupakan salah satu negara berkembang yang memiliki tingkat kematian akibat kanker ovarium ketiga tertinggi se-Asia setelah China dan India. Prevalensi kanker ovarium seharusnya dapat ditekan apabila deteksi dan diagnosis dini dapat ditegakkan. Namun, deteksi yang saat ini digunakan yaitu CA125 masih kurang memadai sebagai diagnosis stadium awal kanker ovarium karena *biomarker* ini memiliki sensitivitas dan spesifitas yang tinggi hanya pada stadium lanjut yang merupakan stadium yang sudah cukup terlambat untuk diobati.

**Pembahasan:** Overekspresi WFDC2 pada penelitian *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan adanya kontribusi yang signifikan pada proliferasi, kecepatan pertumbuhan sel, kemampuan invasif, dan pertumbuhan yang independen pada sel tumor. Selain itu, WFDC2 memiliki sensitivitas dan spesifitas yang lebih tinggi pada stadium awal kanker (stadium 1 dan 2) dibanding CA125 maupun kombinasi CA125+WFDC2 sehingga hal ini sangat menguntungkan klinisi untuk deteksi awal kanker ovarium.

**Kesimpulan:** WFDC2 dapat digunakan sebagai biomarker untuk deteksi dan diagnosis dini kanker ovarium.

**Kata kunci:** biomarker, HE4, kanker ovarium, WFDC2

**ABSTRACT**

**Introduction:** Ovarian cancer has a major role as the causes of prevalence and deaths worldwide and has been estimated at 2025 they will rise over heart disease as the largest cause of death. Indonesia is one of the developing countries that have the death rate from ovarian cancer is the third-highest in Asia after China and India. The prevalence of ovarian cancer could be suppressed if the detection and early diagnosis can be established. However, detection of which is currently used is CA125 is still inadequate as a diagnosis of early-stage ovarian cancer because this biomarker has high sensitivity and specificity only at an advanced stage which is the stage is already quite late to be treated.

**Discussion:** The overexpression WFDC in *vitro* and *in vivo* indicate a significant contribution to the proliferation, cell growth rate, invasive capability, and independent growth in tumor cells. Additionally, WFDC2 has a higher sensitivity and specificity in early-stage cancer (stage 1 and 2) compared to CA125 and combination of CA125+WFDC2 so it is very advantageous for clinician to detect ovarian cancer earlier.

**Conclusion:** WFDC2 can be used as a biomarker for the detection and early diagnosis of ovarian cancer.

**Keywords:** biomarker, HE4, ovarian cancer, WFDC2





## 1. PENDAHULUAN

Kanker ovarium merupakan keganasan ketiga dan penyebab kematian paling umum kedua kategori kanker ginekologi di seluruh dunia. Insiden kanker ovarium pada tahun 2017 mencapai 22.440 wanita.<sup>[1]</sup> Bukti-bukti yang akurat mengindikasikan bahwa peningkatan usia, riwayat keluarga dengan kanker payudara atau ovarium, *nulliparity* serta paparan radiasi dan asbes merupakan faktor risiko untuk kanker ovarium.<sup>[2,3]</sup> Selama dua dekade terakhir, angka kematian kanker ovarium cenderung meningkat tetapi tidak berlaku pada beberapa negara maju, seperti di Eropa, Amerika Utara, dan Inggris yang terjadi secara signifikan pada wanita paruh baya. Penurunan angka kematian pada negara-negara tersebut dapat ditekan akibat kemajuan terapi salah satunya kontrasepsi oral (OC) yang sering digunakan dan sudah diperkenalkan sejak dini. Kontrasepsi oral memiliki efek perlindungan jangka panjang terhadap risiko kanker ovarium. Kemajuan dalam diagnosis (biomarker kanker) dan pengobatan juga mempengaruhi penurunan angka kematian terutama di negara-negara berpenghasilan tinggi.<sup>[4]</sup>

Saat ini, beberapa negara maju seperti Perancis, Jerman, Italia, Polandia, Spanyol, Inggris, Amerika Serikat dan Jepang diprediksikan akan mengalami penurunan angka kematian akibat kanker ovarium hingga tahun 2020. Berbeda halnya dengan prevalensi kanker ovarium di negara-negara berkembang khususnya di Asia, yang telah tercatat memiliki 110.526 kasus kanker ovarium pada tahun 2012, salah satunya adalah Indonesia. Indonesia merupakan negara dengan peringkat ketiga tertinggi dalam kasus dan kematian akibat kanker ovarium.

Kurangnya skrining untuk kanker ovarium menyebabkan diagnosis penyakit ini menjadi terlambat bahkan pada praktik lapangan ditemukan telah mencapai stadium lanjut dan terminal. Di Asia, wanita yang didiagnosis memiliki kanker ovarium telah mencapai stadium 3 (71%) atau stadium 4 (31%). Dengan kata lain, proses identifikasi penyakit ini untuk menghasilkan diagnosis kerja yang pasti masih cukup sulit dan *survival rate* cukup rendah<sup>[5]</sup>

Menurut WHO (2012), peningkatan populasi lansia menyebabkan bertambahnya insidensi hingga dapat mencapai 19,3 juta pada 2025 di negara berkembang. Bahkan, diperkirakan kematian akibat kanker ovarium akan melebihi faktor kematian utama di dunia yaitu penyakit jantung.

Faktor-faktor penting yang dapat mengurangi insidensi dan kematian akibat kanker ovarium diantaranya adalah pengukuran *Human Development Index* (HDI), terapi-terapi, pengobatan secara menyeluruh, serta kesadaran dalam memodifikasi gaya dan pola hidup. Selain itu, penemuan *biomarker* kanker yang lebih signifikan dapat membantu deteksi dan diagnosis dini kanker ovarium sehingga dapat segera dilakukan intervensi. *Biomarker* yang umum diketahui untuk kanker ovarium adalah CA-125. Baru-baru ini ditemukan *biomarker* baru yaitu *Whey-acidic-protein Four-Disulfide Core Domain 2* (WFDC2) yang mengkodekan protein *Human Epididymis 4* (HE4).

WFDC2 atau yang biasa dikenali sebagai kelompok *Whey-Acidic-Protein* (WAP) merupakan gen yang mengkode *Human Epididymis 4* protein. Normalnya, WFDC2 ditemukan di daerah saluran pernapasan, saluran reproduksi, ginjal, mukosa kolon, dan banyak diekspresikan pada kanker paru, kanker payudara, dan juga kanker pankreas. Ekspresi dari WFDC2 diketahui juga ditemukan pada kanker ovarium. Beberapa studi membuktikan bahwa WFDC2 sangat berperan dalam perkembangan dan pertumbuhan sel kanker. WFDC2 juga memberikan spesifisitas dan sensitivitas yang lebih baik dibanding biomarker lainnya. Diketahui pula bahwa HE4 yang dikodekan oleh WFDC2 menunjukkan sensitivitas untuk membedakan diagnosis banding dari tumor ovarium *benign* atau *malignant*. Oleh karena itu, kami menduga bahwa WFDC2 memiliki peranan penting dalam mendeteksi kanker ovarium untuk selanjutnya menjadi prospektif yang baik dalam menentukan deteksi awal, diagnosis dini, prognosis serta tatalaksana yang tepat.

Tujuan dari studi pustaka ini adalah untuk memaparkan bukti-bukti ilmiah bahwa WFDC2 dapat digunakan



sebagai *biomarker* kanker ovarium yang lebih spesifik dibanding *biomarker* yang sudah ada. Selain itu, kami ingin memaparkan cara deteksi dan diagnosis dini kanker ovarium menggunakan WFDC2.

## 2. PEMBAHASAN

### 2.1 Kanker ovarium

Kanker ovarium adalah suatu penyakit ginekologi yang paling ganas dan dapat digolongkan menjadi 2 karakteristik, yaitu epitelial dan non-epitelial. Sekitar 90% kanker ovarium bersifat epitelial. Hingga saat ini, kanker ovarium merupakan penyakit yang sangat mematikan di beberapa negara maju apalagi negara berkembang dibandingkan dengan jenis kanker lain sehingga wanita dengan kanker ini memiliki *5-years survival rate* hanya 30%. Sayangnya, gejala yang ditimbulkan (sakit perut dan pembengkakan) biasanya terjadi pada stadium lanjut dan lebih dari duapertiga kanker ovarium terdeteksi setelah tumor menyebar di luar ovarium.<sup>[6]</sup>

Penelitian menunjukkan bahwa peningkatan usia, *nulliparity*, paparan radiasi dan asbes, stimulasi hormonal, peradangan kronis, serta mutasi gen-gen merupakan faktor risiko untuk kanker ovarium. Perempuan memiliki 5-15% peningkatan risiko apabila keluarga inti memiliki riwayat kanker ovarium dan telah diakui oleh hampir 98% dokter di negara maju. Sindrom kanker *Breast-Ovarian* biasanya berhubungan dengan mutasi pada gen BRCA1 atau BCRA2. Sebagian besar faktor risiko, yaitu reproduksi dan hormonal, kecuali faktor menyusui dan proses ovulasi, dikaitkan dengan penyebab kanker ovarium secara keseluruhan. Faktor risiko kanker ovarium juga dapat berasal dari pola makan dan biasanya rentan pada pasien obesitas. Perempuan yang mengalami obesitas memiliki tumor yang lebih agresif akibat pengendapan jaringan adiposa berlebih yang dapat mengarah pada peningkatan regulasi jalur proliferasi sel sehingga meningkatkan pertumbuhan tumor dan metastasis.<sup>[7]</sup>

Untuk mendiagnosis kanker ovarium, tentu banyak gejala yang dapat dinilai. Gejala paling umum yang terkait dengan kanker ovarium adalah perut

kembung, peningkatan ukuran perut, nyeri panggul, nyeri perut, merasa penuh dengan cepat, kesulitan makan, dan poliuria. Apabila gejala ini terjadi lebih dari 12 kali per bulan, maka kemungkinan kanker ovarium harus ditegakkan. Hal ini penting bagi perempuan dan praktisi untuk menyadari bahwa kanker ovarium bukanlah "*silent disease*".<sup>[8]</sup>

Kanker ovarium memiliki morfologi mirip dengan endometrium normal yang menunjukkan formasi atau struktur kelenjar yang jelas tetapi disertai juga diferensiasi skuamosa. Berbeda dengan karsinoma serosa, lebih dari 50% adenokarsinoma endometrioid hanya terbatas pada ovarium saat diagnosis dan nukleus atipik biasanya kurang jelas. Sekitar 10% dari karsinoma ovarium menunjukkan diferensiasi sel yang jelas.

Proses pemetaan hingga terjadinya kanker ovarium (malignan) telah disepakati oleh banyak organisasi onkologi di berbagai negara di dunia dalam beberapa stadium/*stage*<sup>[9]</sup> :

- a. Stadium I: Tumor terbatas pada ovarium atau tuba falopi
  - i. IA (T1a-N0-M0): Tumor terbatas pada 1 ovarium (kapsul utuh) atau tuba falopi; tidak ada tumor di luar ovarium atau permukaan tuba falopi; tidak ada sel-sel ganas.
  - ii. IB (T1b-N0-M0): Tumor terbatas pada kedua ovarium (kapsul utuh) atau tuba falopi; tidak ada tumor di luar ovarium atau permukaan tuba falopi; tidak ada sel-sel ganas.
  - iii. IC: Tumor tersebar baik di dalam maupun di permukaan pada 1 atau kedua ovarium
  - iv. atau saluran tuba dan kapsul telah pecah sebelum dilakukan tindakan operasi.
- b. Stadium II: Tumor melibatkan 1 atau kedua ovarium atau saluran tuba dengan ekstensi panggul (bawah pinggir panggul) atau kanker peritoneal primer.  
Pada stage ini, masih sulit untuk menentukan apakah pasien mengalami kanker ovarium atau tidak. Di tahap ini, tumor telah mengalami



perluasan atau penempalan pada uterus dan/atau tuba falopi dan/atau ovarium. Selain itu, tumor juga telah mengalami tahap perluasan tumor ke jaringan intraperitoneal panggul.

- c. Stadium III: Tumor telah melibatkan 1 atau kedua ovarium atau saluran tuba dengan bukti sitologi atau histologi bahwa pada tahap ini tumor juga telah mengalami penyebaran ke peritoneum di luar pelvis dan/atau metastasis ke kelenjar getah bening retroperitoneal. Metastasis yang terjadi hingga ke kelenjar getah bening dapat mencapai lebih dari 10mm.
- d. Stadium IV: metastasis lebih jauh, tidak termasuk metastasis peritoneal. Pada tahap ini, metastasis sudah menyebar ke parenkim hati, limpa, ekstra-abdomen

Dari setiap gejala dan diagnosis, dapat diambil beberapa jalan pengobatan. Saat ini, wanita yang memiliki sindrom herediter atau riwayat keluarga kanker ovarium dapat mengambil tindakan pencegahan dengan menggunakan kontrasepsi oral (dapat menurunkan risiko hingga 30%-60%) atau menjalani operasi untuk mengurangi risiko. Wanita berisiko tinggi juga disarankan untuk menerima ooferektomi setelah melahirkan atau tidak lebih dari usia 30 tahun Skrining dan deteksi dini berguna untuk mengetahui lebih awal seseorang mengalami gejala kanker ovarium dan tes skrining yang lebih spesifik diharapkan dapat digunakan untuk deteksi kanker ovarium di masa depan. Untuk wanita berisiko tinggi, tes darah CA-125 dan USG transvaginal dapat direkomendasikan. CA-125 memiliki sensitifitas 80% dan spesifitas 97% pada kanker epitelial (untuk stadium III atau IV) tetapi memiliki sensitifitas 30% pada kanker stadium I. CA-125 terutama berguna pada diagnosis populasi yang berisiko dan dalam penetapan tatalaksana pengobatan. Namun, CA-125 tidak memadai sebagai biomarker untuk diagnosis kanker ovarium.<sup>[10]</sup>

## 2.2 WFDC2

*Human epididymis protein 4* (HE 4) adalah protein yang terdeteksi pada serum manusia dan merupakan salah satu dari empat protein yang persentase kandungannya tinggi di epididimis (di bagian distal epididimis). *WFDC2* diperkirakan memiliki peranan dalam proses pematangan sperma<sup>[11]</sup> dan diyakini memiliki peran dalam imunitas alamiah (*innate immunity*)<sup>[13]</sup> *HE 4* tergolong dalam famili *Whey-Acidic-Protein (WAP)* yang mengandung dua domain inti dan empat disulfida (*WFDC2*). Gen *HE 4* terletak pada kromosom 20q12-13 (**Gambar 1**, terlampir) yang umumnya berfungsi sebagai proteinase inhibitors.<sup>[11-13]</sup>

Keberadaan kromosom 20q12-13 banyak dikaitkan dengan kanker payudara dan kanker ovarium. Pada kromosom ini pula ditemukan kurang lebih 14 gen yang mengkodekan domain *WFDC*. Berbagai protein famili *WFDC* lainnya ditemukan juga di berbagai tempat lainnya seperti pada saluran reproduksi pada pria dan wanita, ginjal, saluran pernapasan dan beberapa tumor diantaranya kanker kolon dan ginjal. *WFDC 2* memiliki kesamaan struktur dengan elafin dan antileukoproteinase 1 yang juga merupakan *whey-acidic-protein* dan memainkan peran dalam mengatur perkembangan dari berbagai tipe karsinoma.<sup>[14,15]</sup>

Cara mendeteksi kanker ovarium dengan melihat kadar *WFDC2* dalam serum adalah sebagai berikut:

Langkah-langkah kerja *WFDC2* :

1. *Marker selection*
2. *Clinical blood specimens* (pengambilan darah SST (*serum separator*) dan EDTA *vacutainer* (ditempatkan di freezer selama 4 jam dari waktu pengambilan) disentrifugasi untuk memisahkan serum-serum SST dan EDTA, kemudian di mikrosentrifugasi dan disimpan dengan suhu -80°C.
3. *Immunoassays* dengan menggunakan *bead, based immunoassay*, ELISA
4. *Statistical methods*



### 2.3. WFDC2 terhadap Kanker Ovarium

Kadar WFDC2 atau HE4 dan CA125 secara umum meningkat pada kanker ovarium. Peningkatan ini dapat digunakan untuk mendeteksi kanker ovarium. Namun, CA125 tidak cukup sensitif dalam mendeteksi kanker ovarium stadium dini sedangkan deteksi dini inilah yang saat ini dibutuhkan para klinisi untuk menentukan diagnosis, prognosis, dan tatalaksana yang akurat. Ekspresi HE4 muncul di awal stadium kanker sebanyak 3 kali lipat lebih tinggi dibanding CA125 dan 2 kali lipat lebih tinggi dibanding kombinasi HE4+CA125.

Dari **tabel 1** (terlampir), dapat dilihat bahwa HE4 memiliki konsentrasi yang lebih tinggi secara signifikan dibanding dengan CA125 maupun kombinasi HE4+CA125 terutama pada stadium awal (stadium 1 dan 2) sehingga hal ini membuktikan bahwa HE4 dapat menjadi biomarker mutakhir pada kanker ovarium.

HE4 memberikan efek pada proliferasi sel tumor terutama pada siklus sel. Overekspresi HE4 berpengaruh pada pertumbuhan sel yang lebih cepat. Hal ini dibuktikan dengan penelitian Chen et al. yang dapat dilihat pada **Gambar 2A** (terlampir). Untuk mencapai volume massa tumor yang sama, SKOV3-NA atau sel dengan overekspresi WFDC2 hanya membutuhkan 42 hari sedangkan SKOV3-209 membutuhkan 66 hari. Hal ini berarti WFDC2 memberikan efek pertumbuhan sel yang cepat sehingga mengakibatkan pertumbuhan massa kanker menjadi lebih cepat.

Melanjutkan hasil positif dari eksperimen in vitro, penelitian ini dicobakan pada tikus (in vivo). Baik klon overekspresi WFDC2 (SKOV3-NA) maupun kontrol (SKOV3-209) diinjeksikan pada mencit SCID. Pada minggu ke-6, massa tumor dieksisi kemudian ditimbang dan diperoleh bahwa keadaan overekspresi WFDC2 dapat menginduksi percepatan pertumbuhan sel tumor dan berat tumor pada SKOV3-NA mencapai 3 kali lipat lebih berat dibanding kontrol ( $p < 0,05$ ).

Pewarnaan imunohistokimia pada antibodi BrdU dilakukan untuk mendeteksi fase S pada siklus sel. Overekspresi HE4 mengandung rata-rata sel positif BrdU lebih tinggi (warna

coklat) dibandingkan dengan kontrol ( $p < 0,05$ ) sehingga hal ini berpengaruh pada proliferasi sel dimana peningkatan siklus sel berakibat semakin besarnya massa tumor.

Overekspresi HE4 meningkatkan kemampuan invasif dan pertumbuhan independen dari sel EC. Pertumbuhan ini dikarakteristikan dengan fenotip malignan atau ganas pada beberapa sel kanker. **Gambar 3** (terlampir) menunjukkan lapang pandang mikroskop untuk setiap sel dan hasil hitung jumlah sel dari *matrigel invasion assay*. Pada sel overekspresi HE4 (Ark2-HE4-C3 and -C7) terlihat lebih banyak sel yang menginvasi melewati membran permeabel dibandingkan dengan sel kontrol (Ark2-PC1). Sedangkan sel dengan kadar HE4 yang rendah (Ark2-HE4-C9) tidak terlihat adanya perubahan kemampuan invasif. (Gambar 3 bawah) Dari penghitungan sel, terlihat peningkatan aktivitas invasi yang signifikan (warna ungu, ditandai dengan anak panah) pada sel overekspresi Ark2-HE4-C3 dan -C7 dibandingkan dengan sel kontrol Ark2-PC1. ( $p < 0,05$ ), ditandai dengan tanda.<sup>[16]</sup>

### 3. SIMPULAN

Deteksi dini kanker ovarium dengan biomarker WFDC2 dilakukan dengan pungsi vena yang dilanjutkan dengan *immunoassay* seperti ELISA. Dari bukti-bukti ilmiah dan pembahasan yang telah kami paparkan, maka dapat disimpulkan bahwa WFDC2 dapat digunakan sebagai biomarker mutakhir dalam deteksi dan diagnosis dini kanker ovarium karena overekspresi WFDC2 terbukti meningkatkan proliferasi sel, pertumbuhan sel yang lebih cepat sehingga menghasilkan massa yang lebih berat. Selain itu, overekspresi WFDC2 juga menyebabkan sel memiliki kemampuan invasif dan pertumbuhan yang independen.

### 4. SARAN

Dikarenakan penemuan penggunaan biomarker WFDC2 ini masih tergolong baru maka penulis mengharapkan adanya studi maupun penelitian lebih lanjut mengenai penerapan aplikatif pada manusia.



Penulis juga mengharapkan tinjauan pustaka ini dapat dikembangkan lagi sehingga kedepannya deteksi dan diagnosis dini kanker ovarium menjadi suatu tren yang patut diketahui setiap klinisi terutama pada lini pertama. Kami juga mengharapkan kajian yang lebih dalam agar *biomarker* ini dapat digunakan sebagai alat skrining kanker ovarium pada populasi berisiko.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Ovarian Cancer - Cancer Stat Facts [Internet]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>
2. Gong T-T, Wu Q-J, Vogtmann E, Lin B, Wang Y-L. Age at menarche and risk of ovarian cancer: A meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2013 Jun;132:2894–900.
3. C LV. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP* [Internet]. 2016 2016; Available from: <http://europepmc.org/abstract/med/26731563>
4. Malvezzi M, Carioli G, Rodriguez T, Negri E, Vecchia CL. Global trends and predictions in ovarian cancer mortality. *Ann Oncol*. 2016 Nov;27:2017–25.
5. The incidence and mortality of ovarian cancer and their relationship with the Human Development Index in Asia [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4817525/>
6. Cancer S of Ovarian. Ovarian Cancer and Body Size: Individual Participant Meta-Analysis Including 25,157 Women with Ovarian Cancer from 47 Epidemiological Studies. *PLoS Med* [Internet]. 2012 Apr. Available from: <http://search.proquest.com/docview/1288096351/abstract/FAB9D2AF371B4B13PQ/1>
7. Farghaly SA. Ovarian cancer in obese women: risk and optimal medical and surgical treatment options. *Womens Health*. 2015;11:261–3.
8. Symptoms Associated With Ovarian Cancer : Clinical Obstetrics and Gynecology [Internet]. LWW. Available from: [http://journals.lww.com/clinicalobgyn/Fulltext/2012/03000/Symptoms\\_Associated\\_With\\_Ovarian\\_Cancer.5.aspx](http://journals.lww.com/clinicalobgyn/Fulltext/2012/03000/Symptoms_Associated_With_Ovarian_Cancer.5.aspx)
9. Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynecol Obstet*. 2014 Jan;124:1–5.
10. Longuespée R, Boyon C, Desmons A, Vinatier D, Leblanc E, Farré I, et al. Ovarian cancer molecular pathology. *Cancer Metastasis Rev*. 2012 Dec; 31:713–32.
11. Simmons AR, Baggerly K, Bast RC. The Emerging Role of HE4 in the Evaluation of Epithelial Ovarian and Endometrial Carcinomas. *Oncology*. 2013 Jun;27:548–56.
12. Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol*. 2006 Jun;19:847–53.
13. Jiang S-W, Chen H, Dowdy S, Fu A, Attewell J, Kalogera E, et al. HE4 Transcription- and Splice Variants-Specific Expression in Endometrial Cancer and Correlation with Patient Survival. *Int J Mol Sci*. 2013;14:22655–77.
14. Bouchard D, Morisset D, Bourbonnais Y, Tremblay GM. Proteins with whey-acidic-protein motifs and cancer. *Lancet Oncol*. 2006 Feb;7:167–74.
15. Chen Y, Mu X, Wang S, Zhao L, Wu Y, Li J, et al. WAP four-disulfide core domain protein 2 mediates the proliferation of human ovarian cancer cells through the regulation of growth-and apoptosis-associated genes. *Oncol Rep*. 2013;29:288–96.
16. Li J, Chen H, Mariani A, Chen D, Klatt E, Podratz K, et al. HE4



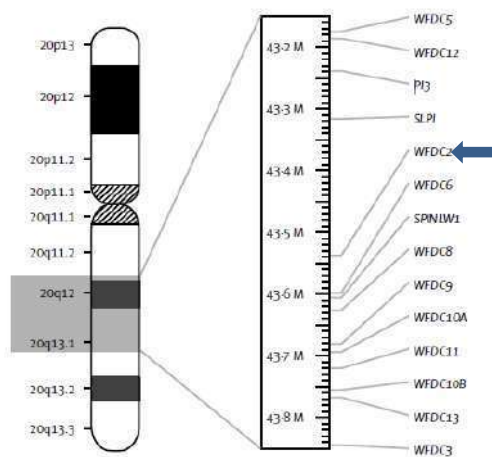
- (WFDC2) promotes tumor growth in endometrial cancer cell lines. *Int J Mol Sci.* 2013;14:6026–6043.
17. Bouchard D, Morisset D, Bourbonnais Y, Tremblay GM. Proteins with whey-acidic-protein motifs and cancer. *Lancet Oncol.* 2006 Feb;7:167–74.
  18. Ghasemi N, Ghobadzadeh S, Zahraei M, Mohammadpour H, Bahrami S, Ganje MB, et al. HE4 combined with CA125: favorable screening tool for ovarian cancer. *Med Oncol.* 2014 Jan;31:1–6.



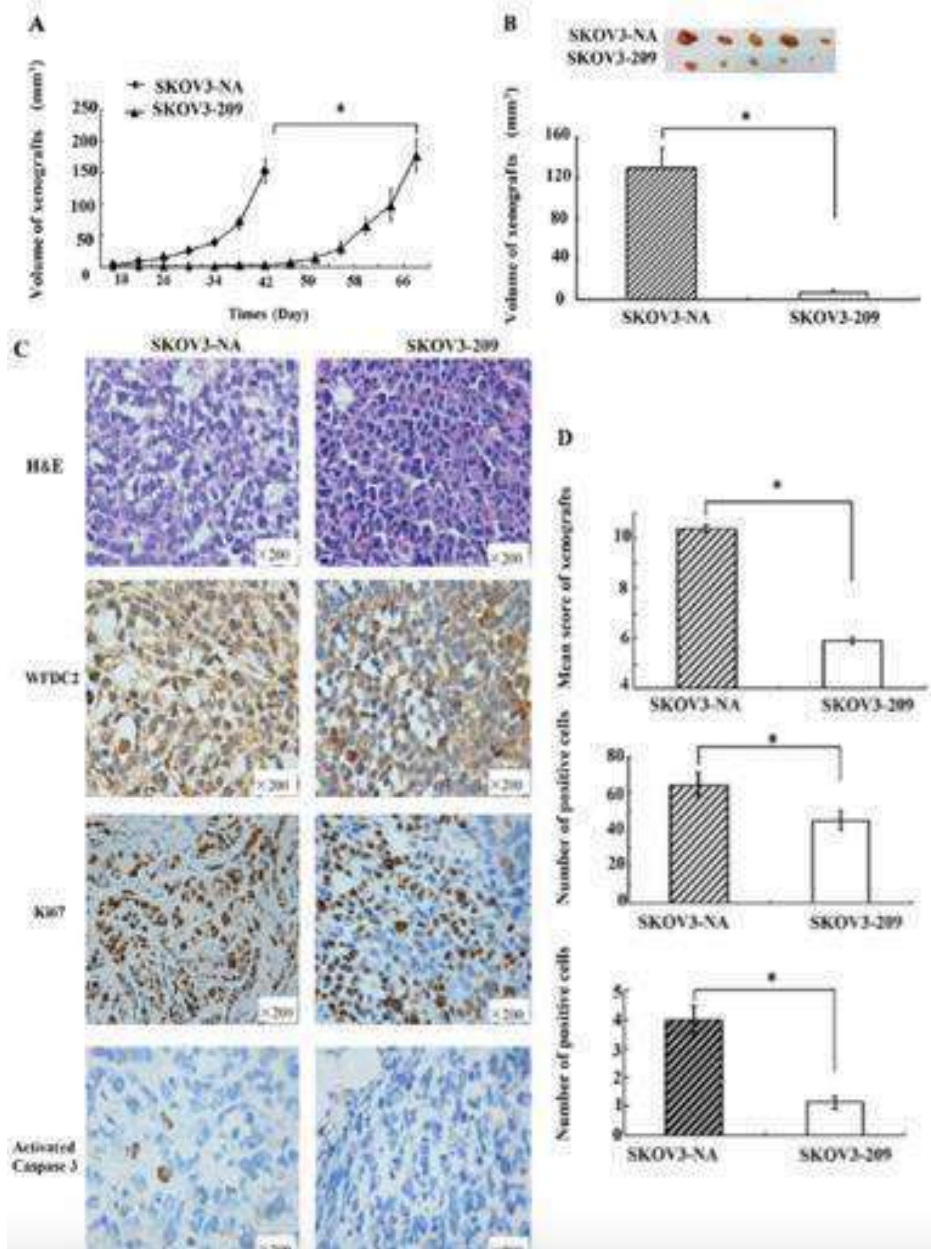
## LAMPIRAN

**Tabel 1.** Konsentrasi biomarker pada plasma pasien berdasarkan stadium kanker ovarium.<sup>[18]</sup>

Stages	Number of cases	HE4 (mean ± SEM)	CA125 (mean ± SEM)	HE4 + CA125 (mean ± SEM)
Control	34	85 ± 16	36 ± 5	61 ± 9
I	7	141 ± 25	42 ± 3	91 ± 13
II	4	274 ± 44	85 ± 16	180 ± 30
III	14	369 ± 5	364 ± 58	366 ± 50
IV	7	517 ± 117	768 ± 127	642 ± 93

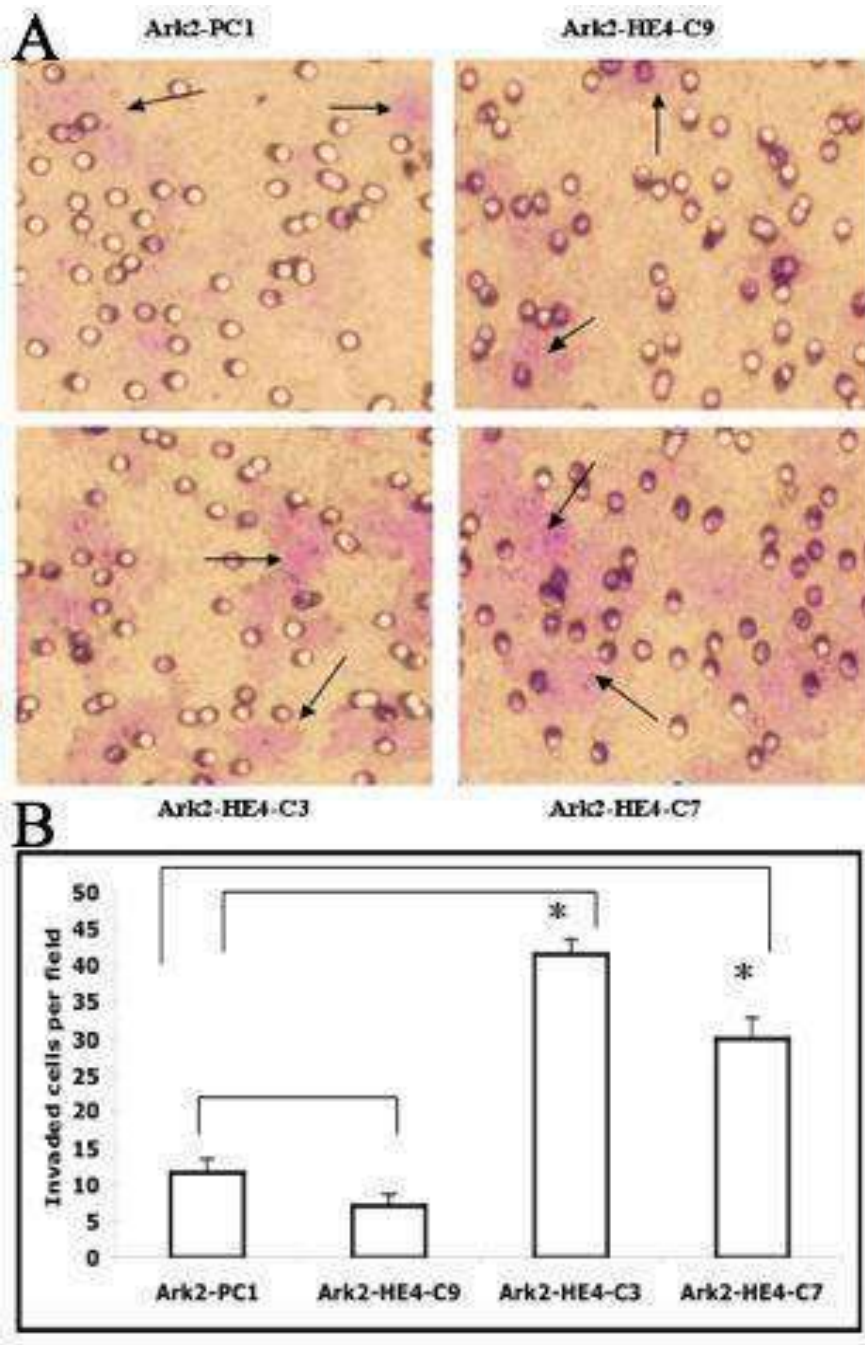


**Gambar 1.** Pemetaan lokasi WFDC2 pada kromosom 20q12-13<sup>[17]</sup>



**Gambar 2.** Tumorigenesis sel pada SKOV3-NA (sel dengan overekspresi WFDC2) dan SKOV3-209 (sel kontrol). (A) Kurva pertumbuhan tumor ( $p < 0,05$ ). (B) Grafik massa tumor pada minggu ke 6. (C) Pewarnaan imunohistokimia pada minggu ke 6 dengan perbesaran 200x. (D) Jumlah kadar protein ditandai dengan jumlah sel positif. ( $p < 0,05$ )<sup>[16]</sup>





**Gambar 3.** Lapang pandang mikroskop (A) dan grafik jumlah invasi sel per lapang pandang (B)<sup>[15]</sup>

**PENGUNAAN KONSEP  
METABOLOMICS DENGAN <sup>1</sup>H NMR  
SPEKTROSKOPI SEBAGAI  
BIOMARKER TERBARU  
DALAM SKRINING DISPEPSIA  
FUNGSIONAL**

**Gilbert Sterling Octavius,<sup>1</sup> Timotius Ivan Hariyanto,<sup>1</sup>  
Prio Wibisono<sup>1</sup>, Theo Audi Yanto<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Fakultas Kedokteran, Universitas Pelita Harapan

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Penyakit Kedokteran, Fakultas  
Kedokteran, Universitas Pelita Harapan, Tangerang

**ABSTRAK**

**Pendahuluan:** Dispepsia fungsional merupakan sebuah penyakit gastrointestinal yang tidak hanya mengganggu kualitas hidup dari pasien tetapi juga secara finansial; Penyakit ini hanya dapat ditegakkan melalui diagnosis eksklusi dan memenuhi kriteria Roma III. Metabolomics merupakan sebuah komponen yang penting dalam bidang biologi sintesis untuk memahami hasil-hasil metabolisme. Salah satu teknik yang menggunakan konsep metabolomics adalah <sup>1</sup>H NMR spektroskopi yang dapat dimanfaatkan untuk menemukan biomarker tertentu yang tidak dapat dideteksi melalui uji laboratorium biasa. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui biomarker yang dapat digunakan untuk mendeteksi pasien dispepsia fungsional dengan menggunakan <sup>1</sup>H NMR dengan cara melakukan tinjauan pustaka dari beberapa jurnal.

**Pembahasan:** Dari hasil tinjauan kami, <sup>1</sup>H NMR spektroskopi menunjukkan perubahan yang signifikan dari hasil plasma pasien untuk gula darah, HDL, LDL, VLDL dan metabolit lainnya. Dibandingkan dengan kontrol, pasien dispepsia fungsional menunjukkan penurunan yang signifikan dari kadar asam laktat, Leu/Ile, asam lemak tidak jenuh, glutamine dan  $\beta$ -glukosa. Sebaliknya, kadar PtdCho, HDL, acetoacetate, proline,  $\alpha$ -glukosa dan LDL/VLDL menunjukkan peningkatan yang signifikan pada pasien dispepsia fungsional dibandingkan dengan pasien kontrol. Leu/Ile dan Ptdcho terpilih menjadi biomarker potensial setelah melalui berbagai uji validasi dan kuantifikasi

**Kesimpulan:** <sup>1</sup>H NMR spektroskopi dapat digunakan sebagai biomarker untuk mendeteksi pasien dispepsia fungsional. Akan tetapi, diperlukan penelitian lebih lanjut terhadap Leu/Ile dan Ptdcho sebagai biomarker potensial yang dapat digunakan untuk skrining pasien dispepsia fungsional secara klinis.

**Kata Kunci:** biomarker, dispepsia fungsional, metabolomics, <sup>1</sup>H NMR spektroskopi

**ABSTRACT**

**Introduction:** Functional dyspepsia is a gastrointestinal tract disease that not only impairs the quality of life but also impair the patients financially; This disease can only be made through diagnosis of exclusion and if it fulfills Rome III criteria. Metabolomics is an important component in the synthetic biology field to understand the products of metabolism. One of the techniques that use the concept of metabolomics is <sup>1</sup>H NMR spectroscopy that can be used to find certain biomarkers that can't be found using basic laboratory equipments. The purpose of this research is to find out whether biomarker can be used to detect patients with functional dyspepsia using <sup>1</sup>H NMR through the method of literature review from various journals.



**Discussion:** From our review,  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy shows significant changes from the patients' plasma for blood glucose, HDL, LDL, VLDL and other metabolites. Compared to control, functional dyspepsia patients show significant decrease in lactic acid, Leu/Ile, unsaturated fatty acid, glutamine and  $\beta$ -glucose. On the other hand, PtdCho, HDL, acetoacetate, proline,  $\alpha$ -glucose and LDL/VLDL show significant increase in functional dyspepsia patients compared with controls. Leu/Ile and Ptdcho are chosen as the selected potential biomarkers after going through various validation and quantification tests.

**Conclusion:**  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy can be used as a biomarker to detect patients with functional dyspepsia. However, further researches need to be done in order for Leu/Ile and Ptdcho can be used as a potential biomarker to screen patients with functional dyspepsia clinically.

**Keywords:** biomarker, functional dyspepsia, metabolomics,  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy

## 1. PENDAHULUAN

Dispepsia fungsional merupakan sebuah penyakit gastrointestinal yang sering dijumpai dalam praktek sehari-hari. Diperkirakan bahwa hampir 30% kasus pada praktek umum dan 60% pada praktek gastroenterologi merupakan kasus dispepsia ini.<sup>1</sup> Belum ada data epidemiologi yang mencerminkan prevalensi dispepsia fungsional di seluruh Indonesia tetapi di Amerika Serikat diperkirakan sebanyak 25-40% orang dewasa mengalami kasus ini setiap tahunnya<sup>1,2</sup> sedangkan penyakit ini menduduki peringkat ke-6 diantara penyakit tidak menular di Afrika.<sup>3</sup> Diperkirakan hanya 1 dari 4 pasien datang ke klinik untuk mengobati gejala dispepsia.<sup>4</sup> Dispepsia fungsional tidak hanya mengganggu kualitas hidup dari pasien tetapi juga secara finansial; dilaporkan bahwa pada tahun 2009 Amerika Serikat menghabiskan 18 juta US dollar untuk penyakit ini.<sup>5</sup>

Metabolomics merupakan sebuah cabang keilmuan yang penting dalam bidang biologi sintesis untuk memahami hasil-hasil metabolisme. Metabolomics bertujuan untuk menemukan dan menkaracteristikan hasil metabolisme sekunder dalam konteks jalur metabolisme yang natural atau secara sintetik dengan secara bersamaan berusaha mengidentifikasi seberapa banyak senyawa dengan berat molekuler rendah yang ada di hasil metabolisme tersebut. Konsep metabolomics sudah diaplikasikan dalam penelitian tentang tanaman, biologi sintesis dan patogen<sup>6-11</sup>

Biomarker adalah sebuah senyawa kimia, hasil metabolit atau hasil dari interaksi dari senyawa kimiawi

dan molekul target atau sel yang diukur di tubuh manusia. Contoh biomarker yang telah digunakan adalah pengukuran gula darah untuk diabetes dan skrining mutasi gen BRCA1 dan BRCA2 untuk kanker payudara.<sup>12</sup> Hingga saat ini, belum ada biomarker khusus yang telah diciptakan untuk mendeteksi atau skrining pasien dispepsia fungsional.<sup>1,13</sup>

Salah satu cara untuk menentukan biomarker potensial adalah dengan menggunakan teknik NMR (*Nuclear Magnetic Resonance*) spektroskopi. NMR spektroskopi merupakan sebuah teknik analitis yang digunakan untuk mendelineasi baik mikro maupun makromolekul.<sup>14,15</sup> Spektrum  $^1\text{H}$  NMR dengan reaksi kimiawi seperti shift dan coupling juga memberikan informasi tentang hubungan resonansi intramolekular dan intermolekular.<sup>15,16</sup>  $^1\text{H}$  NMR memiliki basis yang sama dengan prinsip kerja MRI.<sup>17</sup> Teknik ini telah berkembang sangat pesat dalam bidang metabolomics dalam 20 tahun terakhir sehingga teknik ini sangat cocok digunakan untuk mengukur secara kuantitatif multikomponen yang ada di sebuah jaringan kompleks seperti ekstrak sel<sup>18,19</sup> ekstrak jaringan<sup>18,19</sup>, cairan tubuh<sup>19,20</sup>, bahan isolasi dari produk natural<sup>21,22</sup> dan bahan obat-obatan<sup>23</sup>. Metabolomics berdasarkan NMR memberikan kuantifikasi secara relatif dan absolut tentang bermacam-macam metabolit yang ada di sampel biologis tanpa memisahkan komponen individu yang ada di metabolisme normal atau termodulasi sehingga qNMR spektroskopi dipakai secara luas di toksikologi lingkungan<sup>24,25,26</sup>, toksisitas



obat-obatan<sup>25,26,27</sup>, metabolisme kanker<sup>24,25,26</sup>, diagnosis penyakit<sup>26,27</sup>, patofisiologi dari sebuah penyakit<sup>25,26,27</sup>, stress, nutrisi<sup>26,27</sup>, metabolisme obat<sup>26,27,28</sup>, metabolisme tanaman<sup>17,28</sup>, metabolisme bakteri<sup>27,28</sup> dan interaksi antara sel dan virus<sup>27,28</sup>.

Sampai saat ini, diagnosis dari dispepsia fungsional masih sangat sulit karena dibutuhkannya alat penunjang seperti endoskopi yang tidak tersedia di fasilitas pelayanan kesehatan primer. Endoskopi diperlukan untuk menyingkirkan kelainan organik seperti tukak lambung dan gastritis dan setelah kelainan organik disingkirkan barulah seseorang dikatakan menderita dispepsia fungsional. Tidak terdapat hasil laboratorium atau biomarker khusus yang dapat digunakan untuk mendeteksi atau dijadikan sebagai skrining dispepsia fungsional hingga saat ini.<sup>13,29</sup>

Studi ini bertujuan untuk membahas tentang potensi pemanfaatan <sup>1</sup>H NMR metabonomiks sebagai biomarker untuk skrining dispepsia fungsional. Dengan adanya studi ini, diharapkan dapat menjadi dasar untuk intervensi dan penelitian lebih lanjut dalam upaya meningkatkan ketepatan diagnosis dan kualitas hidup pasien dispepsia fungsional.

## 2. PEMBAHASAN

### 2.1. Dispepsia Fungsional

Dispepsia fungsional merupakan sebuah kondisi yang didiagnosis berdasarkan kriteria Roma III yaitu satu atau lebih dari simptom ini: begah setelah makan yang mengganggu, rasa cepat kenyang, sakit di bagian epigastrik dan perasaan terbakar di bagian epigastrik dan tidak ada tanda-tanda gejala organik atau struktural yang dapat menjelaskan gejala. Gejala harus memenuhi kriteria selama 3 bulan terakhir dan awitan gejala dimulai setidaknya 6 bulan sebelum dibuatnya diagnosis.<sup>30</sup> Sekitar 25-40% penduduk Amerika Serikat mengalami kasus dispepsia fungsional sedangkan belum ada data resmi yang melambangkan prevalensi dispepsia fungsional di Indonesia.<sup>1,2</sup>

Walaupun patofisiologi dari dispepsia fungsional masih menjadi topik perdebatan, terdapat 2 teori yang diperkirakan mendasari penyakit ini yaitu gangguan motilitas dan gangguan dari sensasi visceral.<sup>13,29</sup> Gangguan motorik gastrointestinal seperti pengosongan yang terlambat<sup>31,32</sup>, gangguan distribusi inisial makanan di dalam gaster<sup>33</sup> gangguan akomodasi gaster terhadap makanan<sup>34,35,36</sup>, hipomotilitas antral<sup>37</sup>, dysritmia gaster (takigastria, bradigastria dan disritmia campuran)<sup>38-39</sup> dan gangguan motilitas duodenojejunal. Awitan simptom dispepsia setelah pencernaan makanan menunjukkan bahwa gangguan motilitas gaster setelah makanan mengakibatkan lebih lamanya pengosongan gaster yang diikuti dengan simptom-simpptom seperti distensi gaster, kembung dan mual.

Peningkatan persepsi dari stimuli fisiologis atau stimulus berbahaya minor ditemukan pada pasien dispepsia fungsional pada saat sebelum dan sesudah makan.<sup>34,35,40,41</sup> Dibandingkan dengan kontrol sebagai suatu grup, pasien dengan dispepsia fungsional memiliki hipersensitivitas terhadap distensi balon yang isobarik atau isovolumetrik di gaster proksimal.

**Tabel 1.** Asosiasi mekanisme dispepsia fungsional dan gejala terkait

Mekanisme	Gejala Terkait	Referensi
Pengosongan gaster yang terlambat	Begah setelah makan, mual dan muntah	31,32,42,43
Hipersensitivitas terhadap distensi gaster	Nyeri di epigastrium, sendawa dan penurunan berat badan	44,45
Akomodasi	Perasaan	35,46,47

yang terganggu	cepat kenyang, penurunan berat badan	,48
Infeksi <i>H.pylori</i>	Sakit di epigastrium	49,50,51
Hipersensitivitas duodenum terhadap lemak	Mual	52,53,54
Hipersensitivitas duodenum terhadap asam	Mual	55
Kontraktilitas yang tidak terkontrol	Kembung, tidak ada mual	56
Refluks non-erosiva yang tidak tipikal	Sakit di epigastrium	57

## 2.2. Konsep Metabolomics

Metabolomic merupakan sebuah perjalanan evolusioner dari *genomic, transcriptomics dan proteomic* dan karena itulah seluruh bidang biologi ini dinamakan konsep 'omic'.<sup>59</sup>

Genomics merupakan sebuah studi yang meneliti tentang DNA di dalam sebuah sel beserta fungsinya dan memetakan karakteristik dari pola DNA tersebut. Transcriptomics merupakan sebuah bidang studi yang meneliti tentang RNA yang diproduksi oleh sebuah genom yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi gen yang malfunction di dalam sel. Proteomics adalah sebuah studi yang meneliti tentang susunan struktur protein dan metabolomics adalah sebuah studi yang menilai tentang hasil-hasil metabolit

yang dihasilkan melalui proses penyusunan protein tersebut.<sup>60</sup>

Walaupun metabolomics merupakan sebuah bidang studi biologis yang lebih tinggi dari genomics, transcriptomics dan proteomics, bukan berarti metabolomics tidak dapat bekerja bersamaan dengan 3 bidang studi tersebut. Keempat bidang studi biologis ini dapat berintegrasi satu sama lain dalam menemukan sebuah obat baru, mengkaraktirikan obat tersebut secara rinci dan juga dapat menemukan penyebab yang mendasari sebuah penyakit pada seseorang.<sup>61</sup>

Metabolomics merupakan sebuah bidang disiplin yang mencakup biologi, kimia dan matematika. Metabolomics juga membutuhkan teknik analitik seperti kromatografi, spektroskopi molecular dan spektroskopi massa yang digabungkan dengan metode menganalisis data multivariat. Berbagai cara dapat digunakan untuk menganalisis hasil metabolisme seperti gas kromatografi, kromatografi cairan performa tinggi (*high performance liquid chromatography*) dan resonansi magnetik nuklir.<sup>61</sup>

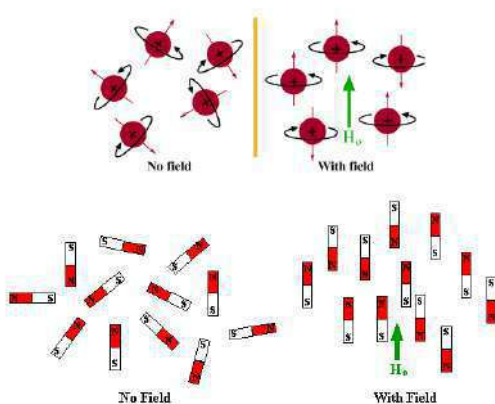
Gas kromatografi memberikan hasil pemisahan senyawa dengan resolusi tinggi dan dapat digunakan bersamaan dengan alat lain seperti spektrometer massa. Kelemahan dari penggunaan cara ini adalah banyak hasil metabolisme yang ada di tanaman tidak stabil untuk dianalisa secara langsung menggunakan gas kromatografi sehingga tanaman yang akan diteliti harus dirubah ke sebuah senyawa yang kurang polar sebelum diuji dengan gas kromatografi. Kelemahan lain dari gas kromatografi adalah tidak dapat menguji sampel yang terlalu banyak sekaligus.<sup>61</sup>

Kromatografi cairan performa tinggi dengan deteksi ultraviolet merupakan cara yang paling sering digunakan untuk analisa bahan tanaman dan digunakan untuk analisis individu. Kelemahan daripada teknik ini adalah terkadang kromatografi cairan performa tinggi memberikan profil senyawa kompleks yang sedang diuji namun terkadang lebih sering mengindikasikan kelas daripada senyawa tersebut dibandingkan memberi identitas senyawa tersebut yang sebenarnya.<sup>61</sup>

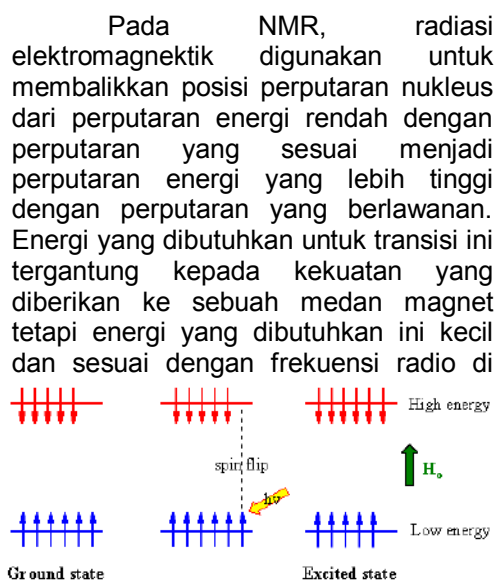
### 2.3. 1H Nuclear Magnetic Resonance (NMR)

<sup>1</sup>H NMR spektroskopi atau proton NMR spektroskopi merupakan aplikasi dari resonansi magnetik nuklir di spektroskopi NMR yang memanfaatkan nukleus hidrogen-1 yang ada di dalam molekul dari benda yang akan diteliti untuk menentukan struktur molekulernya. <sup>1</sup>H NMR dapat mendeteksi kerangka karbon-hidrogen yang ada di senyawa organik.<sup>66</sup>

Nukleus dengan massa ganjil atau nomor atom ganjil memiliki "putaran nukleus" yang mirip dengan putaran elektron. Contoh nukleus yang memenuhi persyaratan ini adalah <sup>1</sup>H dan <sup>13</sup>C. Perputaran nukleus memiliki karakteristik yang cukup berbeda sehingga NMR sensitive untuk setiap isotop dari elemen tertentu. Pada prinsipnya, nukleus adalah sebuah partikel bermuatan yang selalu bergerak sehingga menciptakan sebuah medan magnet. <sup>1</sup>H dan <sup>13</sup>C memiliki putaran nukleus yang bermuatan 1/2 sehingga mereka akan bergerak ke arah yang sama apabila didekatkan dengan sebuah magnet. Apabila tidak ada medan magnet, <sup>1</sup>H dan <sup>13</sup>C akan terposisikan secara acak tetapi apabila sebuah medan diberikan maka <sup>1</sup>H dan <sup>13</sup>C akan berbaris rapi secara paralel terhadap arah medan tersebut baik itu perputaran yang sesuai (*spin aligned*) atau perputaran yang berlawanan (*spin opposed*). Bagian yang lebih padat dengan isotop merupakan bagian yang memiliki energi perputaran yang sesuai yang lebih rendah.<sup>67</sup>

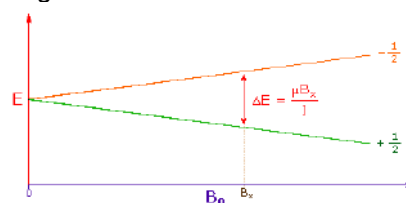


**Gambar 1.** Letak dari isotop tanpa ada medan (kiri) dan setelah ada medan (kanan).<sup>68</sup>



spektrum elektromagnetik.<sup>68</sup>  
**Gambar 2.** Perputaran energi rendah dengan perputaran yang sesuai menjadi perputaran energi yang lebih tinggi dengan perputaran yang berlawanan.<sup>68</sup>

Energi yang dibutuhkan untuk perputaran-pembalikan (*spin-flip*) tergantung dari kekuatan medan magnet di nukleus. Apabila tidak ada medan magnet, maka tidak akan ada perbedaan energi antara kondisi perputaran. Saat kekuatan medan magnet meningkat maka perpisahan dari energi perputaran-pembalikan dan setelah itu frekuensi yang dibutuhkan untuk perputaran-pembalikan juga meningkat. Frekuensi ini disebut juga dengan resonansi.<sup>69</sup>



**Gambar 3.** Jumlah energi yang dibutuhkan untuk *spin-flip*.<sup>69</sup>

Rancangan sederhana dari NMR spektrometer dapat dilihat dari gambar di atas. Sampel yang akan diteliti diletakkan diantara kedua kutub magnet dan sampel akan diberikan rangsangan melalui pulsa sesuai

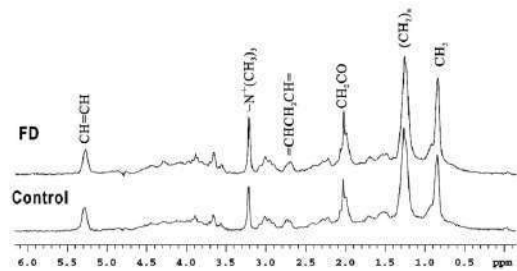
frekuensi radio yang dipancarkan oleh sebuah pemancar. Medan magnet yang telah menyesuaikan konfigurasiya menginduksi sinyal radio di sirkuit bagian *output* yang digunakan untuk mengeluarkan sinyal *output*. Analisis Fourier dari kompleks keluaran tersebut menghasilkan sebuah spektrum. Pulsasi ini diulangi secukupnya sehingga sinyal dapat diidentifikasi.<sup>70</sup>

Metode yang dilakukan untuk mengecek pasien dispepsia fungsional dengan menggunakan spektra 1H NMR dari sampel plasma adalah sebagai berikut: 500 µL plasma diambil dari darah vena dan disentrifugasi dengan kecepatan 1000 x g dengan temperatur 4 °C selama 10 menit. Setelah itu sampel dicampur 300 µL plasma, 250 µL D<sub>2</sub>O dan 50 µL 3-trimethylsilyl-2H4-asam propionate garam sodium di larutan D<sub>2</sub>O (1 mg/ml) yang diletakkan di tabung 5 mm NMR. 2 pulsasi sekuensial digunakan di penelitian ini yaitu Carr–Purcell–Meiboom–Gill (CPMG) *spin-echo pulse sequences* dengan total penundaan relaksasi perputaran (2nτ) selama 320 ms. Pulsasi sekuensial yang kedua adalah dengan menggunakan pulsasi bipolar yang berpasangan secara longitudinal dengan menggunakan arus *eddy delay (bipolar pulse pair-longitudinal eddy current delay* atau BPP-LED). Semua plasma spektra 1H NMR diukur secara bertahap dan dikoreksi sesuai standar yang digunakan menggunakan perangkatan VNMR 6.1C (Varian, Inc.). Untuk spectra CPMG, setiap spektrum yang melebihi jangkauan δ 0.4–4.4 diintegrasikan datanya ke regio data yang memiliki lebar yang sama (0.01 ppm).<sup>71,72</sup>

#### 2.4. Hasil Pemeriksaan 1H NMR pada Pasien Dispepsia Fungsional

Dari hasil 1H NMR didapatkan bahwa plasma pasien penderita dispepsia fungsional terdapat metabolit yang memiliki berat molekular rendah dan kandungan tinggi dari berat protein molekular dan lipoprotein. Selain itu, terjadi juga perubahan kadar asam laktat, glukosa, alanin, lipoprotein densitas tinggi (HDL), phosphatidylcholine

(Phosphatidycholine, PtdCho) dan metabolit lainnya.



**Gambar 4.** Spektra 1H NMR dari sampel plasma dispepsia fungsional dan kontrol.<sup>72</sup>

Studi-studi yang ada sekarang menunjukkan bahwa pemeriksaan standar biokimiawi tidak menunjukkan adanya perubahan bermakna dari gula darah dan kandungan lemak dari plasma pasien penderita dispepsia fungsional sedangkan NMR menunjukkan perubahan yang signifikan dari hasil plasma pasien untuk gula darah, HDL, LDL, VLDL dan metabolit lainnya. Dibandingkan dengan kontrol, pasien dispepsia fungsional menunjukkan peningkatan signifikan dari kadar PtdCho, HDL, acetoacetate, proline, α -glukosa dan LDL/VLDL. Namun, kadar asam laktat, Leu/Ile, asam lemak tidak jenuh, glutamine dan β -glukosa sangat rendah dibandingkan dengan pasien dispepsia fungsional.<sup>71,72,73</sup>

**Tabel 2.** Perubahan metabolit plasma pada pasien dispepsia fungsional dibandingkan dengan kontrol.<sup>72</sup>

Metabolites	Chemical Shift(δ)	FD vs. Control	
		Content	P
PtdCho	3.21, 3.22	↑	0.04
Alanine	1.46, 1.47, 3.77	↑	0.369
Pro	3.35	↓	0.011
Leu/Ile	0.94,0.96,0.97, 0.99	↓	0.004
Lysine	1.48	↓	0.569
LDL/VLDL	1.3	↑	0.088
Lac	1.34	↑	0.009
Gln	2.09, 2.1	↓	0.015
β-glucose	3.52	↓	0.000
Acetoacetate	2.22	↑	0.384
α-glucose	3.39, 3.73	↑	0.524
HDL	0.86, 1.26	↑	0.004
Choline(NCH <sub>2</sub> )	3.66	↑	0.269

## 2.5. Potensi Leu/Ile dan Ptdcho sebagai Biomarker Potensial Dispepsia Fungsional

Seperti yang telah diurai di bab telaah pustaka, studi menunjukkan tidak adanya perubahan bermakna dari gula darah dan kandungan lemak dari plasma pasien penderita dispepsia fungsional sedangkan <sup>1</sup>H NMR spektroskopi menunjukkan perubahan yang signifikan dari hasil plasma pasien untuk gula darah, HDL, LDL, VLDL dan metabolit lainnya. Dibandingkan dengan kontrol, pasien dispepsia fungsional menunjukkan penurunan yang signifikan dari kadar asam laktat, Leu/Ile, asam lemak tidak jenuh, glutamine dan  $\beta$ -glukosa dibandingkan dengan kontrol. Sebaliknya, kadar PtdCho, HDL, acetoacetate, proline,  $\alpha$ -glukosa dan LDL/VLDL menunjukkan peningkatan yang signifikan pada pasien dispepsia fungsional dibandingkan dengan pasien kontrol. Leu/Ile dan Ptdcho terpilih menjadi biomarker potensial setelah melalui berbagai uji validasi dan kuantifikasi seperti yang telah dijelaskan di atas.<sup>71,72,73</sup>

Dalam sebuah studi, ditemukan bahwa dari sekian banyak kelainan yang ditemukan pada <sup>1</sup>H NMR spektroskopi, kadar yang lebih rendah dari leucine/isoleucine dan kadar yang lebih tinggi dari phosphatidycholine memiliki asosiasi yang erat dengan gejala dispepsia fungsional di perempuan yang masih muda dan ini mengindikasikan bahwa Leu/Ile dan Ptdcho merupakan biomarker potensial pada dispepsia fungsional. Sebagai isomer, leucine dan isoleucine termasuk asam amino yang esensial dimana mereka tidak dapat disintesis di dalam tubuh manusia sehingga harus dibantu dengan asupan nutrisi sebagai sumbernya. Kadar leucine dan isoleucine yang rendah pada pasien perempuan muda yang terkenda dispepsia fungsional menandakan malabsorpsi asam amino esensial.<sup>71,72</sup>

## 2.6. Hubungan antara Leu/Ile dengan Dispepsia Fungsional

Leucine memiliki peranan dalam biosintesis protein dan meregulasi transportasi protein di otot lurik dan jantung. Selain itu, leucine dan isoleucine bekerja sama dengan valine

dalam berbagai reaksi biologis dan penting untuk biosintesis hormone glutation tereduksi.<sup>86,87</sup>

Selain itu, leucine dan isoleucine juga termasuk asam-amino rantai bercabang (*branch-chain amino acids* atau BCAAs) yang memiliki peranan krusial dalam mengurangi kelelahan sentral. Konsentrasi BCAAs yang tinggi di dalam plasma akan mengurangi pengambilan tryptophan di otak dan juga mengurangi sintesis serotonin. Hal ini menjelaskan sebagian kenapa pasien dispepsia fungsional sering kecapekan.<sup>88</sup>

Penurunan kadar leucine juga dapat menghinibisi bioaktivitas dari mTOR pada jalur biosintesis protein.<sup>89</sup> Kadar leucine yang lebih rendah ini akan menghinibisi sinyal dari mTOR dan mengakibatkan penurunan sintesis mioprotein otot rangka dan mengakibatkan pasien dispepsia fungsional lebih rentan untuk mengalami penurunan berat badan dan atrofi dari otot rangka. Dari beberapa penelitian dengan subjek pasien obese, konsentrasi plasma yang abnormal dari BCAAs dan level protein dari enzim yang mengkatabolisme BCAA di jaringan lemak visceral mengindikasikan bahwa BCAAs sangat berhubungan erat dengan keseimbangan lemak yang juga memiliki peranan di pasien dispepsia fungsional.<sup>90</sup>

## 2.7. Hubungan antara Ptdcho dengan Dispepsia Fungsional

Ptdcho mempunyai peranan yang penting dalam regenerasi sel dan menjalankan fungsi organ vital seperti sistem saraf, sirkulasi darah dan sistem imun.<sup>91,92</sup> Ptdcho memberikan komposisi 70% dari total fosfolipid yang ada di lapisan lender saluran cerna.<sup>93</sup>

Pada pasien dispepsia fungsional, peningkatan kadar Ptdcho berkorelasi dengan kadar cholecystokinin (CCK) yang lebih tinggi dibandingkan normal.<sup>94</sup> CCK dapat menghinibisi motilitas dan pengosongan gaster melalui jalur sensitive vagal capsaicin yang terlibat dalam regulasi asupan makanan. CCK juga terlibat dalam patogenesis dari serangan panic, anxiety dan juga nyeri di pasien dispepsia fungsional. CDP-choline yang merupakan substrat untuk sintesis





Ptdcho berkontribusi terhadap axis hipotalamus-pituitari-adrenal. Dispepsia fungsional merupakan sebuah penyakit yang ada hubungannya antara pikiran dan badan (*mind-body disease*) maka deregulasi dari axis hipotalamus-pituitari-adrenal merupakan sebuah jalur yang penting yang dapat berkontribusi terhadap dispepsia fungsional.<sup>71,72</sup>

### 3. SIMPULAN

Berdasarkan hasil studi pustaka mengenai peran <sup>1</sup>H NMR spektroskopi dalam menjadi biomarker untuk skrining pasien dispepsia fungsional, kesimpulan yang bisa kami dapatkan yaitu <sup>1</sup>H NMR spektroskopi dapat digunakan sebagai biomarker untuk mendeteksi pasien dispepsia fungsional.

Dispepsia fungsional merupakan penyakit yang dapat dibuat apabila terpenuhi syarat kriteria Roma III dan diagnosis dispepsia fungsional tidak dapat dibuat secara langsung tanpa adanya eksklusi diagnosis lainnya.

<sup>1</sup>H NMR spektroskopi dapat mendeteksi perputaran nukleus yaitu terutama <sup>1</sup>H yang ada di medan magnet sehingga dapat mendeteksi nukleus yang memiliki muatan tinggi dan muatan rendah yang terpisah sehingga senyawa yang diteliti dapat diteliti secara spesifik dan jelas. Prinsip inilah yang dimanfaatkan oleh <sup>1</sup>H NMR spektroskopi untuk mendeteksi kelainan apa saja yang ada di pasien dispepsia fungsional sehingga kelainan metabolit tersebut akan dikembangkan menjadi biomarker untuk penggunaan di masa yang akan datang

### DAFTAR PUSTAKA

1. Djojoningrat D. *Dispepsia Fungsional. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi ke-6.* Jakarta: Balai Penerbit FK UI. 2014. hlm.1805-1810.
2. Yehuda R. *Functional Dyspepsia. UNC Center For Functional GI & Motility Disorders.* Diunduh dari <https://www.med.unc.edu/gi/faculty-staff-website/patient-education/patient-education/8EDyspepsia.pdf> tanggal 1 Juni 2017
3. World Health Organization Regional Office for Africa. *Non-Communicable Diseases and Conditions.* 2004.
4. Talley NJ, Zinsmeister AR, Schleck CD, Melton LJ III. *Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study.* *Gastroenterology* 1992;102:1259–1268.
5. Lacy BE, Weiser KT, Kennedy AT, Crowell MD, Talley NJ. *Functional dyspepsia: the economic impact to patients.* *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 170-7.
6. Berg, M.; Vanaerschot, M.; Jankevics, A.; Cuypers, B.; Breitling, R.; Dujardin, J.-C. *LC-MS Metabolomics from study design to data-analysis – using a versatile pathogen as a test case.* *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 2013, 4, e201301002.
7. Ellis, D.I.; Goodacre, R. *Metabolomics-assisted synthetic biology.* *Curr. Opin. Biotechnol.* 2012, 23, 22–28. *Metabolites* 2013, 3 1082.
8. Merlo, M.E.; Jankevics, A.; Takano, E.; Breitling, R. *Exploring the metabolic state of microorganisms using metabolomics.* *Bioanalysis* 2011, 3, 2443–2458.
9. Nguyen, Q.-T.; Merlo, M.E.; Medema, M.H.; Jankevics, A.; Breitling, R.; Takano, E. *Metabolomics methods for the synthetic biology of secondary metabolism.* *FEBS Lett.* 2012, 586, 2177–2183.
10. Tugizimana, F.; Piater, L.; Dubberly, I. *Plant metabolomics: A new frontier in phytochemical analysis.* *S. Afr. J. Sci.* 2013, 109, 18–20.
11. Putri, S.P.; Nakayama, Y.; Matsuda, F.; Uchikata, T.; Kobayashi, S.; Matsubara, A.; Fukusaki, E. *Current metabolomics: Practical applications.* *J. Biosci. Bioeng.* 2013, 115, 579–589.



12. World Health Organization. *Biomarkers & Human Biomonitoring*. October 2011.
13. Yamada's *Textbook of Gastroenterology*. 6th Edition. 2016.
14. J.C. Lindon, J.K. Nicholson, *Trends Anal. Chem.* 27 (2008) 194.
15. N.K. Srivastava, S. Pradhan, B. Mittal, R. Kumar, C.M. Pandey, G.A.N. Gowda, *NMR Biomed.* 21 (2008) 89.
16. I.W. Burton, M.A. Quilliam, J.A. Walter, *Anal. Chem.* 77 (2005) 3123.
17. G. Wider, L. Dreier, *J. Am. Chem. Soc.* 128 (2006) 2571.
18. Eugene E.K, Shaw G.H, *Structural Elucidation with NMR Spectroscopy: Practical Strategies for Organic Chemists*. *European Journal of Organic Chemistry* 2008, 2671–2688.
19. John CC, Stephen JB, *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy and Imaging in Animal Research*. *ILAR Journal* Volume 42, Number 3 2001.
20. Rolf G, Sally AW, Vasantham R, Melissa T, Hellmut M, Charles LT, Michael G, Scott LN, Kaamil U, *Resolution Improvements in in Vivo 1H NMR Spectra with Increased Magnetic Field Strength*. *Journal of Magnetic Resonance* 135, 260–264 (1998).
21. Wladyslaw TS, *Medical Applications of NMR*. *Bulletin of Magnetic Resonance* Vol. 11, No. ½ 1989.
22. Ian CPS, Racquel B, *Medical Diagnosis by High Resolution NMR of Human Specimens*. *IUBMB Life*, 55(4–5): 273–277, April–May 2003.
23. Ioannis PG, Anastassios T, Vassiliki E, Klimentini B, *Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Spectroscopy: Basic Principles And Phenomena, And Their Applications To Chemistry, Biology And Medicine*. *Chemistry Education: Research And Practice In Europe* 2002, Vol. 3, No. 2, pp. 229–252.
24. M. Edgar, *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. B: Org. Chem.* 106 (2010) 325.
25. W.K.D. Bernd, Frank Malzb, U. Holzgrabe, *Spectrosc. Eur.* 19 (2007) 15.
26. D.A. Skoog, F.J. Holler, T.A. Nieman, *Principles of Instrumental Analysis*, Saunders College Publishing, Philadelphia, PA, USA, 1998.
27. R.D. Farrant, J.C. Hollerton, S.M. Lynn, S. Provera, P.J. Sidebottom, R.J. Upton, *Magn. Reson. Chem.* 48 (2010) 753.
28. R.A. Shaykhutdinov, G.D. MacInnis, R. Dowlatabadi, A.M. Weljie, H.J. Vogel, *Metabolomics* 5 (2009) 307.
29. Nicholas JT, Nimish V, *Guidelines for the Management of Dyspepsia*. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2324–2337.
30. *Rome III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders*. Diunduh dari [http://www.romecriteria.org/assets/pdf/19\\_RomeIII\\_apA\\_885-898.pdf](http://www.romecriteria.org/assets/pdf/19_RomeIII_apA_885-898.pdf) tanggal 3 Juni 2017
31. Greydanus MP, Vassallo M, Camilleri M, et al. *Neurohormonal factors in functional dyspepsia: insights on pathophysiological mechanisms*. *Gastroenterology* 1991;100:1311–18.
32. Tucci A, Corinaldesi R, Stanghellini V, et al. *Helicobacter pylori infection and gastric function in patients with chronic idiopathic dyspepsia*. *Gastroenterology* 1992;103:768–74.
33. Troncon LE, Bennett RJ, Ahluwalia NK, et al. *Abnormal intragastric distribution of food during gastric emptying in functional dyspepsia patients*. *Gut* 1994;35:327–32.
34. Thumshirn M, Camilleri M, Saslow SB, et al. *Gastric accommodation in non-ulcer dyspepsia and the roles of Helicobacter pylori infection and vagal function*. *Gut* 1999;44:55–64.



35. Tack J, Piessevaux H, Coulie B, et al. *Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia.* Gastroenterology 1998;115:1346–52.
36. Salet GAM, Samsom M, Roelofs JM, et al. *Responses to gastric distension in functional dyspepsia.* Gut 1998; 42:823–9.
37. Stanghellini V, Ghidini C, Maccarini MR, et al. *Fasting and postprandial gastrointestinal motility in ulcer and non-ulcer dyspepsia.* Gut 1992;33:184–90.
38. You CH, Lee KY, Chey WY, et al. *Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating, and vomiting.* Gastroenterology 1980;79:311–14.
39. Jebbink HJ, Van Berge-Henegouwen GP, Bruijs PP, et al. *Gastric myoelectric activity and gastrointestinal motility in patients with functional dyspepsia.* Eur J Clin Invest 1995;25:429–37.
40. Lemann M, Dederding JP, Flourie B, et al. *Abnormal perception of visceral pain in response to gastric distension in chronic idiopathic dyspepsia. The irritable stomach syndrome.* Dig Dis Sci 1991;36:1249–54.
41. Mearin F, Cucula M, Azpiroz F, et al. *The origin of symptoms on the brain-gut axis in functional dyspepsia.* Gastroenterology 1991;101:999–1006.
42. Stanghellini V, Tosetti C, Paternico A, Barbara G, Morselli-Labate AM, Monetti N, Marengo M, Corinaldesi R. *Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia.* Gastroenterology 1996;110:1036–1042.
43. Sarnelli G, Caenepeel P, Geypens B, Janssens J, Tack J. *Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia.* Am J Gastroenterol 2003;98: 783–788.
44. Tack J, Caenepeel P, Fischler B, Piessevaux H, Janssens J. *Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia.* Gastroenterology 2001;121:526–535.
45. Fischler B, Vandenberghe J, Persoons P, De Gucht V, Broekaert D, Luyckx K, Tack J. *Evidence-based subtypes in functional dyspepsia with confirmatory factor analysis: psychosocial and physiopathological correlates.* Gastroenterology 2001;120:268–276.
46. Tack J, Demedts I, Dehondt G, Caenepeel P, Fischler B, Zandecki M, Janssens J. *Clinical and pathophysiological characteristics of acute-onset functional dyspepsia.* Gastroenterology 2002;122:1738–1747.
47. Kim DY, Delgado-Aros S, Camilleri M, Samsom M, Murray JA, O'Connor MK, Brinkmann BH, Stephens DA, Lighvani SS, Burton DD. *Noninvasive measurement of gastric accommodation in patients with idiopathic nonulcer dyspepsia.* Am J Gastroenterol 2001;96:3099–3105.
48. Boeckxstaens GE, Hirsch DP, Kuiken SD, Heisterkamp SH, Tytgat GN. *The proximal stomach and postprandial symptoms in functional dyspepsia.* Am J Gastroenterol 2002;97:40–4.
49. Stanghellini V, Tosetti C, Paternico A, De Giorgio R, Barbara G, Salvioli B, Corinaldesi R. *Predominant symptoms identify different subgroups in functional dyspepsia.* Am J Gastroenterol 1999;94:2080–2085.
50. Perri F, Clemente R, Festa V, Annese V, Quitadamo M, Rutgeerts P, Andriulli A. *Patterns of symptoms in functional dyspepsia: role of Helicobacter pylori infection and delayed gastric emptying.* Am J Gastroenterol 1998;93:2082–2088.



51. Tucci A, Corinaldesi R, Stanghellini V, Tosetti C, Di Febo G, Paparo GF, Varoli O, Paganelli GM, Labate AM, Masci C, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric function in patients with chronic idiopathic dyspepsia. *Gastroenterology* 1992;103:768–774.
52. Feinle C, Meier O, Otto B, D'Amato M, Fried M. *Role of duodenal lipid and cholecystokinin A receptors in the pathophysiology of functional dyspepsia.* *Gut* 2001;48:347–355.
53. Barbera R, Feinle C, Read NW. *Nutrient-specific modulation of gastric mechanosensitivity in patients with functional dyspepsia.* *Dig Dis Sci* 1995;40:1636–1641.
54. Barbera R, Feinle C, Read NW. *Abnormal sensitivity to duodenal lipid infusion in patients with functional dyspepsia.* *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:1051–1057.
55. Samsom M, Verhagen MA, van Berge Henegouwen GP, Smout AJPM. *Abnormal clearance of exogenous acid and increased acid sensitivity of the proximal duodenum in dyspeptic patients.* *Gastroenterology* 1999;116:515–520.
56. Simren M, Vos R, Janssens J, Tack J. *Unsuppressed postprandial phasic contractility in the proximal stomach in functional dyspepsia: relevance to symptoms.* *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2169–2175.
57. Tack J, Lee K, Sifrim D, Janssens J. *Prevalence and symptomatic impact of non-erosive reflux disease in functional dyspepsia.* *Gastroenterology* 2002;122(Suppl. 1):786.
58. Ryan A. L., David A.M., *Update on the Evaluation and Management of Functional Dyspepsia.* *American Academy of Family Physicians* Volume 83, Number 5 March 1, 2011.
59. Teresa W.-M. Fan, Pawel Lorkiewicz, Katherine Sellers, Hunter N.B. Moseley, Richard M. Higashi, Andrew N. Lane, *Stable isotope-resolved metabolomics and applications for drug development,* *Pharmacology & Therapeutics* 2011; 6, 112-123.
60. Ute Roessner and Jairus Bowne, *What is metabolomics all about? The Future of Molecular Biology,* *BioTechniques* 2009; 46:363-365.
61. Veena S.K, Deepak S. M, Monali B.V, Shruti B.S, Poonam P.P, *Metabolomics: Current Technologies and Future Trends.* *International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences* 2013, Vol. 2, No.1, pp 206-217.
62. Dr Chris W W Beecher and Reid Tripp, *Metabolomics – Applications in Drug Discovery and Development,* *Business Briefing: Pharmatech* 2004.
63. B. van Ravenzwaay, G. Coelho-Palermo Cunha, E. Leibold, R. Looser, W. Mellert, A. Prokoudine, T. Walk, J. Wiemer, *The use of metabolomics for the discovery of new biomarkers of effect,* *Toxicology Letters* 172 ;2007; 21–28.
64. Nicholson JK, Lindon JC. *"Systems biology: Metabolomics".* *Nature* 455 (7216): 2008; 1054–6.
65. Wolfram Weckwerth and Katja, Morgenthal. *Metabolomics:from pattern recognition to biological interpretation* *Drug Discovery Today*;10(22);2005.
66. R. M. Silverstein, G. C. Bassler and T. C. Morrill, *Spectrometric Identification of Organic Compounds,* 5th Ed., Wiley, 1991.
67. Bruce K, *<sup>1</sup>H NMR Spectroscopy for CHM 222L.* Wake Forest University. Diunduh dari <http://users.wfu.edu/ylwong/chem/nmr/h1/>. Tanggal 1 Juni 2017
68. Ian H, *Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Spectroscopy.* University of



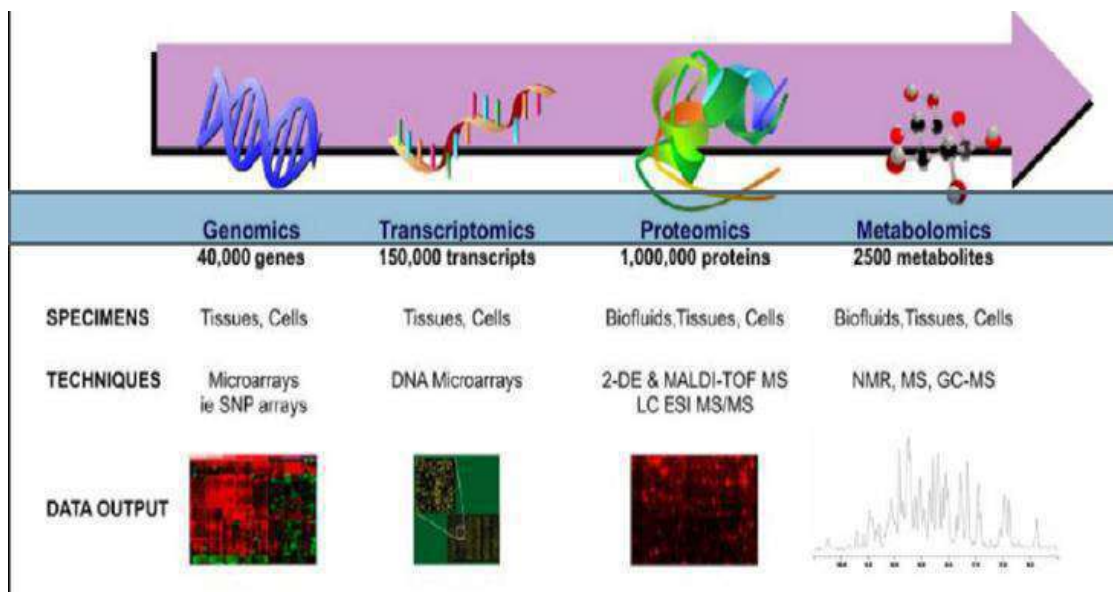
- Calgary. Department of Chemistry. Chapter 13.
69. William R, *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*. Michigan State University. 2013.
  70. Balci, M, *Basic 1H- and 13C-NMR Spectroscopy*. Elsevier 1st Edition 2005.
  71. Wu, Q. et al. *1H NMR-based metabonomic study on the metabolic changes in the plasma of patients with functional dyspepsia and the effect of acupuncture*. J Pharm Biomed Anal. 51(3), 698–704 (2010).
  72. Wu, Q. et al. *Revealing Potential Biomarkers of Functional Dyspepsia by Combining 1H NMR Metabonomics Techniques and an Integrative Multi-objective Optimization Method*. Scientific Reports 10.1038/srep18852 2016.
  73. Talley, N. J., Vakil, N. B. & Moayyedi, P. *American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia*. Gastroenterology. 129(5), 1756–1780 (2005).
  74. Wagner JA. *Overview of biomarkers and surrogate endpoints in drug development*. Disease Markers. 2002;18(2):41–6.
  75. David J.H., Elena L, Ali G, Deb B, Marissa N.L., Virginia K. A *Pathway and Approach to Biomarker Validation and Qualification for Osteoarthritis Clinical Trials*. Curr Drug Targets. 2010 May; 11(5): 536–545.
  76. US Food and Drug Administration. *Guidance for industry - pharmacogenomic data submissions*. 2005 Diunduh dari: [www.fda.gov/cder/guidance/6400fnl.pdf](http://www.fda.gov/cder/guidance/6400fnl.pdf).
  77. Lee JW, Devanarayan V, Barrett YC, et al. *Fit-for-purpose method development and validation for successful biomarker measurement*. Pharm Res. 2006;23(2):312–28.
  78. Wagner JA, Williams SA, Webster CJ. *Biomarkers and surrogate end points for fit-for-purpose development and regulatory evaluation of new drugs*. Clin Pharmacol Therapeutics. 2007;81(1):104–7.
  79. Goodsaid F, Frueh F. *Biomarker qualification pilot process at the US Food and Drug Administration*. AAPS J. 2007;9(1):E105–8.
  80. Rolan P. *The contribution of clinical pharmacology surrogates and models to drug development--a critical appraisal*. Br J Clin Pharmacol. 1997;44(3):219–25.
  81. Lesko LJ, Atkinson AJ., Jr *Use of biomarkers and surrogate endpoints in drug development and regulatory decision making: criteria, validation, strategies* Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2001;41:347–66.
  82. Ingham CO, III, Buckland-Wright JC, Garnero P, et al. *Risedronate decreases biochemical markers of cartilage degradation but does not decrease symptoms or slow radiographic progression in patients with medial compartment osteoarthritis of the knee: results of the two-year multinational knee osteoarthritis structural arthritis study*. Arthritis Rheumatism. 2006;54(11):3494–50.
  83. Goodsaid FM, Frueh FW, Mattes W. *Strategic paths for biomarker qualification*. Toxicology. 2008;245(3):219–23.
  84. Arvind K, Jignesh ,P Prabha S, *Epidemiology of Functional Dyspepsia*. JAPI March 2012 Vol 60.
  85. M Thumshirn, *Pathophysiology of functional dyspepsia*. Gut 2002;51(Suppl 1):i63–i66.
  86. Liu, K. A., Lashinger, L. M., Rasmussen, A. J. & Hursting, S. D. *Leucine supplementation differentially enhances pancreatic cancer growth in lean and overweight mice*. Cancer Metab. 2(1), 6 (2014).



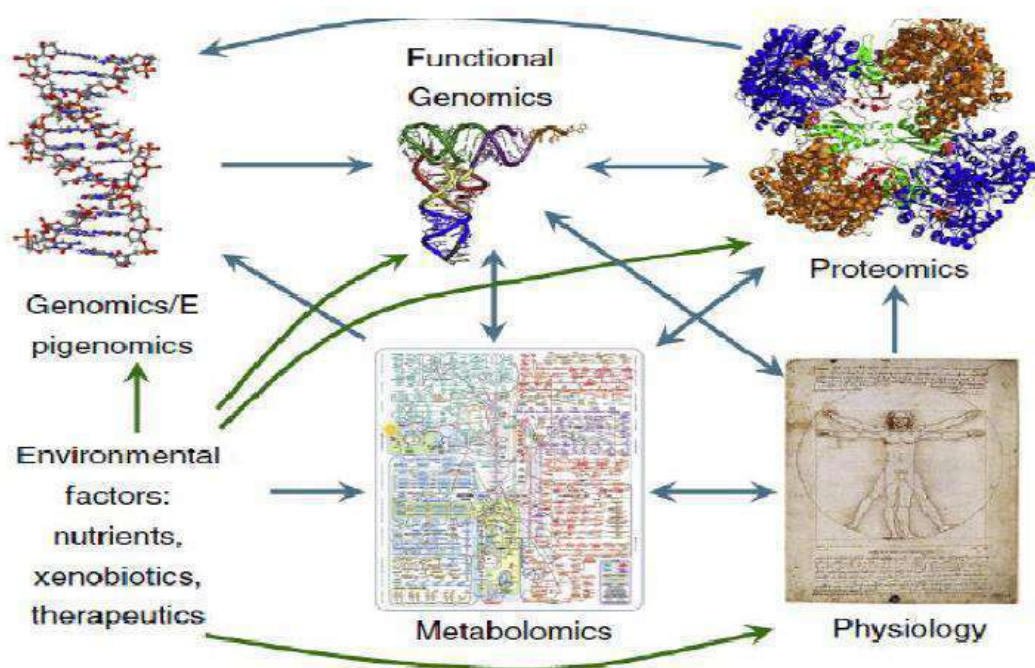
87. Nezami Ranjbar, M. R. et al. *GC-MS Based Plasma Metabolomics for Identification of Candidate Biomarkers for Hepatocellular Carcinoma in Egyptian Cohort*. PLoS One. 10(6), e0127299 (2015).
88. Blomstrand, E. *A role for branched-chain amino acids in reducing central fatigue*. J Nutr. 136(2), 544s–547s (2006).
89. Dreyer, H. C. et al. *Leucine-enriched essential amino acid and carbohydrate ingestion following resistance exercise enhances mTOR signaling and protein synthesis in human muscle*. Am J Physiol Endocrinol Metab. 294(2), E392–400 (2008).
90. Boulet, M. M. et al. *Alterations of plasma metabolite profiles related to adipose tissue distribution and cardiometabolic risk*. 309(8), E736–746(2015).
91. Marcucci, H., Paoletti, L., Jackowski, S. & Banchio, C. *Phosphatidylcholine biosynthesis during neuronal differentiation and its role in cell fate determination*. J Biol Chem. 285(33), 25382–2593 (2010).
92. Fagone, P. & Jackowski, S. *Phosphatidylcholine and the CDP-choline cycle*. Biochim Biophys Acta. 1831(3), 523–532 (2013).
93. Stremmel, W. & Gauss, A. *Lecithin as a therapeutic agent in ulcerative colitis*. Dig Dis. 31(3–4), 388–390 (2013).
94. Hermans, S. W. et al. *Diradylglycerol formation in cholecystokinin-stimulated rabbit pancreatic acini. Assessment of precursor phospholipids by means of molecular species analysis*. Eur J Biochem 235(1–2), 73–81 (1996).



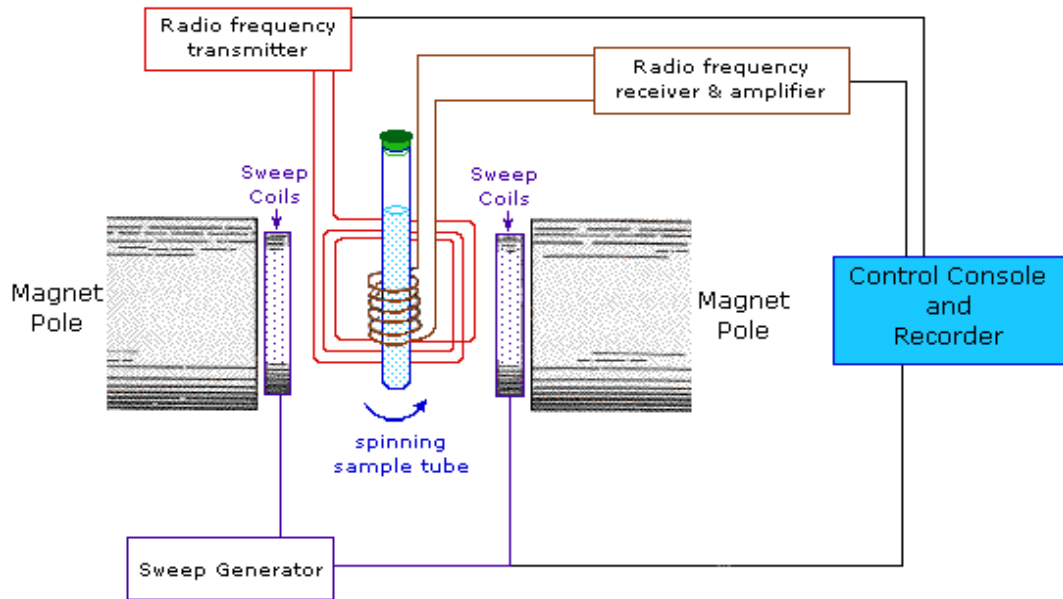
LAMPIRAN



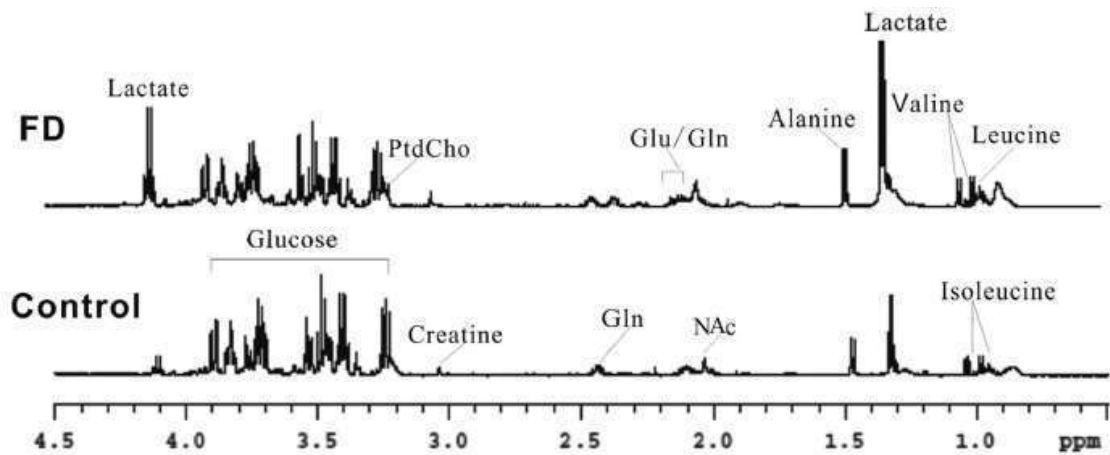
Gambar 5. Pengenalan terhadap konsep metabolomics<sup>59</sup>



Gambar 6. Integrasi antara genomics, proteomics dan metabolomics<sup>59</sup>



**Gambar 7.** Rancangan sederhana dari NMR spektrometer.<sup>69</sup>



**Gambar 8.** Spektra  $^1\text{H}$  NMR CPMG dari sampel plasma pasien dispepsia fungsional dan kontrol. NAc, grup N-acetyl methyl dari glikoprotein; Gln, glutamine; Glu, glutamate.<sup>72</sup>



**Tabel 3.** Korelasi antara perubahan metabolit dan skor NDI *Symptom Score* dan QOL score<sup>72</sup>

	Lactate	Leu/Ile	NAc	UFA	LDL/ VLDL	Gln	HDL	PtdCho	Acetate	Proline	AcAcOH	Alanine	Lysine	Glucose
NDI Symptom Score	r=0.02	r=-0.44	r=-0.07	r=-0.14	r=-0.04	r=-0.05	r=0.04	r=0.50	r=0.11	r=-0.12	r=0.07	r=0.20	r=-0.09	r=0.01
	P=0.89	P=0.02*	P=0.67	P=0.43	P=0.80	P=0.79	P=0.80	P=0.00**	P=0.54	P=0.49	P=0.70	P=0.27	P=0.61	P=0.94
NDI QOL sore	r=-0.034	r=-0.024	r=-0.035	r=-0.03	r=-0.095	r=-0.024	r=0.081	r=0.098	r=0.174	r=0.105	r=0.044	r=0.36	r=-0.11	r=0.056
	P=0.842	P=0.887	P=0.837	P=0.868	P=0.581	P=0.89	P=0.64	P=0.57	P=0.311	P=0.543	P=0.800	P=0.84	P=0.35	P=0.743

# PERBEDAAN PROFIL ANALISIS SEMEN PADA PRIA DI POLI ANDROLOGI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. SOETOMO BERDASARKAN KRITERIA INDEKS MASSA TUBUH

Williana Suwirman,<sup>1</sup> Zakiyatul Faizah,<sup>2</sup> Relly Yanuari Primariawan,<sup>3</sup> Judie Hartono,<sup>4</sup> R. Haryanto Aswin,<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Surabaya

<sup>2</sup>Departemen Biologi kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Surabaya

<sup>3</sup>Departemen Obstetri dan ginekologi, RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

<sup>4</sup>Departemen Andrologi, RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

<sup>5</sup>Departemen Biologi kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Surabaya

## ABSTRAK

**Latar belakang** : Hubungan antara indeks massa tubuh dengan kualitas semen masih kontroversial. Tujuan penelitian ini adalah menilai hubungan antara indeks massa tubuh dengan kualitas sperma di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia.

**Metode** : Penelitian ini adalah penelitian observasional yang menggunakan desain penelitian retrospektif-*cross sectional*. Sampel penelitian yang digunakan adalah 502 pria yang dibagi kedalam 4 kelompok berdasarkan indeks massa tubuhnya, yaitu kurus (<18.5), normal (18.5-25), kelebihan berat badan (25.1-27), and obesitas (>27). Data dianalisis menggunakan *Fisher's exact test*.

**Hasil** : Tidak ada perbedaan signifikan di antara tiap kelompok berdasarkan seluruh parameter analisis semen yang meliputi konsentrasi, motilitas, dan morfologi sperma.

**Kesimpulan** : Tidak ada perbedaan profil analisis semen yang signifikan di antara setiap kelompok indeks massa tubuh.

**Kata Kunci**: analisis semen, indeks massa tubuh

## ABSTRACT

**Background** : The question of whether body mass index (BMI) affects sperm quality is controversial. The objective of this study was to assess the relationships between BMI and sperm quality in Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya, Indonesia.

**Methods** : The study design was observational retrospective-cross sectional. Semen analysis data were taken from medical records of the patients. 502 Men were classified into 4 groups according to their BMI, which are underweight (<18.5), normal (18.5-25), overweight (25.1-27), and obese (>27). The data were analysed using Fisher's exact test.

**Results** : No significant differences were observed between the groups in term of all semen parameters, which are sperm concentration, sperm motility, and sperm morphology.

**Conclusion** : No significant semen quality differences among every BMI group.

**Keywords**: body mass index, semen analysis



## 1. PENDAHULUAN

Gangguan analisis semen ditemukan terjadi pada pria. indeks massa tubuh yang tidak ideal kemungkinan dapat menjadi salah satu faktor yang menyebabkan gangguan analisis semen. Gangguan analisis semen yang ditemukan terjadi pada pria yang dikelompokkan berdasarkan indeks massa tubuh belum dapat dijelaskan.

Terdapat 12% atau sekitar 3 juta pasangan infertil di Indonesia<sup>[1]</sup>. 30% dari semua kasus pasangan infertil tersebut disebabkan oleh pihak pria. Di Jawa Timur, 11,97% penduduk memiliki IMT yang tergolong dalam kelompok kurus, 59,97% normal, 11,69% kelebihan berat badan, dan 16,36% obesitas. Di Kota Surabaya, 9,2% penduduk memiliki IMT yang tergolong kurus, 49,5% normal, 14,0% kelebihan berat badan, dan 27,3% obesitas<sup>[2]</sup>. Cukup tingginya prevalensi infertilitas pria di Indonesia dan ketidakidealan berat badan di Indonesia menjadikan penelitian ini penting untuk dilakukan.

Beberapa penelitian menunjukkan adanya penurunan jumlah sperma pada pria dengan IMT yang tinggi<sup>[3][4][5]</sup>. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa pada pria obesitas, terdapat kelainan signifikan pada morfologi sperma, namun tidak terdapat kelainan pada parameter analisis semen lainnya<sup>[6]</sup>. Penelitian lain menunjukkan bahwa tidak ada hubungan signifikan antara IMT dengan konsentrasi, morfologi, dan motilitas sperma, dan perbedaan jumlah sperma yang signifikan hanya ditemukan pada pria dengan IMT  $\geq 35$ <sup>[7]</sup>. Hasil yang berbeda-beda dari setiap penelitian juga menunjukkan pentingnya penelitian ini untuk dilakukan.

Dengan dilaksanakannya penelitian ini, diharapkan menambah ilmu di bidang pengetahuan mengenai perbedaan profil analisis semen pada pria di poli andrologi RSUD Dr. Soetomo berdasarkan kriteria indeks massa tubuh dan dapat memberikan data perbedaan profil analisis semen antar tiap golongan indeks massa tubuh.

## 2. METODE

Penelitian ini adalah penelitian observasional dengan desain penelitian retrospektif-*cross sectional*. Sampel dari penelitian ini adalah pasien yang datang ke Poli Andrologi RSUD Dr. Soetomo selama periode 1 Januari 2013 sampai 31 Desember 2015. Data diambil dari rekam medis Poli Andrologi RSUD Dr. Soetomo.

Variabel bebas penelitian ini adalah indeks massa tubuh yang dikategorikan menjadi kurus ( $<18,5$ ), normal ( $18,5-25$ ), kelebihan berat badan ( $25,1-27$ ), dan obesitas ( $>27$ ). Sedangkan, variabel tergantung penelitian ini adalah hasil analisis semen yang meliputi konsentrasi sperma, motilitas sperma, dan morfologi sperma. Pengambilan data dilakukan di Poli Andrologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada bulan Januari – Februari 2017. Analisis data dilakukan dengan metode Fisher's Exact Test.

## 3. HASIL PENELITIAN

### 3.1 Gambaran Umum Penelitian

Data yang memenuhi kriteria inklusi berjumlah 502 data pada penelitian ini. Adanya perbedaan spesifik pada hasil analisis semen antara keempat kelompok IMT ditentukan dengan menggunakan metode Fisher's Exact Test. Parameter yang diuji adalah konsentrasi, motilitas, dan morfologi sperma, dimana masing-masing parameter diklasifikasikan menjadi kelompok Normal dan Abnormal.

### 3.2 Deskripsi Data Penelitian

Hasil analisis data menunjukkan bahwa tidak diperoleh perbedaan yang signifikan ( $p \geq 0,05$ ) pada jumlah, motilitas, dan morfologi sperma pada keempat kelompok IMT (kurus, normal, kelebihan berat badan, dan obesitas). *Fisher's Exact Test* tidak dilanjutkan ke *Post Hoc Test* karena tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan.



**Tabel 1.** Distribusi Kelompok IMT Berdasarkan Konsentrasi Sperma.

Kelompok	Kurus	Normal	BB lebih	Obesitas	Total
Normal	10	104	36	54	204
Abnormal	18	121	54	105	298
					P = 0.106

**Tabel 2.** Distribusi Kelompok IMT Berdasarkan Motilitas Sperma.

Kelompok	Kurus	Normal	BB lebih	Obesitas	Total
Normal	2	20	4	4	30
Abnormal	26	205	86	155	472
					P = 0.050

**Tabel 3.** Distribusi Kelompok IMT Berdasarkan Morfologi Sperma.

Kelompok	Kurus	Normal	BB lebih	Obesitas	Total
Normal	0	8	3	5	16
Abnormal	28	217	87	154	486
					P = 0.977

#### 4. PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, dapat dilihat bahwa dari 502 sampel yang diambil, 28 tergolong dalam kategori kurus, 225 kategori normal, 90 kategori kelebihan berat badan, dan 159 kategori obesitas. Penelitian ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan spesifik pada konsentrasi, motilitas, dan morfologi sperma antar tiap kelompok IMT (kurus, normal, kelebihan berat badan, dan obesitas) pada pria yang menjalani pemeriksaan analisis semen di poli andrologi RSUD Dr. Soetomo,

Surabaya, Indonesia, yang ditunjukkan dengan nilai  $p \geq 0.05$ .

Hasil yang serupa didapatkan pada penelitian Thomsen dkk. yang dilakukan terhadap 612 pasangan infertil pada klinik fertilitas di Denmark, yaitu tidak adanya efek IMT yang signifikan secara statistik terhadap konsentrasi, motilitas, dan morfologi sperma. Hal ini disebabkan karena kadar testosteron bebas dan follicle stimulating hormone (FSH) yang memicu terjadinya spermatogenesis hanya sedikit dipengaruhi oleh kelebihan berat badan pada pria<sup>[8]</sup>.

Sermondade dkk. Juga mendapatkan hasil serupa dalam penelitiannya terhadap 306 sampel, yaitu tidak ada perbedaan profil analisis semen (konsentrasi, motilitas, dan morfologi sperma) yang signifikan pada kelompok IMT normal (18.5-24.9), kelebihan berat badan (25-29.9), dan obesitas ( $\geq 30$ ). Selain profil analisis semen, penelitian Sermondade et al. juga menjadi penelitian pertama yang membandingkan zona binding (ZB) test pada masing-masing kelompok IMT dengan populasi fertil. ZB test adalah tes yang menguji kemampuan sperma berikatan dengan zona pelusida sel ovum. Hasilnya, tidak didapatkan korelasi antara IMT dengan kemampuan sperma berikatan pada zona pelusida<sup>[7]</sup>.

Penelitian yang dilakukan oleh Al-Ali dkk. terhadap pria pada klinik fertilitas juga mendukung hasil penelitian ini, yaitu tidak adanya efek IMT yang signifikan secara statistik terhadap konsentrasi sperma. Meskipun begitu, kadar hormon prolaktin, testosteron, dan Luteinizing Hormone secara signifikan dipengaruhi oleh IMT. Penelitian ini menggunakan sampel yang dapat dikatakan banyak, yaitu sejumlah 2110 sampel<sup>[9]</sup>.

Hasil penelitian Gutorova dkk. terhadap 99 pria normal di Rusia Utara mendukung sebagian dari hasil penelitian ini. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa obesitas berkorelasi negatif hanya terhadap konsentrasi sperma, tidak dengan motilitas maupun morfologi sperma. Selain itu, pria dengan IMT antara 25-30 yang dikelompokkan menjadi kelebihan berat badan justru memiliki karakteristik



spermatogenesis yang lebih baik dibandingkan pria normal. Hal ini disebabkan kemungkinan karena sampel kelebihan berat badan penelitian tersebut termasuk dalam kelompok metabolically healthy obese (MHO), yang juga ditunjukkan dengan ketiadaan kelainan pada kadar hormon reproduktif pada pria-pria kelebihan berat badan pada penelitian tersebut<sup>[10]</sup>.

Penelitian yang dilakukan Shayeb dkk. terhadap 5314 pria yang mendatangi klinik infertilitas menunjukkan bahwa pria obesitas (IMT $\geq$ 30) mempunyai kemungkinan lebih tinggi untuk mengalami abnormalitas pada morfologi spermanya. Sedangkan, parameter lain seperti konsentrasi dan motilitas sperma tidak berbeda spesifik pada tiap kelompok IMT<sup>[11]</sup>.

Dupont dkk. dalam penelitiannya terhadap 330 pria subfertil menyatakan bahwa motilitas sperma pada pria obesitas (IMT  $\geq$ 30) secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan pria normal (IMT  $<$ 25) dan kelebihan berat badan (IMT 25-29.9). Namun, tidak ada perbedaan yang signifikan antar tiap kelompok IMT pada parameter analisis semen yang lain, yaitu konsentrasi dan morfologi sperma<sup>[12]</sup>.

Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Wang dkk. pada 2384 pria dari pasangan subfertil di Cina Utara menyatakan bahwa pria dengan IMT antara 25-30 dan  $>$ 30 memiliki motilitas dan morfologi sperma yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan pria ber-IMT normal (18-25). Sedangkan, pria dengan IMT rendah ( $<$ 18) tidak memiliki motilitas dan morfologi sperma yang berbeda signifikan dengan pria ber-IMT normal. Dalam penelitian tersebut, IMT tidak menunjukkan pengaruh yang signifikan terhadap konsentrasi sperma<sup>[13]</sup>.

Hasil yang bertolak belakang dengan penelitian ini ditemukan dalam penelitian Hammiche dkk. pada 450 pria subfertil. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa pria yang kelebihan berat badan (IMT 25-29.9) dan obesitas (IMT  $\geq$ 30) memiliki konsentrasi dan motilitas sperma yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan pria

yang memiliki IMT  $<$ 25. Penelitian ini juga membandingkan profil analisis semen dengan kriteria lingkaran pinggang, yang menunjukkan hasil yang serupa dengan IMT, yaitu lingkaran pinggang  $>$ 102 cm berkorelasi negatif dengan konsentrasi dan motilitas sperma<sup>[4]</sup>.

Data-data yang tersedia mengenai penelitian sejenis bersifat inkonsisten dan saling bertolak belakang. Analisis semen konvensional merupakan alat yang termasuk kasar untuk menilai fertilitas pria<sup>[11]</sup>. Karena itu, hasil yang didapatkan oleh penelitian-penelitian pun beragam. Selain itu, perbedaan negara, gaya hidup, ras, jumlah sampel, dan jenis populasi sampel (pria infertil dibandingkan dengan populasi normal) penelitian juga menjadi akar dari keragaman hasil penelitian. Hasil yang variatif didapatkan karena heterogenitas metode pengumpulan data dan jumlah sampel yang kecil pada beberapa penelitian<sup>[12]</sup>.

## 5. SIMPULAN

Tidak ada perbedaan profil analisis semen (konsentrasi, motilitas, dan morfologi sperma) yang signifikan antara pria dengan IMT kurus, normal, kelebihan berat badan, dan obesitas.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, pria yang datang ke poli andrologi RSUD Dr. Soetomo merupakan pasien-pasien yang memiliki gangguan fertilitas, sehingga kurang menggambarkan hubungan antara indeks massa tubuh dengan hasil analisis semen bila dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan kepada populasi normal. Kedua, data yang didapatkan terlalu sedikit untuk menggambarkan keadaan populasi normal dalam cakupan yang lebih luas. Ketiga, sampel yang digunakan bersifat heterogen, yang berarti terdapat banyak faktor yang mungkin mempengaruhi hasil analisis semen tiap pasien selain indeks massa tubuh, seperti usia dan konsumsi rokok dan alkohol. Keempat, terdapat cara lain untuk menilai fertilitas seorang pria selain dengan penilaian profil analisis semen orang tersebut, seperti penilaian fragmentasi DNA sperma dan pengukuran kadar hormon-hormon reproduksi.



## 6. SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk menentukan pengaruh indeks massa tubuh terhadap parameter fertilitas pria lainnya, seperti kadar hormon-hormon reproduksi.
2. Perlu adanya pengelompokan lain yang lebih menunjukkan distribusi dari lemak, seperti lingkaran pinggang untuk menilai obesitas sentral.
3. Perlu adanya penelitian sejenis yang dilakukan di daerah Indonesia lainnya, karena penelitian sejenis belum pernah dilaksanakan di Indonesia sehingga belum ada cukup banyak data untuk dibandingkan dengan hasil penelitian sejenis di dunia.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Sutyarso, Busman H. "Hubungan Keadaan Hormon Testosteron Terikat Dengan Jumlah Dan Kualitas Spermatozoa Pria Infertil Idiopatik.. *Sains Tek*. 2003;9(3):29–34.
2. Kementerian Kesehatan. *Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2013*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI. 2014. 507 p. <<http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Profil+Data+Kesehatan+Indonesia+Tahun+2011#0>>
3. Al-Hasani S, Zohni K. "The overlooked role of obesity in infertility". *J Fam Reprod Heal*. 2008;2(3):115–22.
4. Hammiche F, Laven JSE, Twigt JM, Boellaard WPA, Steegers EAP, Steegers-Theunissen RP. "Body mass index and central adiposity are associated with sperm quality in men of subfertile couples". *Hum Reprod*. 2012;27(8):2365–72.
5. Sermondade N, Faure C, Fezeu L, Shayeb AG, Bonde JP, Jensen TK, et al. "BMI in relation to sperm count: An updated systematic review and collaborative meta-analysis". *Hum Reprod Update*. 2013;19(3):221–31.
6. MacDonald AA, Stewart AW, Farquhar CM. "Re: Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones in New Zealand men: A cross-sectional study in fertility clinics". *Hum Reprod*. 2013;28(12):3178–87.
7. Sermondade N, Dupont C, Faure C, Boubaya M, Cédric-Durnerin I, Chavatte-Palmer P, et al. "Body mass index is not associated with sperm-zona pellucida binding ability in subfertile males". *Asian J Androl*. 2013;15(5):626–9. <<http://www.asiaandro.com/Abstract.asp?doi=10.1038/aja.2013.10>><[http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3881636&tool=pmcentrez&render\\_type=abstract](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3881636&tool=pmcentrez&render_type=abstract)>
8. Thomsen L, Humaidan P, Bungum L, Bungum M. "The impact of male overweight on semen quality and outcome of assisted reproduction". *Asian J Androl*. 2014;(November 2013):749–54. <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24759576>>
9. Al-Ali BM, Gutschi T, Pummer K, Zigeuner R, Wieland WF. "Body mass index has no impact on sperm quality but on reproductive hormones levels". *Andrologia*. 2014;46:106–11.
10. Gutorova N V, Kleshchikov MA, Tipisova E V, Osadchuk L V. "Effects of Overweight and Obesity on the Spermogram Values and Levels of Reproductive Hormones in the Male Population of the European North of Russia". *Bull Exp Biol Med*. 2014;157(1):95–8.
11. Shayeb AG, Harrild K, Mathers E, Bhattacharya S. "An exploration of the association between male body mass index and semen quality". *Reprod Biomed Online*. Reproductive Healthcare Ltd.; 2011;23(6):717–23.



<<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2011.07.018>>

12. Dupont C, Faure C, Sermondade N, Boubaya M, Eustache F, Clément P, et al. "Obesity leads to higher risk of sperm DNA damage in infertile patients". *Asian J Androl.* 2013;15(5):622–5.

<<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3881654&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>

13. Wang E-Y, Huang Y, Du Q-Y, Yao G-D, Sun Y-P. "Body mass index effects sperm quality: a retrospective study in Northern China". *Asian J Androl.* 2016;(October 2015):1–4.



# TOKSISITAS DAN AKTIVITAS GASTROPROTEKTIF EKSTRAK TANGKAI TALAS (*Colocasia esculenta* L. Schott) Pengujian Aktivitas Toksik dan Gastroprotektif Ekstrak Tangkai Talas terhadap Tikus Putih Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Aspirin

Aiman Hilmi Asaduddin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta

### ABSTRAK

**Pendahuluan** : Ulkus peptikum merupakan penyakit gastrointestinal yang menyerang 10% populasi dunia. Obat yang tersedia sering kali disalahgunakan dan memiliki beberapa efek samping. Oleh karena itu, penanganan preventif yang efektif perlu dikembangkan. Di sisi lain, tangkai talas memiliki senyawa-senyawa kimia yang berpotensi memiliki aktivitas gastroprotektif dan minim efek samping sehingga berpotensi dapat mencegah ulkus peptikum.

**Tujuan** : untuk mengetahui tingkat toksisitas dan efek gastroprotektif ekstrak tangkai talas pada lambung *Rattus norvegicus*.

**Metode** : Pengujian toksisitas dilakukan dengan metode BSLT dan *acute oral toxicity* (OECD 423) sedangkan pengujian efek gastroprotektif dilakukan dengan uji kandungan senyawa kimia, antioksidan, dan *in vivo*. Uji *in vivo* dilakukan pada tikus yang terinduksi aspirin dan diberi penanganan ekstrak tangkai talas (dosis 50, 100, 200, dan 400 mg/kgBB) dengan sukralfat dan omeprazol sebagai pembanding.

**Hasil** : Ekstrak tangkai talas secara positif mengandung *flavonoid*, *terpenoid*, *saponin*, dan *steroid*. Ekstrak tangkai talas memiliki aktivitas antioksidan sebesar 675.283 pg/ml. Berdasarkan BSLT, nilai LC<sub>50</sub> ekstrak tangkai talas adalah 7311.39 ppm dan uji *acute oral toxicity* tidak menunjukkan adanya respon toksik serta kematian dari hewan uji. Hasil pengujian *in vivo* menunjukkan bahwa dosis 50, 100, dan 200 tidak berpengaruh secara signifikan sedangkan efek ekstrak tangkai talas terhadap lapisan lambung dapat dilihat secara signifikan pada dosis 400 mg/kgBB (menekan destruksi mukosa, menghambat edema, dan mengurangi infiltrasi neutrofil). Pada uji *in vivo* ini juga terlihat adanya peningkatan akumulasi glikoprotein pada permukaan mukosa.

**Kesimpulan** : Ekstrak tangkai talas memiliki aktifitas antioksidan serta senyawa *flavonoid*, *terpenoid*, *saponin*, dan *steroid*. Ekstrak tangkai talas memiliki tingkat toksisitas yang rendah dan berpengaruh secara histopatologi dalam mengurangi kerusakan mukosa dan meningkatkan akumulasi glikoprotein pada permukaan mukosa.

**Kata Kunci**: aktivitas gastroprotektif, tangkai talas, dan toksisitas

### ABSTRACT

**Background** : Peptic ulcer is one of the world's major gastrointestinal disorders and affecting 10% of the world population. The drugs available in the market are often associated with side effects. Thus, it is needed to identify more effective and safe anti-ulcer agents. However, taro stem (*Colocasia esculenta* L. Schott) have some chemical compounds that hypothesized have gastroprotective activity and low toxicity level.





**Goals** : to determine toxicity level and effect of taro stem extract (TSE) in gastroprotective activity in the gaster of *Rattus norvegicus*.

**Method** : to determine the toxicity of TSE, this present study used Brine Shrimp Lethality Test (BSLT) and acute oral toxicity assay (OECD 423). Then, the gastroprotective effect examined by phytochemical assays, antioxidant activity, and histopathological examination. The TSE gastroprotective experiment in aspirin induced rats is divided into 4 groups (50, 100, 200, and 400 mg/kgBW) with omeprazole and sucralfate as reference controls.

**Result** : The phytochemical test showed that TSE positively contained flavonoid, terpenoid, saponin, and steroid. The extract had antioxidant activity measured 675.283 pg/ml. Based on data, TSE had no effect in toxicity assays. BSLT result showed LC50 of TSE was 7311.39 ppm which have a very low toxicity. Acute toxicity showed no injury and mortality in rats. The histopathological examination revealed that aspirin shows severe damage in gastric mucosa. TSE 50, 100, and 200 mg/kgBW did not show significant difference. TSE treatment significantly suppressed the mucosa disruption in 400 mg/kg dose, inhibit edema the infiltration of leucocyte, and reduce the neutrophil infiltration into ulcerated tissue. TSE treatment also revealed increasing of surface mucosal glycoprotein accumulation.

**Conclusion** : TSE had antioxidant activity and contained flavonoid, terpenoid, saponin, and steroid. TSE also had low toxicity and histopathologically activity in reducing mucosal damage. It also increased the accumulation of glycoproteins on the mucosal surface.

**Keywords:** gastroprotective activity, taro stem, and toxicity

## 1. PENDAHULUAN

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui tingkat toksisitas ekstrak tangkai talas dan aktivitas gastroprotektif berdasarkan uji senyawa, aktivitas antioksidan, dan uji *in vivo*. Uji *in vivo* dilakukan dengan analisis dari segi histopatologi. Penelitian ini dilakukan sebagai perluasan dari penelitian-penelitian sebelumnya di bidang farmasi dan kesehatan.

Ulkus peptikum merupakan salah satu penyakit gastrointestinal terbesar di dunia dan mempengaruhi 10% populasi dunia<sup>[1]</sup>. Berdasarkan penelitian di Indonesia, sekitar ±500.000 orang menderita ulkus peptikum dan 70% berusia 25-64 tahun<sup>[2]</sup>. Penyebab ulkus peptikum dipengaruhi oleh banyak faktor yang mengganggu aktivitas mukosa lambung, seperti sekresi mukus, lapisan pelindung mukosa, sekresi asam, enzim pepsin, aliran darah, regenerasi seluler dan agen pelindung endogen<sup>[3]</sup>. Patogenesis umum ulkus peptikum adalah obat yang memiliki efek iritasi. Salah satu obat yang memiliki frekuensi penggunaan yang sangat tinggi di masyarakat adalah OAINS (Obat Anti Inflamasi Non-Steroid), seperti aspirin<sup>[4]</sup>. Jika tidak ditangani dengan tepat, akan

menimbulkan komplikasi bahaya, seperti penetrasi, perforasi, pendarahan, dan penyumbatan pada lambung. Komplikasi ulkus peptikum yang parah hanya bisa ditindaklanjuti secara medis dengan operasi.

Ulkus peptikum dapat diobati dengan mengurangi faktor agresif seperti inhibitor pompa proton, meningkatkan faktor defensif seperti membentuk kompleks kimia untuk membuat lapisan pelindung, atau kombinasi keduanya. Namun, saat ini obat ulkus peptikum dihadapkan dengan masalah karena sebagian besar obat yang beredar dipasaran sering dikaitkan dengan efek samping (sakit kepala, mual, muntah, diare, dan konstipasi) dari obat tersebut (Sukralfat dan omeprazole) <sup>[5]</sup>. Dengan demikian, terdapat urgensi untuk segera mengidentifikasi obat ulkus peptikum yang lebih efektif dan aman.

Di sisi lain, bahan baku obat-obatan dari alam di Indonesia sangat terjangkau dan memiliki jumlah yang besar. Akan tetapi, lebih dari 90% bahan masih diimpor. Dari 30.000 tanaman obat, hanya 1.700 jenis obat tradisional yang digunakan<sup>[6]</sup>. Talas adalah tanaman herbal yang mudah dibudidayakan. Tangkainya memiliki



beberapa senyawa fitokimia yang dapat mempercepat proses epitelisasi sel. Berdasarkan penelitian sebelumnya, ekstrak tangkai talas dapat menyembuhkan luka luar dan luka bakar lebih cepat daripada obat luka konvensional<sup>[7]</sup>. Tangkai talas juga memiliki aktivitas antibakteri, antioksidan, antihiperlipidemik, antinokseptif, dan antiinflamasi<sup>[8][9]</sup>. Dengan demikian, tangkai talas diperkirakan memiliki aktivitas gastroprotektif untuk mencegah obat ulkus peptikum dengan tingkat toksisitas yang rendah.

Dengan adanya penelitian ini, diharapkan dapat dikembangkan penelitian lanjutan untuk tahap klinis sehingga dapat diterapkan di masyarakat.

## 2. METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen laboratorium yang dilakukan di Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu Universitas Gajah Mada (LPPT UGM) serta Laboratorium Kimia Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI). Penelitian dilakukan dari bulan Oktober 2016 – April 2017. Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah tangkai talas (dari daerah Ngaglik, Sleman), Tikus percobaan (LPPT UGM), dan udang laut (LIPI). Data diambil berdasarkan hasil observasi pada hewan percobaan secara makroskopis maupun mikroskopis. Analisis dilakukan secara kualitatif (berdasarkan pengamatan langsung) dan kuantitatif (perhitungan antioksidan dan toksisitas). Penelitian ini hanya dilakukan dengan sekali percobaan tanpa menggunakan metode yang berbeda.

Adapun tahapan pada penelitian ini adalah:

- a) Determinasi sampel tangkai talas
- b) Uji senyawa fitokimia yang mencakup uji tabung dan kromatografi lapis tipis
- c) Uji aktifitas antioksidan dengan uji DPPH sebagai radikal bebas
- d) Uji toksisitas dengan 2 metode, yaitu BSLT (*Brine Shrimp Lethality test*) dan *acute oral toxicity*.
- e) Uji aktivitas gastroprotektif dengan memberikan perlakuan kepada hewan uji selama 7 hari. Pembagian kelompok perlakuan dapat dilihat pada tabel 1.
- f) Pengamatan histopatologi pada lambung hewan uji. Hasil yang diamati adalah keadaan sel-sel inflamatorik, edema, kerusakan mukosa, dan akumulasi glikoprotein pada permukaan mukosa.

**Tabel 1.** Kelompok Perlakuan

Kelompok perlakuan	Perlakuan
Kelompok 1	Carboxy Methyl Cellulose (CMC) 0,5%
Kelompok 2	200 mg/kgBB aspirin
Kelompok 3	200 mg/kgBB aspirin + 20 mg/kgBB omeprazole
Kelompok 4	200 mg/kgBB aspirin + 4 gr/kgBB sukralfat
Kelompok 5	200 mg/kgBB aspirin + 50 mg/kgBB ekstrak
Kelompok 6	200 mg/kgBB aspirin + 100 mg/kgBB ekstrak
Kelompok 7	200 mg/kgBB aspirin + 200 mg/kgBB ekstrak
Kelompok 8	200 mg/kgBB aspirin + 400 mg/kgBB ekstrak



### 3. HASIL PENELITIAN

#### 3.1. Hasil Pengujian Senyawa Fitokimia Uji Tabung

Hasil uji tabung menunjukkan bahwa ekstrak tangkai talas mengandung senyawa *alkaloid*, *flavonoid*, dan *terpenoid*.

**Tabel 2.** Hasil Uji Tabung

Senyawa	Perubahan warna	Hasil
Alkaloid		
- Reagen Mayer	Endapan Putih	+
-Reagen Dragendorf	Oranye-coklat	+
-Reagen Baucharadt	Coklat tua	+
Flavonid	Kuning pucat	+
Terpenoid	Merah kehijau-hijauan	+
Saponin	Busa <1-10 cm	-
Tannin	Hijau-violet	-

Deskripsi: - = Negatif + = Positif

#### 3.1.2. Kromatografi Lapis Tipis

**Tabel 3.** Hasil Kromatografi Lapis Tipis

Senyawa fitokimia	Pembanding	Ha-sil	Rf	hR x
Alkaloid	Quinin	-	-	-
Flavonoid	-Quercetin	+	-	-
	-Rutin	+	-	-
Saponin	Saponin	++	0.59	71
Tannin	Tannin	-	-	-
Steroid	Stigma-sterol	+	0.45	83.7
Phenol	Gallic Acid	-	-	-
Terpenoid	Tymol	+	0.12	28.6

Deskripsi: - = Negatif + = Positif  
++ = Positif kadar tinggi

Berdasarkan hasil kromatografi lapis tipis, ekstrak tangkai talas mengandung *flavonoid*, *saponin*, *steroid*, dan *terpenoid*.

#### 3.1.3. Aktivitas Antioksidan

**Tabel 4.** Hasil Uji Aktivitas Antioksidan

Sampel	Absorbansi	Konsentrasi (ppm)	Inhibisi	IC <sub>50</sub>
Blangko	1,8326			
Ekstrak	1,1661	400	36,369	675,283
	1,3053	200	28,773	
	1,437	100	21,587	
	1,5503	10	15,404	

Aktivitas antioksidan ekstrak adalah IC<sub>50</sub> = 675.283. Hasil tersebut berarti bahwa ekstrak membutuhkan ±675.283pg/mL untuk menunjukkan aktivitas antioksidan (dengan uji DPPH sebagai radikal bebas).

### 3.2. Toksisitas

#### 3.2.1 Brine Shrimp Lethality Test (BSLT)

**Tabel 5.** Hasil BSLT

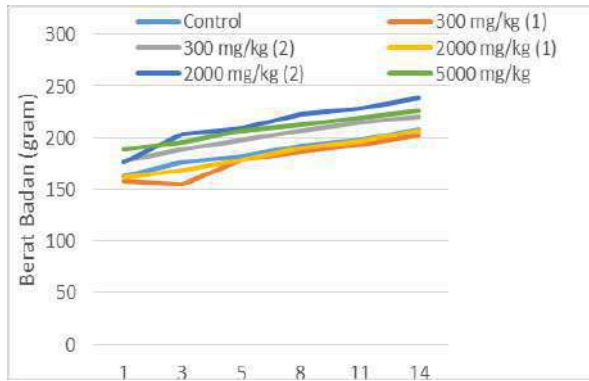
konsentrasi (C) (ppm)	Log C	Log hidup	Kematian	LC 50
1000	3.00	25	24.242	7311.39
500	2.70	27	5.455	
200	2.30	30	0.000	
20	1.30	30	0.000	

Hasil BSLT ekstrak tangkai talas ditunjukkan pada tabel 5 menunjukkan nilai LC<sub>50</sub> sebesar 7311, 39 ppm.

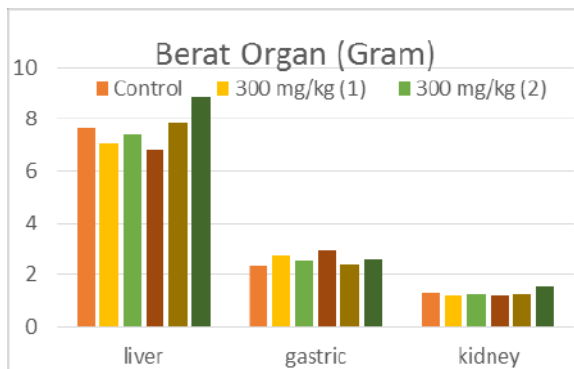
#### 3.2.2 Acute Oral Toxicity

Berdasarkan hasil pengamatan, tidak didapati kealainan tingkah laku, kesakitan, maupun kematian





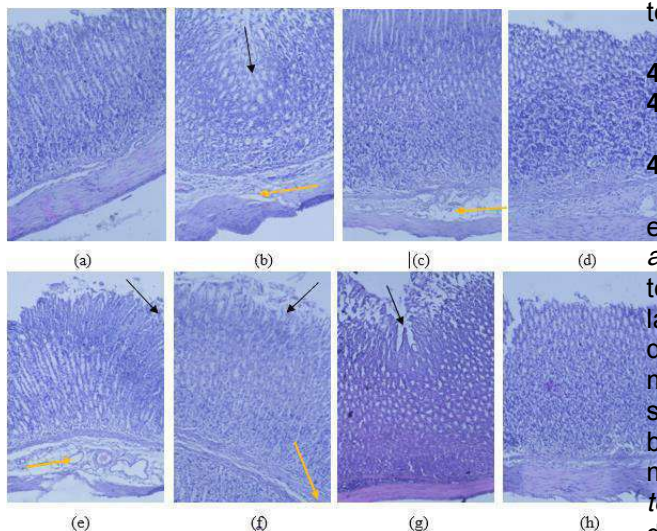
**Gambar 3.** Perkembangan Berat Badan Tikus selama 14 Hari



**Gambar 4.** Berat Organ (Hati, Lambung, dan Ginjal) setelah 14 Hari

Berdasarkan gambar 3 dan 4, tidak terdapat perbedaan yang signifikan antar tikusnya.

### 3.3. Analisis dari Segi Histopatologi



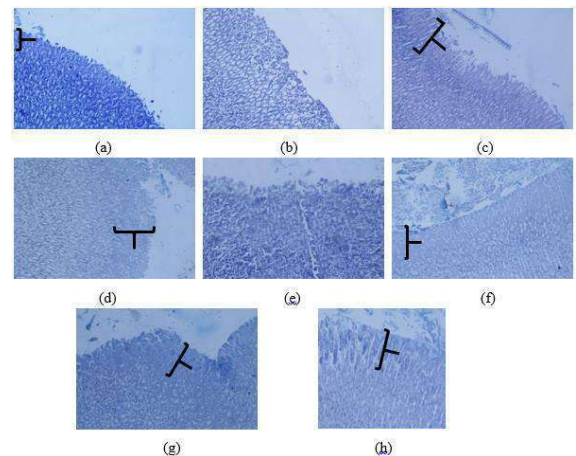
**Gambar 5 (a-h).** Pengamatan Histologi Pengaruh Ekstrak Tangkai Talas terhadap Lapisan Lambung (HE, 10x)

### Deskripsi:

Anak panah hitam: Destruksi lapisan lambung

Anak panah oranye: Edema

Berdasarkan hasil pengamatan, kelompok 1,3,4,7, dan 8 tidak menunjukkan adanya kerusakan lapisan lambung. Kelompok 2, 4, 5, dan 6 menunjukkan adanya pelebaran pembuluh darah (edema) disertai infiltrasi leukosit.



**Gambar 6 (a-h).** Pengamatan Akumulasi Glikoprotein pada Permukaan Mukosa (Garis Hitam) (PAS/AB, 40x)

Berdasarkan hasil pengamatan, terdapat akumulasi glikoprotein pada permukaan mukosa. Akumulasi ini terlihat pada kelompok 3,4,6,7, dan 8.

## 4. PEMBAHASAN

### 4.1 Aktivitas Senyawa Ekstrak Tangkai Talas

#### 4.1.1 Kandungan Senyawa Fitokimia

Berdasarkan hasil uji tabung, ekstrak tangkai talas mengandung *alkaloid*, *terpenoid*, dan *flavonoid*. Hasil tersebut berbeda dengan kromatografi lapis tipis karena terdapat kontaminasi dari lingkungan luar sehingga menunjukkan data pengamatan positif semu, sehingga dapat disimpulkan bahwa ekstrak tangkai talas mengandung senyawa *flavonoid*, *terpenoid*, *saponin*, dan *steroid*. Peran dari senyawa-senyawa tersebut adalah,

- Flavonoid* : sebagai antibakteri, antiinflamasi, dan antioksidan
- Terpenoid* : meningkatkan proses reepitelisasi sel

c) *Saponin* : mencegah terjadinya infeksi

d) *Steroid* : sebagai antiinflaasi

Berdasarkan fungsi dari senyawa-senyawa tersebut, ekstrak tangkai talas memiliki aktivitas dalam pencegahan luka maupun pengobatannya<sup>[7]</sup>.

#### 4.1.2 Aktivitas Antioksidan

Aktivitas antioksidan ekstrak tangkai talas adalah  $IC_{50} = 675.283$ . hal tersebut berarti bahwa ekstrak membutuhkan  $\pm 675.283 \mu\text{g} / \text{mL}$  untuk menunjukkan aktivitas antioksidan (dengan uji DPPH sebagai radikal bebas). Apabila dibandingkan dengan aktivitas antioksidan *quercetin* yang memiliki  $IC_{50} = 2,4$ , aktivitas antioksidan ekstrak tangkai talas masih termasuk pada intensitas rendah. Perbedaan aktivitas antioksidan senyawa ini bisa disebabkan oleh perbedaan karakteristik senyawa yang diuji. Quercetin adalah senyawa tunggal dan bersifat spesifik sedangkan ekstrak tangkai talas merupakan ekstrak yang bersifat umum.

#### 4.2 Toksisitas

##### 4.2.1 *Brine Shrimp Lethality Test*

Hasil BSLT ekstrak etanol tangkai talas dapat dilihat pada tabel 5 dan gambar 2. Nilai  $LC_{50}$  ekstrak tangkai talas adalah 7311,39 ppm. Ekstrak menunjukkan hasil positif, yaitu sampel secara biologis bersifat aktif. Ekstrak yang menunjukkan nilai  $LC_{50}$  kurang dari 1 mg/mL dianggap aktif secara signifikan sehingga ekstrak tangkai memiliki toksisitas yang sangat rendah. grafik persentase kematian dibandingkan dengan log konsentrasi (Gambar 2) menunjukkan perkiraan korelasi linier. Pada gambar tersebut, terdapat hubungan proporsional langsung antara konsentrasi ekstrak dengan tingkat kematian. Hal ini ditunjukkan oleh data mortalitas maksimum terjadi pada konsentrasi 1000 ppm sedangkan konsentrasi 20 ppm dan 200 ppm hanya menyebabkan mortalitas sangat kecil.

##### 4.2.2 *Acute Oral Toxicity*

Berdasarkan hasil pengamatan, ekstrak tangkai talas tidak menunjukkan adanya efek terhadap tanda toksisitas

dan mortalitas berdasarkan perilaku abnormal, penyakit, dan kematian. Keadaan tersebut diamati berdasarkan paduan dari OECD 423<sup>[16]</sup>. Pengujian ini menunjukkan bahwa ekstrak tangkai talas aman dikonsumsi dan tidak memiliki efek toksik bila diberikan secara oral dari 300 mg/kgBB sampai 5000 mg/kgBB. Dalam pengujian ini, ekstrak tangkai talas tidak menyebabkan efek toksisitas akut dan nilai  $LD_{50}$  lebih besar dari 5.000 mg/kgBB. Oleh karena itu, menurut label kimia dan klasifikasi toksisitas akut sistemik yang direkomendasikan oleh OECD, ekstrak diberi status kelas 5 ( $LD_{50} > 5000 \text{ mg/kgBB}$ ) yang merupakan kelas toksisitas terendah.

Data tersebut diperkuat dengan hasil pengamatan berat badan selama 14 hari yang tidak mengalami perubahan secara signifikan serta berat akhir organ hati, lambung, dan ginjal yang tidak memiliki perbedaan signifikan dengan kontrol normal.

#### 4.3 Evaluasi Hasil Pengamatan Histopatologi

Berdasarkan gambar 5, kelompok normal (a) tidak menunjukkan adanya destruksi pada mukosa lambung secara pengamatan histopatologis. Kelompok kontrol negatif (b) mengalami destruksi epitel permukaan yang parah pada mukosa lambung (panah hitam) dan edema tingkat medium dengan infiltrasi leukosit (panah oranye). Pada kelompok kontrol dengan perlakuan omeprazol (c) menunjukkan adanya edema ringan dengan infiltrasi leukosit dan tidak terdapat kerusakan pada permukaan epitel mukosa. Perlakuan sukralfat tidak menunjukkan edema dan kerusakan pada mukosa lambung tetapi menunjukkan adanya tanda inflamasi tingkat medium. Pada kelompok eksperimen ekstrak tangkai talas, tikus yang diberi perlakuan dengan 50 mg/kgBB dan 100 mg/kgBB ekstrak tangkai talas menunjukkan adanya kerusakan permukaan epitel mukosa tingkat medium dan edema berat dengan infiltrasi leukosit ((e) dan (f)). Tikus yang diberi perlakuan dengan 200 mg/kgBB ekstrak menunjukkan adanya kerusakan ringan pada permukaan epitel mukosa dan tidak terjadi edema



(g), dan perlakuan 400 mg/kgBB ekstrak tidak menunjukkan adanya keruakan pada jaringan lambung (h).

Berdasarkan hasil pengamatan, aspirin merupakan sebab utama kerusakan lambung dengan mekanisme pengurangan aktivitas prostaglandin (yang memberikan efek perlindungan pada mukosa lambung). Hal tersebut merupakan induksi dengan cara mengurangi faktor defensif<sup>[10]</sup>. Namun, omeprazol (Proton Pump Inhibitor (PPI)), memiliki efek antisekresi asam lambung dan efektif pada penyakit asam lambung berlebih<sup>[10]</sup>. Selain itu, sukralfat menunjukkan pencegahan yang efektif untuk gejala ulkus peptikum. Sukralfat juga menghambat sitokin proinflamasi dan meningkatkan pelepasan zat sitoprotektif seperti lendir dan PGE<sub>2</sub><sup>[11]</sup>. Pada kelompok eksperimen penelitian ini, hasil pengamatan menunjukkan bahwa ekstrak tangkai talas memiliki aktivitas gastroprotektif. Ekstrak ini bisa melindungi mukosa lambung, menghambat edema infiltrasi leukosit, dan mengurangi infiltrasi neutrofil ke jaringan ulserasi. Aktivasi dan infiltrasi neutrofil muncul sebagai faktor kunci dalam proses awal pembentukan destruksi lambung. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pengurangan infiltrasi neutrofil ke jaringan lambung ulserasi mendorong pencegahan atau penyembuhan luka mukosa lambung<sup>[12][13][14]</sup>.

Aktivitas gastroprotektif lain dari ekstrak tangkai talas mungkin disebabkan oleh penurunan kerusakan permukaan epitel mukosa. Hal tersebut disebabkan oleh senyawa ekstrak yang memiliki aktivitas reepitelisasi sel dan efek antiinflamasi seperti flavonoid, terpenoid, dan steroid.

Berdasarkan gambar 6, kondisi normal musin menunjukkan intensitas akumulasi glikoprotein tingkat medium dan kontrol negatif tidak menunjukkan akumulasi glikoprotein. Dalam kelompok kontrol perlakuan omeprazol dan sukralfat, hasil pengamatan menunjukkan intensitas sedang dari glikoprotein yang disekresikan. Pada kelompok eksperimen ekstrak tangkai talas, ekstrak 50 mg/kgBB tidak berpengaruh untuk meningkatkan akumulasi glikoprotein. Sedangkan ekstrak 100, 200, dan 400 mg/kgBB,

menunjukkan peningkatan akumulasi glikoprotein. Dengan demikian, ekstrak tangkai talas dapat meningkatkan intensitas sekresi glikoprotein mukosa. Hal tersebut juga dibuktikan oleh penelitian Dhiyaaldeen et al. (2014) yang menunjukkan bahwa akumulasi glikoprotein dapat mengurangi risiko pembentukan ulkus pada lambung<sup>[15]</sup>.

## 5. SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan, dapat disimpulkan bahwa ekstrak tangkai talas secara positif mengandung *flavonoid*, *terpenoid*, *saponin*, dan *steroid*. Ekstrak tangkai talas juga memiliki aktivitas antioksidan yang relatif rendah. Ditinjau dari segi toksisitas, ekstrak etanol tangkai talas memiliki tingkat toksisitas yang rendah berdasarkan BSLT dan uji *acute oral toxicity*. Pada dosis 50 dan 100 mg/kgBB, terlihat adanya edema, destruksi mukosa, dan infiltrasi neutrofil sedangkan dosis 200 mg/kgBB terdapat kerusakan ringan pada mukosa dan tidak terlihat adanya edema dengan infiltrasi neutrofil. Efek ekstrak tangkai talas terhadap lapisan lambung dapat dilihat secara signifikan mampu menekan destruksi mukosa pada dosis 400 mg/kgBB, menghambat edema, dan mengurangi infiltrasi neutrofil ke jaringan ulserasi. Pada uji *in vivo* ini juga terlihat adanya peningkatan akumulasi glikoprotein pada permukaan mukosa.

## 6. SARAN

Dari keterbatasan waktu dan fasilitas penelitian yang ada, penulis menyarankan beberapa hal untuk dilakukan, yaitu:

- Mengembangkan penelitian ini dengan mencari data-data penguat seperti senyawa khusus yang berperan, kandungan senyawa spesifik, mekanisme pencegahan secara lebih rinci, serta pembuatan sediaan yang tepat dan efektif
- Penyediaan fasilitas yang lebih mumpuni oleh lembaga dan laboratorium terkait supaya data yang diperoleh akan lebih valid.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan banyak puji syukur kehadirat Allah SWT atas rahmat dan hidayat-Nya sehingga penulis



mampu melakukan penelitian ini. penulis berterimakasih kepada dosen-dosen yang telah membimbing penulis sehingga mampu melakukan penelitian ini dengan baik. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada LPPT UGM dan LIPI yang telah menyediakan fasilitas penelitian dan mengarahkan penelitian ini supaya menjadi lebih baik.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Rao CV, Venkataramana K. A *Pharmacological Review on Natural Antiulcer Agents*. J Global Trends Pharm Sci 4: 1118-1131, 2013.
2. Oveido JA, Wolfe MM. *Diseases of the Stomach and Duodenum*. In Cecil: Essential of Medicine 6th edition. Philadelphia: Saunders Elsever, 2007.
3. Kwiecien S, Konturek P, Sliwowski Z, Mitis-Musiol M, Pawlik M, Brzozowski B, et al. *Interaction between selective cyclooxygenase inhibitors and capsaicin-sensitive afferent sensory nerves in pathogenesis of stress-induced gastric lesions*. Role of oxidative stress. Journal of Physiology and Pharmacology. 2012; 63(2):143.
4. Atmaja, Dhanu Ari. 2008. *Pengaruh Ekstrak Kunyit (Curcuma Domestica) Terhadap Gambaran Mikroskopik Mukosa Lambung Mencit Balb/C Yang Diberi Parasetamol*. Artikel Karya Tulis Ilmiah. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
5. Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., Flower, R.J., Henderson, G. *RangandDale's Pharmacology, 7thed*. ChurchillLivingstone, Edinburgh, 2012.
6. LIPI. *Biosource untuk Pembangunan Ekonomi Hijau*. Jakarta: LIPI Press, 2013.
7. Alfonsius, Bryan, Gayatri, dkk. *Potensi Ekstrak Etanol Tangkai Daun Talas (Colocasia esculenta L.) sebagai Alternatif Obat Luka pada Kulit Kelinci (Oryctolagus cuniculus)*. Pharmacon Vol. 3, No. 3. Program Studi Farmasi Fakultas MIPA UNSRAT Manado, 2014.
8. S.W. Lee, W. Wee, J. Yong, D. Syamsumir. 2011. *Antimicrobial, antioxidant, anticancer property and chemical composition of different parts (corm, stem and leave) of Colocasia esculenta extract*. Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska, Sectio DDD. 2011; 24 (3): 9–16.
9. Shithi Saha, Mohammed Rahmatullah. *Antihyperglycemic and antinociceptive activities of methanolic extract of Colocasia esculenta (L.) Schott stems: a preliminary study*. Advances in Natural and Applied Sciences. 2013;7(3): 232-237
10. Abe K, Tani K, Fujiyoshi Y: *Conformational rearrangement of gastric H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> -ATPase induced by an acid suppressant*. Nat Comm 2011, 2:155.
11. Arab HH, Salama SA, Omar HA, Arafa ESA, Maghrabi IA. *Diosmin Protects against Ethanol-Induced Gastric Injury in Rats: Novel Anti-Ulcer Actions*. PLOS ONE, 10(3): e0122417, 2015.
12. AlRashdi AS, Salama SM, Alkiyumi SS, Abdulla MA, Hadi AHA, Abdelwahab SI, et al. *Mechanisms of gastroprotective effects of ethanolic leaf extract of Jasminum sambac against HCl/ethanol-induced gastric mucosal injury in rats*. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2012; 2012.
13. Mahmood A, Fard AA, Harita H, Amin ZA, Salmah I. *Evaluation of gastroprotective effects of Strobilanthes crispus leaf extract on ethanol-induced gastric mucosal injury in rats*. Scientific Research and Essays. 2011; 6(11):2306–14.
14. Mei X, Xu D, Xu S, Zheng Y. *Novel role of Zn(II)-curcumin in enhancing cell proliferation and adjusting proinflammatory cytokine-mediated oxidative damage of ethanol-induced acute gastric ulcers*. Chem Biol Interact. 2012; 197(1):31–39.

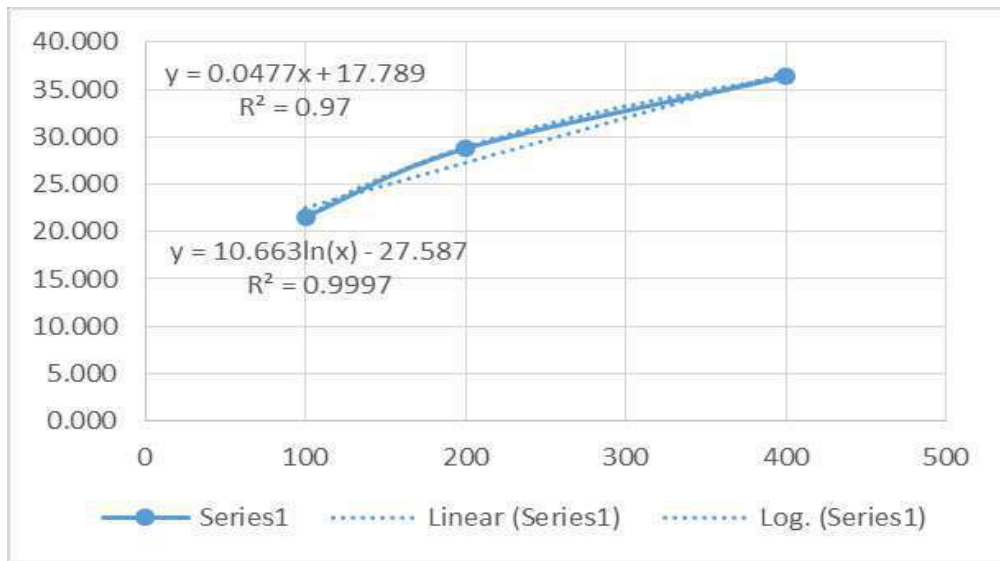


15. Dhiyaaldeen et al. *Protective effects of (1-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-propenone chalcone in indomethacin induced gastric erosive damage in rats*. BMC Veterinary Research. 2014; 10:961.
16. OECD. *Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method*. 2001

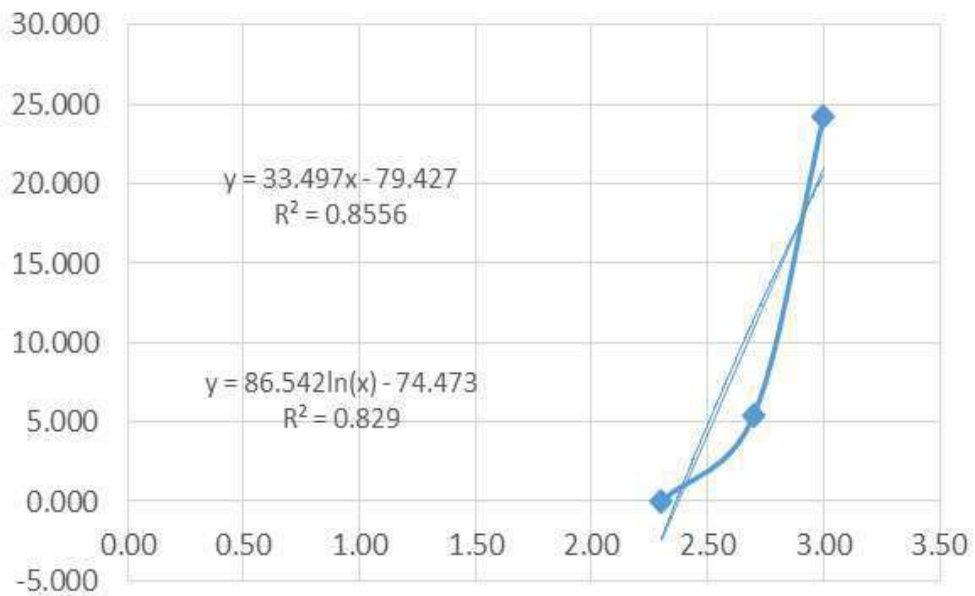




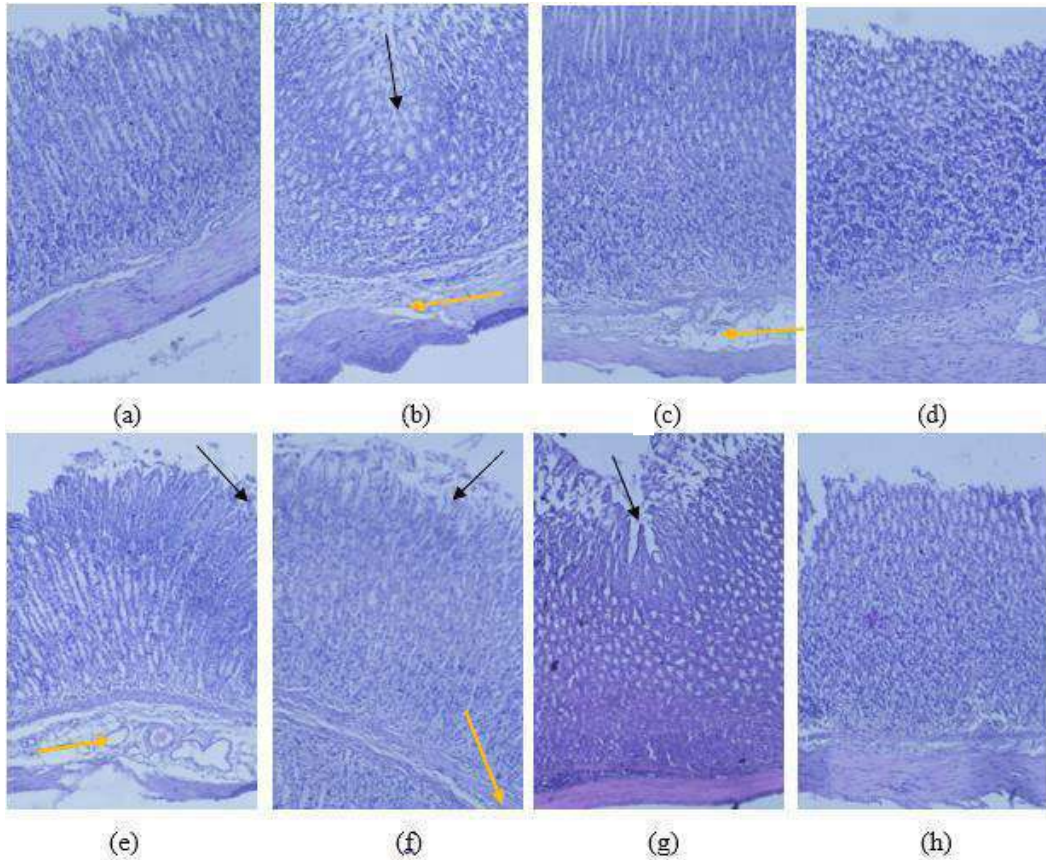
**LAMPIRAN**



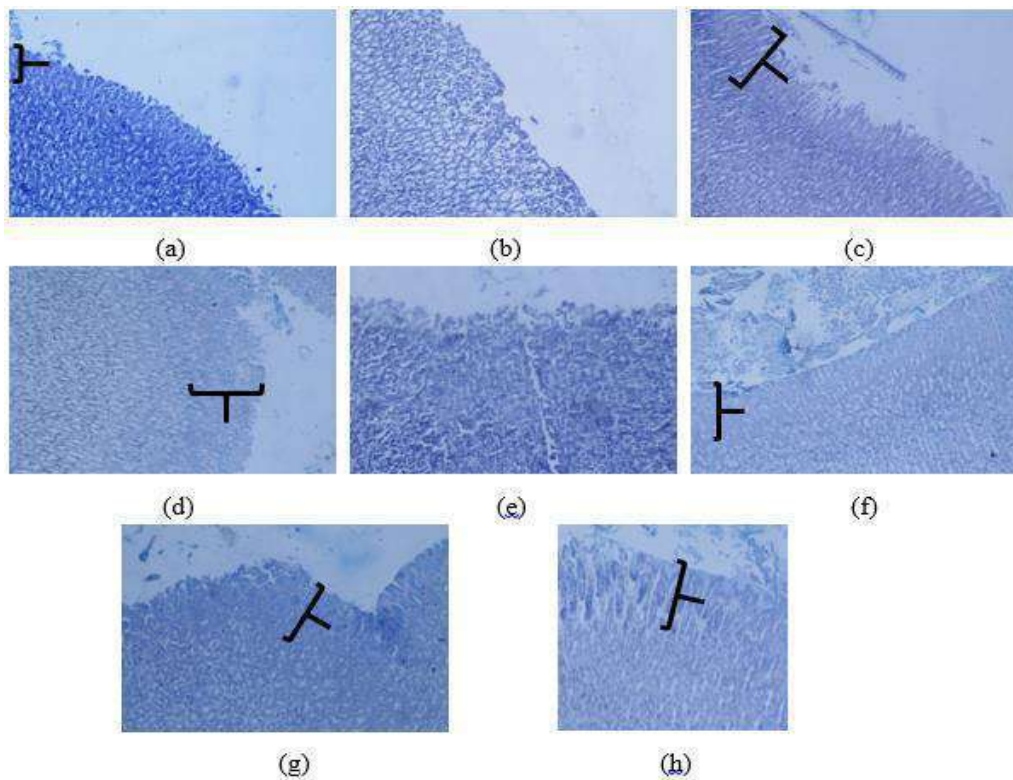
**Gambar 1.** Grafik Regresi Linier Aktivitas Antioksidan



**Gambar 2.** Grafik Log Konsentrasi BSLT



**Gambar 5 (a-h).** Pengamatan Histologi Pengaruh Ekstrak Tangkai Talas terhadap Lapisan Lambung (HE, 10x)



**Gambar 6 (a-h).** Pengamatan Akumulasi Glikoprotein pada Permukaan Mukosa (Garis Hitam) (PAS/AB, 40x)

# PENGUJIAN EFEKTIVITAS EKSTRAK *CAPSICUM ANNUUM* SEBAGAI ANTI INFLAMASI PADA TIKUS WISTAR YANG DIINDUKSI CCL4

Aldian Mulyanto Lokaria<sup>1</sup>, Berliana Islamiyarti  
Hydra<sup>1</sup>, Zelly Dia Rofinda<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Bagian Parasitologi Klinik, Fakultas Kedokteran,  
Universitas Andalas/ RSUP DR. M. Djamil, Padang

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Inflamasi memiliki peran besar dalam patogenesis beragam penyakit. Obat anti inflamasi non steroid (OAINS) menjadi terapi yang sering diterapkan, namun penggunaan OAINS dapat menyebabkan masalah gastrointestinal dan efek samping lain. Capsaicin pada ekstrak cabai merah (*Capsicum annuum*) memiliki efek anti inflamasi dan sebagai kandidat pengganti OAINS.

**Metode:** Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan desain *pre and post test* untuk menghitung jenis leukosit dan desain *post test only* untuk menghitung jumlah leukosit dan laju endap darah (LED). Keempat kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan yang masing-masing berisi 5 sampel tikus wistar diinduksi CCl<sub>4</sub> 2% 0,5 ml/hari selama 30 hari. Pasca induksi sampel diberikan perlakuan selama 14 hari berupa diet standar *ad libitum* (kontrol negatif), asetosal; asetaminofen; ibuprofen; dan asam mefenamat (kontrol positif), serta ekstrak *C. annuum* 2% (kelompok perlakuan).

**Hasil:** Hitung jenis leukosit kelompok ekstrak *C. annuum* 2% menunjukkan penurunan limfosit ( $p < 0,001$ ) dibandingkan sebelum perlakuan. Sementara hitung jumlah leukosit dan LED kelompok ekstrak *C. annuum* 2% menunjukkan hasil yang lebih kecil, yaitu  $5020 \pm 2071$  ( $p = 0,209$ ) dan  $2,00 \pm 1,26$  ( $p = 0,174$ ) dibandingkan kelompok OAINS.

**Simpulan:** Ekstrak *C. annuum* 5% mampu menurunkan proporsi limfosit secara bermakna, namun menurunkan jumlah leukosit dan LED secara tidak bermakna.

**Kata kunci:** Anti Inflamasi, *Capsicum annuum*, Capsaicin, OAINS

### ABSTRACT

**Background:** Inflammation has a major role in the pathogenesis of various diseases. Non steroidal anti inflammatory drugs (NSAIDs) being the most often used drug in community, but prolonged use NSAIDs can cause digestive problems and other side effects. Capsaicin from red chilli (*Capsicum annuum*) extract have anti-inflammatory effects and as a replacement candidate of NSAIDs.

**Methods:** This research is an experimental research with *pre and post test* design for differential count and *post test only* design to leukocytes count and erythrocyte sedimentation rate (ESR). The four positive control groups and treatment group contains 5 samples of wistar rat for each group induced by CCl<sub>4</sub> 2% 0,5 ml/day for 30 days. After induction, the samples were given treatment for 14 days with *ad libitum* standard diet (negative control); aspirin; acetaminophen; ibuprofen; mefenamic acid (positive control), and extracts of *C. annuum* 2% (treatment group).



**Results:** The differential count from extracts of *C. annuum* 2% group showed a decrease in lymphocytes ( $p < 0,001$ ) than before treatment. While the results of leukocytes count and ESR from *C. annuum* extract 2% group showed smaller results, ie  $5.020 \pm 2.071$  ( $p = 0,209$ ) and  $2,00 \pm 1,26$  ( $p = 0,174$ ) compared to the NSAIDs groups.

**Conclusion:** Extract of *C. annuum* 2% were able to decrease the proportion of lymphocytes significantly, but the reduced of leukocytes count and ESR insignificantly.

**Keywords:** Anti Inflammatory, *Capsicum annuum*, Capsaicin, NSAIDs

## 1. PENDAHULUAN

Inflamasi adalah suatu proses peradangan terhadap adanya benda asing, invasi mikroorganisme, trauma, mediator atau bahan kimia, faktor fisik maupun alergi.<sup>[1]</sup> Pada inflamasi dapat terjadi stres oksidatif yang merupakan hasil adanya ketidakseimbangan antara prooksidan (*Reactive Oxygen Species*) dan antioksidan.<sup>[2]</sup> Inflamasi dan stres oksidatif memiliki peran penting dalam perkembangan beragam jenis penyakit, seperti keganasan, artritis reumatoid, asma, diabetes, kelainan kardiovaskular termasuk aterosklerosis, alzheimer serta beragam penyakit degeneratif. Dimana penyakit-penyakit tersebut menunjukkan prevalensi yang tinggi di dunia.<sup>[3],[4],[5]</sup>

Beragam terapi dapat digunakan untuk mengatasi terjadinya inflamasi dan komplikasi yang menyertainya. Salah satu yang paling banyak diterapkan hingga sekarang adalah penggunaan obat anti inflamasi non steroid (OAINS), namun adanya efek samping yang merugikan pada penggunaan jangka panjang seperti masalah gastrointestinal menuntut adanya pengembangan terapi baru yang lebih aman.<sup>[6]</sup> Sejak beberapa tahun terakhir, terdapat peningkatan minat dalam bidang potensi kesehatan yang didapat dari tanaman. Sebagian tanaman tersebut tidak hanya memiliki efek tunggal sebagai anti inflamasi, tetapi juga antioksidan dan efek lain untuk melawan beragam proses patologis di dalam tubuh.<sup>[5]</sup>

Genus *Capsicum* meliputi lebih dari 200 varietas tanaman, dan memiliki buah yang beragam baik dari segi ukuran, bentuk, warna, rasa, hingga kepedasan.<sup>[3],[4]</sup> *Capsicum* telah lama dikenal karena memiliki potensi untuk menurunkan respon imun tubuh, bekerja sebagai anti inflamasi, antioksidan, menurunkan tekanan darah dan glukosa darah, serta sebagai terapi pada iritasi

saluran pencernaan, kolik, diare, asma, keram, osteoarthritis, neuropati diabetes, artritis reumatoid, nyeri pasca operasi, psoriasis, ruam kulit, gigitan binatang, dan luka.<sup>[4],[7],[8],[9]</sup> Meskipun demikian belum banyak manfaat *Capsicum* yang telah berhasil dipublikasikan.<sup>[8]</sup>

Terdapat lima spesies utama tanaman *Capsicum* di seluruh dunia, yaitu *C. baccatum*, *C. chinense*, *C. pubescens*, *C. frutescens* dan *C. annuum*.<sup>[9],[10]</sup> Sedangkan di Indonesia hanya terdapat dua diantaranya, yaitu *C. annuum* (cabai merah) dan *C. frutescens* (cabai rawit), dimana *C. annuum* menjadi jenis yang memiliki varietas paling banyak dan persebaran paling luas. Pada setiap spesies *Capsicum* juga memiliki beragam komponen fitokimia yang berperan dalam memproteksi dan mencegah timbulnya penyakit.<sup>[11]</sup> Dimana komponen fitokimia utama yang terdapat pada *Capsicum* adalah senyawa fenol, carotenoid, dan capsaicinoid.<sup>[10]</sup>

Capsaicin adalah capsaicinoid utama dan memiliki kadar paling besar pada *Capsicum*. Capsaicin memiliki efek anti analgesik, anti nosiseptor, dan anti inflamasi.<sup>[5],[10]</sup> Bersama senyawa fenol dan carotenoid, capsaicin juga memiliki efek sebagai antioksidan.<sup>[11],[12],[13]</sup> Meskipun sudah banyak manfaatnya yang dikeahui, penggunaan *Capsicum* atau capsaicin masih terbatas sebagai analgesik. Dimana capsaicin dapat berikatan dengan reseptor *Transient Receptor Potential Vanilloid 1* (TRPV1) pada nosiseptor dan menurunkan sensasi nyeri secara spesifik.<sup>[8],[14]</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk melihat efektivitas *Capsicum* sebagai sumber alternatif terapi anti inflamasi di masa mendatang. Dipilih *Capsicum annuum*, karena sebagai jenis *Capsicum* yang mudah ditemukan di Indonesia. Sedangkan parameter inflamasi yang akan dinilai berdasarkan hitung jenis



leukosit, hitung jumlah leukosit, dan laju endap darah (LED).

## 2. METODE

Penelitian ini adalah penelitian analitik eksperimental dengan desain penelitian *pre and post test design* untuk hitung jenis, dan *post test design only* untuk hitung jumlah dan LED. Penelitian dilaksanakan di lab. Biota Sumatera untuk pembuatan ekstrak *Capsicum annum*, laboratorium hewan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas untuk aklimatisasi hingga perlakuan, dan laboratorium sentral Fakultas Kedokteran Universitas Andalas untuk pengukuran hitung jenis, hitung jumlah, dan LED.

Sampel berupa tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang jumlah minimal dihitung dengan menggunakan rumus Federer  $(t-1)(n-1) \geq 15$ , dimana  $t$  menyatakan jumlah kelompok dan  $n$  menyatakan jumlah sampel setiap kelompok.<sup>[15]</sup> Sampel dibagi dalam 6 kelompok, dimana pada setiap kelompok terdapat 5 ekor tikus wistar, atau jumlah sampel total sebanyak 30 ekor tikus wistar. Tikus diaklimatisasi dahulu selama 1 minggu sebelum diberikan induksi dan perlakuan.

Ekstrak *Capsicum annum* berasal dari 10 Kg cabai merah yang dipisahkan antara biji dengan daging buahnya. Dimana simplisia berupa biji cabai kering yang sudah dihaluskan dan kemudian dimaserasi selama 3 hari dengan perbandingan simplisia (dalam gram) dengan jumlah pelarut (dalam ml) adalah 1:8. Maserasi dilakukan sebanyak 2 kali dan hasil maserasi didestilasi dan diekstraksi dengan *rotary evaporator* untuk membentuk ekstrak *Capsicum annum*.<sup>[16]</sup> Ekstrak *Capsicum annum* kemudian dilarutkan di *aquades* untuk membentuk larutan ekstrak *Capsicum annum* dengan konsentrasi 2%.

Pada keempat kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan yang sudah diaklimatisasi, kemudian diinduksi inflamasi dengan larutan  $CCl_4$  dengan konsentrasi 2% yang sebelumnya telah dilarutkan dalam minyak kelapa.  $CCl_4$  2% diberikan secara per oral dengan dosis 0,5 ml larutan  $CCl_4$  2%/ekor/hari selama 30 hari. Selama tahap induksi, berat badan (BB) sampel terus dimonitoring untuk mengevaluasi adanya penurunan

berat badan yang berarti. Sementara pada kelompok kontrol negatif tidak diberikan induksi inflamasi.

Setelah tahap induksi, setiap sampel dari keenam kelompok diambil darahnya sebanyak 0,5 ml/ekor untuk dilakukan pemeriksaan awal (*pre test*) hitung jenis leukosit dengan pewarnaan giemsa. Keenam kelompok selanjutnya diberikan perlakuan yang berbeda. Pada kelompok kontrol negatif diberikan perlakuan berupa diet standar *ad libitum* selama 14 hari. Pada kelompok perlakuan diberikan larutan ekstrak *Capsicum annum* 2% secara oral dengan dosis 0,1 ml/ekor/hari selama 14 hari. Sedangkan pada keempat kelompok kontrol positif diberikan OAINS, yaitu asetosal 40mg/kg BB/hari, asetaminofen 62,5 mg/kg BB/hari, ibuprofen 100 mg/kg BB/hari, dan asam mefenamat 500 mg/kg BB/hari selama 14 hari dengan menggunakan sonde oral.

Setelah tahap perlakuan, sampel didekapitasi untuk diambil darah dari intrakoroner sebanyak 5 ml. Kemudian dilakukan pemeriksaan ulang hitung jenis leukosit dengan metode yang sama, pemeriksaan hitung jumlah leukosit dengan metode kamar hitung *Improved Neubauer*, serta LED dengan metode *Westergreen*. Kelompok yang berhasil menurunkan hitung jumlah leukosit, menormalkan distribusi jenis leukosit, dan menurunkan nilai LED menunjukkan potensinya sebagai anti inflamasi.

## 3. HASIL PENELITIAN

Dari 10 kg cabai merah dapat dihasilkan 470 gram simplisia berupa biji cabai merah yang telah dikeringkan dan dihaluskan. Hasil ekstraksi didapatkan 17,4 ml ekstrak *Capsicum annum*. Persentase kadar zat aktif pada cabai merah dapat dilihat pada tabel berikut.

**Tabel 1.** Evaluasi Ekstraksi Biji Cabai

Berat biji cabai halus (gr)	Volume ekstrak biji Cabai (ml)	Persentase kadar zat aktif ml/mg (%)
470	17,4	3,70

Pasca induksi inflamasi dan pemberian perlakuan didapatkan hasil distribusi jenis leukosit seperti pada tabel 2. Hasil distribusi jenis leukosit pasca induksi inflamasi (*pre test*) didapatkan



*shift to the right* pada keenam kelompok, dimana limfosit menjadi jenis leukosit yang paling mendominasi dan memiliki proporsi di atas normal.

Pasca perlakuan (*post test*) terjadi perubahan distribusi jenis leukosit, dimana penurunan proporsi limfosit ke arah normal terjadi pada kelompok ekstrak *Capsicum annuum* dan keempat kelompok kontrol positif yang diberikan terapi OAINS. Pada kelompok ekstrak *Capsicum annuum* terjadi penurunan proporsi limfosit terbesar dibandingkan keempat kelompok kontrol lain, yaitu dari awalnya  $92,20\% \pm 0,55\%$  ke  $72,00\% \pm 4,85\%$ .

Tabel 2 menunjukkan kelompok ekstrak *Capsicum annuum* menjadi kelompok yang paling baik dalam menurunkan limfosit sebagai komponen sel leukosit utama pada sampel (*Rattus norvegicus*). Hal ini menandakan potensi dari ekstrak *Capsicum annuum* yang jauh lebih baik dalam menghambat migrasi limfosit bila dibandingkan kelompok kontrol positif yang diberikan OAINS.

Sedangkan kelompok kontrol negatif yang tidak diberikan anti inflamasi, terjadi peningkatan limfosit dan proporsi limfosit yang bermakna di atas normal.

Berdasarkan hasil analisis data menggunakan *paired T-test* didapatkan hasil yang signifikan ( $P \text{ value} < 0,05$ ) pada perubahan hasil hitung jenis neutrofil segmen ( $P=0,048$ ), limfosit ( $P<0,001$ ), dan monosit ( $P=0,002$ ) di kelompok ekstrak *Capsicum annuum* pada sebelum dan sesudah pemberian perlakuan.

Sedangkan berdasarkan analisis data terhadap perbedaan hasil distribusi jenis leukosit pasca perlakuan (*post test*) menggunakan *One way ANOVA* pada keenam kelompok, perbedaan hasil yang signifikan terjadi pada jumlah neutrofil batang ( $P=0,024$ ), neutrofil segmen ( $P=0,024$ ), dan limfosit ( $P=0,009$ ). Sementara hasil yang tidak signifikan terdapat pada jumlah basofil ( $P=0,219$ ), eosinofil ( $P=0,226$ ), dan monosit ( $P=0,136$ ).



**Tabel 2.** Hasil Pemeriksaan Hitung Jenis Leukosit (Persen)

Jenis leukosit		Kontrol	Aspilet	Para- setamol	Ibu- profen	Asam mefenamat	<i>Capsicum annuum</i>
Basofil	<i>Pre</i>	0,60	0,00	0,20	0,40	0,60	0,00
	<i>test</i>	(±0,55)	(±0,00)	(±0,45)	(±0,55)	(±1,34)	(±0,00)
	<i>Post</i>	0,00	1,20	0,00	1,71	0,00	0,20
	<i>test</i>	(±0,00)	(±1,64)	(±0,00)	(±0,89)	(±0,00)	(±0,45)
	<i>P</i>	0,070	0,178	0,347	0,621	0,347	0,374
Eosinofil	<i>Pre</i>	1,80	0,20	1,40	0,40	1,40	0,60
	<i>test</i>	(±1,10)	(±0,45)	(±0,55)	(±0,55)	(±2,60)	(±0,89)
	<i>Post</i>	1,20	0,80	0,00	0,40	1,20	0,20
	<i>test</i>	(±1,64)	(±0,84)	(±0,00)	(±0,89)	(±1,64)	(±0,45)
	<i>P</i>	0,501	0,070	0,157	1,000	0,910	0,477
Neutrofil Batang	<i>Pre</i>	3,80	1,20	2,00	3,00	3,60	1,20
	<i>test</i>	(±2,28)	(±1,10)	(±1,45)	(±2,55)	(±4,16)	(±1,64)
	<i>Post</i>	0,40	1,20	0,80	2,00	3,40	2,60
	<i>test</i>	(±0,55)	(±1,30)	(±0,84)	(±1,22)	(±2,30)	(±1,67)
	<i>P</i>	0,048	1,000	0,330	0,473	0,943	0,338
Neutrofil Segmen	<i>Pre</i>	26,80	12,40	9,00	11,60	16,20	5,60
	<i>test</i>	(±7,4)	(±4,72)	(±5,10)	(±4,78)	(±14,69)	(±1,95)
	<i>Post</i>	4,60	7,60	3,60	8,80	12,00	11,00
	<i>test</i>	(±3,29)	(±2,88)	(±2,07)	(±5,72)	(±4,58)	(±5,43)
	<i>P</i>	0,003	0,208	0,139	0,025	0,537	0,048
Limfosit	<i>Pre</i>	62,60	83,20	85,00	78,60	76,40	92,20
	<i>test</i>	(±10,46)	(±6,18)	(±3,67)	(±0,55)	(±15,95)	(±0,55)
	<i>Post</i>	88,20	71,80	80,40	76,80	66,60	72,00
	<i>test</i>	(±6,46)	(±9,34)	(±4,83)	(±6,69)	(±14,79)	(±4,85)
	<i>P</i>	0,001	0,008	0,002	0,043	0,149	0,000
Monosit	<i>Pre</i>	5,80	3,00	2,60	7,60	2,20	0,40
	<i>test</i>	(±4,32)	(±1,87)	(±0,89)	(±4,50)	(±2,59)	(±0,89)
	<i>Post</i>	5,60	17,40	15,20	11,80	17,00	16,00
	<i>test</i>	(±2,60)	(±12,22)	(±6,76)	(±1,30)	(±9,51)	(±0,55)
	<i>P</i>	0,916	0,076	0,043	0,123	0,390	0,002

Pasca pemberian perlakuan juga dilakukan pemeriksaan terhadap hitung jumlah leukosit dan LED. Berdasarkan hitung jumlah leukosit didapatkan jumlah leukosit kelompok ekstrak *Capsicum annuum* menunjukkan nilai yang lebih kecil dari keempat kelompok kontrol positif yang diberikan OAINS, yaitu  $5.020 \pm 2.071$  sel/  $\text{mm}^3$ . Sedangkan dari perhitungan LED didapatkan hasil yang tidak terlalu berbeda antar kelompok ekstrak *Capsicum annuum* dengan keempat kelompok kontrol positif yang diberikan OAINS seperti pada tabel 3. Meskipun kelompok ekstrak *Capsicum annuum* selalu berada pada nilai yang paling rendah dibandingkan kelompok kontrol positif yang diberikan OAINS.

**Tabel 3.** Hasil Pemeriksaan Hitung Jenis Leukosit dan LED

Kelompok	Hitung Jumlah	LED
Aspilet	7.220 (±3.015)	2,00 (±1,00)
Parasetamol	6.340 (±1.447)	2,60 (±1,34)
Ibuprofen	6.830 (±2.671)	2,20 (±0,84)
Asam mefenamat	5.420 (±2.389)	3,20 (±1,30)
<i>Capsicum annuum</i>	5.020 (±2.071)	2,00 (±1,26)
<i>P-value</i>	0,209	0,174

Berdasarkan hasil analisis data terhadap hitung jumlah leukosit dan LED pasca perlakuan menggunakan *One way ANOVA* didapatkan hasil perbedaan yang tidak signifikan pada hitung jumlah leukosit dan LED sebagai parameter inflamasi.



#### 4. PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat dilihat adanya potensi anti inflamasi dari ekstrak *Capsicum annuum*. Pada inflamasi sendiri terjadi reaksi berantai yang disebabkan peningkatan mediator atau sitokin pro-inflamasi. Hal ini memicu perubahan permeabilitas vaskuler, udem, hingga migrasi sel-sel peradangan (leukosit). Beberapa jenis tanaman dan komponen di dalamnya seperti polifenol, asam askorbat, dan capsaicinoid memiliki potensi yang besar untuk menghambat terjadinya proses inflamasi tersebut, sehingga menjadi kandidat utama sebagai agen anti inflamasi.<sup>[8],[17]</sup>

Capsaicin pada *Capsicum* dapat menginaktivasi *nuclear transcription factor kappa-B* (NF- $\kappa$ B) serta inhibisi produksi beragam mediator inflamasi seperti prostaglandin E-2 (PEG-2), *nitric oxide* (NO), sitokin pro-inflamasi *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), Interleukin-1 (IL-1) dan interleukin-6 (IL-6). Dimana inhibisi PEG-2 dan NO menyebabkan kebocoran vaskuler serta perubahan permeabilitas vaskuler, sedangkan TNF- $\alpha$  dan IL-1 berperan pada migrasi sel-sel peradangan.<sup>[18],[19]</sup>

Capsaicin pada *Capsicum* tidak hanya berperan mengikat reseptor TRVP1 yang menyebabkan hambatan transduksi nyeri. Sebagai anti inflamasi, capsaicin juga dapat mengaktifasi jalur TRVP1 yang menyebabkan penurunan sitokin pro-inflamasi dan permeabilitas vaskuler.<sup>[14],[20]</sup>

Meskipun demikian potensi anti inflamasi dari ekstrak *Capsicum annuum* belum terlihat secara signifikan dalam penelitian ini untuk menurunkan jumlah leukosit dan LED. Hal ini dapat disebabkan penggunaan biji *Capsicum annuum* yang secara umum memiliki kadar flavonoid dan senyawa fenol yang lebih tinggi, sehingga memiliki aktivitas antioksidan yang lebih dominan. Sedangkan capsaicin sebagai senyawa yang diharapkan efek anti inflamasinya dalam penelitian ini lebih banyak berada pada bagian buah *Capsicum* dari pada bagian biji *Capsicum*.<sup>[5]</sup>

#### 5. KESIMPULAN

Berdasarkan pembahasan dan analisis data, dapat disimpulkan terdapat

perubahan distribusi jenis leukosit yang terjadi antara sebelum dan setelah pemberian ekstrak *Capsicum annuum*. Perubahan yang bermakna dari distribusi jenis leukosit terjadi pada neutrofil segmen, limfosit, dan monosit. Jika dibandingkan antara kelompok ekstrak *Capsicum annuum* dengan kelompok kontrol positif dan kontrol negatif didapatkan perbedaan distribusi jenis leukosit yang signifikan, terutama pada proporsi neutrofil batang, neutrofil segmen, dan limfosit.

Sedangkan berdasarkan hasil hitung jumlah leukosit dan LED, tidak ditemukan perbedaan yang signifikan pada keduanya, yaitu diantara kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak *Capsicum annuum* dan kelompok kontrol positif yang diberikan OAINS. Meskipun demikian hitung jumlah leukosit dan LED pada kelompok yang diberikan ekstrak *Capsicum annuum* menunjukkan hasil yang lebih kecil dari kelompok lain yang diberikan OAINS.

#### 6. SARAN

Peneliti menyerankan penelitian berikutnya untuk menggunakan capsaicin yang sudah terstandarisasi, yaitu hasil isolasi murni dari ekstrak *Capsicum annuum* untuk menghindari pengaruh dari zat metabolit sekunder lainnya. Peneliti juga menyarankan untuk menggunakan parameter lain dalam menilai efek anti inflamasi yang ditimbulkan.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Baratawidjaja KG, dan Rengganis I. *Imunologi Dasar*. Edisi ke-11 ed. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2014.
2. Arifin H, Almahdy A, dan Delvita V. Pengaruh Pemberian Vitamin C Terhadap Fetus pada Mencit DM. *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi*. 12:1 (2007):32-40.
3. Menichini F, Tundis R, Bonesi M, Loizzo MR, Conforti F, *et al*. The Influence of Fruit Ripening on the Phytochemical Content and Biological Activity of *Capsicum chinense Jacq. cv Habanero*. *Food Chemistry*. 114:1 (2009): 553-560.
4. Mueller M., Hobiger S., dan Jungbauer A. Anti-inflammatory activity of





- extracts from fruits, herbs and spices. *Food Chemistry*. 122:1 (2010):987-996.
5. Zimmer AR, Leonardi B, Mirona D, Schapoval E, de Oliveirac JR, *et al.* Antioxidant and anti-inflammatory pro-perties of *Capsicum baccatum*: From traditional use to scientific approach. *Journal of Ethnopharmacology*. 139:1 (2012): 228-233.
  6. Pengurus Besar *Indonesian Rheumatism Association* (PB IRA). Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia Tentang Obat Anti Inflamasi Non Steroid. PB IRA; 2014. 22 Oktober 2016. <[http://reumatologi.or.id/var/rekomendasi/Rekomendasi\\_IRA\\_OAINS\\_2014.pdf](http://reumatologi.or.id/var/rekomendasi/Rekomendasi_IRA_OAINS_2014.pdf)>.
  7. Meghvansi MK, Siddiqui S, Khan MH, Gupta VK, Vairale MG, *et al.* Naga Chilli: a Potential Source of Capsaicinoids with Broadspectrum Ethno pharmacological Applications. *Journal of Ethnopharmacology*. 132: 1 (2010): 1-14.
  8. Spiller F, Alves MK, Vieira SM, Carvalho TA, Leite CE, *et al.* Anti-inflammatory Effects of Red Pepper (*Capsicum baccatum*) on Carrageenan and Antigen Induced Inflammation. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 60:1 (2008): 473-478.
  9. Jolayemi AT, dan Ojewole JAO. Comparative anti inflammatory properties of Capsaicin and ethyl Acetate extract of *Capsicum frutescens linn* (Solanaceae) in rats. *African Health Sciences*. 13:2 (2013) : 357-361.
  10. Ortega MH, Moreno AO, Navarro MDH, Cevallos GC, Alvarez LD, *et al.* Antioxidant, Anti-Nociceptive, and Anti-Inflammatory Effects of Carotenoids Extracted from Dried Pepper (*Capsicum annum L.*). *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. (2012): 1-10.
  11. Khabade VK, Lakshmeesh NB, dan Roy S. Comparative Study on Anti oxidant and Anti-Inflammatory Properties of Three Colored Varieties of *Capsicum annum*. *Int. J. Fundamental Applied Sci.* 1:3 (2012) : 51-54
  12. Deepa N, Kaur C, George B, Singh B, dan Kapoor HC. Antioxidant Constituents in Some Sweet Pepper (*Capsicum annum L.*) Genotypes During Maturity. *Food Sci Tech*; 40:1 (2007):121-129.
  13. Singh UP, Suman A, Sharma M, Singh J, Singh A, *et al.* HPLC Analysis of the Phenolic Profiles in Different Parts of Chilli (*Capsicum annum*) and Okra (*Abelmo-schuses culentus L.*) Moench. *The Int J Alternative Med.* 5:2 (2008): 1-6.
  14. López P, Gorzalczany S, Acevedo C, Alonso R, and Ferraro G. Chemical Study and Anti Inflammatory activity of *Capsicum chacoense* and *C. baccatum*. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*. 22:2 (2012): 455-458.
  15. Federer WT. Procedure and Designs Usefull for Screening Material in Selection and Allocation with a Bibliography. *Biometrics*. 19:1 (1963): 553-587.
  16. Triska HCD, Lia UK, dan Kawiji. Optimasi Ekstraksi Oleoresin Cabai Rawit Hijau (*Capsicum Futescens L.*) Melalui Metode Maserasi. *JTP*. 1:1 (2012): 58-67.
  17. Yoon JH, dan Baek SJ. Molecular targets of dietary polyphenols with anti-inflammatory properties. *Yonsei Med. J* 46:1 (2005): 585-596.
  18. Kim CS, Kawada T, Kim BS, Han IS, Choe SY, *et al.* Capsaicin exhibits anti-inflammatory property by inhibiting I $\kappa$ B- $\alpha$  degradation in LPS-stimulated peritoneal macrophages. *Cell Signal*. 15:1 (2003): 299-306.
  19. Liu Y, dan Nair MG. Capsaicinoids in the hottest pepper Bhut Jolokia and its antioxidant and anti inflammatory activities. *Natural Product Com.* 5:1 (2010): 91-94.
  20. Alawi K, dan Keeble J. The paradoxical role of the transient receptor potential vanilloid 1 receptor in inflammation. *Pharmacol Ther.* 125:1 (2010):181-195



# PENURUNAN RASIO NEUTROFIL TERHADAP LIMFOSIT PADA PASIEN TUBERKULOSIS SESUDAH TERAPI INTENSIF

Caroline Ciptasari<sup>1</sup>, Mario Steffanus<sup>2</sup>, Stefanus Lembar<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jl. Pluit Raya No.2, Jakarta Utara 14440

<sup>3</sup>Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jl. Pluit Raya No.2, Jakarta Utara 14440

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Tuberkulosis merupakan masalah kesehatan dengan angka kejadian yang masih tinggi di Indonesia. Infeksi dari *Mycobacterium tuberculosis* akan menyebabkan proses inflamasi dengan peningkatan jumlah neutrofil (neutrofilia) dan penurunan jumlah limfosit (limfositopenia). Terapi tuberkulosis pada fase intensif diberikan untuk membunuh bakteri dan menekan respon inflamasi yang terjadi akibat infeksi bakteri tersebut.

**Tujuan Penelitian:** Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbaikan respon imun tubuh melalui rasio neutrofil terhadap limfosit (*neutrophil to lymphocyte ratio / NLR*) sebelum dan sesudah terapi intensif pada pasien tuberkulosis.

**Metodologi Penelitian:** Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Atma Jaya dari bulan Januari hingga Mei 2017 dengan total 44 pasien tuberkulosis. Data pemeriksaan darah dikumpulkan melalui rekam medik.

**Hasil penelitian:** Hasil penelitian menunjukkan hasil NLR lebih rendah sesudah terapi dibandingkan dengan sebelum terapi (uji Wilcoxon,  $p < 0,000$ ). Hasil penurunan NLR ini bersifat paralel yaitu penurunan jumlah neutrofil dan peningkatan jumlah limfosit setelah terapi intensif.

**Simpulan:** Penurunan nilai NLR akibat penurunan jumlah neutrofil dan peningkatan jumlah limfosit ini menandakan terjadinya perbaikan kondisi pasien dan dapat diusulkan menjadi salah satu penanda alternatif untuk mengetahui perbaikan kondisi pasien setelah menjalani terapi intensif tuberkulosis.

**Kata Kunci:** limfosit, neutrofil, rasio, tuberkulosis

## ABSTRACT

**Background:** Tuberculosis is a health problem with a high incidence rate in Indonesia. This disease caused by bacterial infection of *Mycobacterium tuberculosis*, Bacterial infection will activate the body's immune response that will induce inflammatory process. Inflammation caused by bacterial infection is characterized by an increase in the number of neutrophils (neutrophilia) and a decrease in the number of lymphocytes (lymphocytopenia). Therapy is done to reduce the incidence of TB. TB therapy is divided into 2 phases, an intensive and continuous phase. This therapy was use to killing bacteria and suppressing the inflammatory response that occurs as a result of the bacterial infection.



**Objective:** The purpose of this study was to determine the improvement of the body's immune response through the neutrophil to lymphocytes ratio (NLR) before and after intensive therapy in patients with tuberculosis.

**Method:** The study was conducted at Atma Jaya Hospital, taking data was held from January 2017 to May 2017 with a total of 44 patients as samples. Data were collected secondary through medical record. The results were obtained using the wilcoxon test.

**Result:** The results of this study was NLR decrease after therapy and this result are parallel with the decrease in the number of neutrophils and the increase in the number of lymphocytes after intensive therapy.

**Conclusion:** There is an improvement in the condition of the patient after undergoing intensive TB therapy

**Keywords:** lymphocyte, neutrophil, ratio, tuberculosis

## 1. PENDAHULUAN

Tuberkulosis disebabkan oleh infeksi dari bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Infeksi dari bakteri ini akan mengaktifkan sistem imun tubuh sehingga timbul respon inflamasi. Pada awalnya respon imun langsung (*innate*) akan berusaha membunuh dan memfagosit bakteri. Namun bakteri akan terus bereplikasi didalam makrofag. Hal ini akan menyebabkan adanya aktivasi respon imun adaptif dengan aktivasi sel T. Granuloma kemudian terbentuk untuk menghambat replikasi dan perkembangan bakteri. Pada seseorang dengan sistem imun yang adekuat, lesi ini akan mengalami fibrosis, kalsifikasi dan bakteri yang ada didalamnya akan berada dalam posisi dorman.<sup>1</sup> Untuk menekan angka kejadian dan penularan TB dilakukan pemberian terapi yang terdiri dari 2 fase, fase intensif dan fase kontinu. Pemberian terapi ini untuk membunuh bakteri dan meningkatkan kondisi fisik pasien dikarenakan adanya perubahan respon imun akibat infeksi bakteri.<sup>2</sup>

Pada kejadian infeksi bakteri terjadi perubahan respon imun tubuh. Hal tersebut terlihat dari jumlah neutrofil yang meningkat (neutrofilia) dan penurunan jumlah limfosit (limfositopeni). Pemeriksaan jumlah sel darah putih merupakan pemeriksaan sederhana yang dapat memprediksi proses inflamasi dalam tubuh. Untuk memprediksi kondisi bakteremia, pemeriksaan NLR menunjukkan hasil yang lebih bagus bila dibandingkan dengan hanya melihat jumlah hitung neutrofil atau limfosit saja.<sup>3</sup>

Tujuan dilakukan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbaikan respon imun tubuh melalui NLR sebelum dan sesudah terapi intensif pada pasien tuberkulosis. Manfaat dari penelitian ini adalah NLR dapat dijadikan alat ukur lain untuk menilai perubahan kondisi pasien TB setelah menjalani terapi.

## 2. METODE

Penelitian ini menggunakan data sekunder yaitu rekam medis 44 pasien TB di Rumah Sakit Atma Jaya yang diambil secara acak. Pengambilan data berlangsung selama Januari 2017 hingga Mei 2017. Selama masa waktu tersebut didapatkan 159 pasien TB namun hanya 44 pasien yang dapat diikutsertakan dalam penelitian ini. Berbagai data dikumpulkan seperti umur, jenis kelamin, jumlah hitung neutrofil dan limfosit sebelum dan sesudah terapi. Nilai NLR didapatkan dengan membagi nilai neutrofil total (batang dan segmen) dan limfosit. Analisis statistik yang dilakukan menggunakan SPSS 22. Uji normalitas data dilakukan dengan menggunakan shapiro-wilk. Kemudian dilakukan analisis data dengan menggunakan metode wilcoxon untuk membandingkan NLR pasien TB sebelum dan sesudah terapi.

## 3. HASIL PENELITIAN

Dari 44 sampel penelitian didapatkan frekuensi laki-laki lebih banyak daripada perempuan yaitu 23



pasien berjenis kelamin laki-laki dan 21 pasien adalah perempuan. Rerata usia pasien TB adalah 39,39 tahun. Usia pada laki-laki didapatkan lebih tua dibandingkan dengan usia perempuan (median 42 tahun vs 31 tahun;  $p = 0,01$ . tabel 1).

**Tabel 1.** Karakteristik Pasien Tuberkulosis

Karakteristik Pasien		Jumlah (%)
Usia	20-49	31 (70,5%)
	50-79	13 (29,5%)
Jenis kelamin	Laki-laki	23 (52,3%)
	Perempuan	21 (47,7%)
Tuberkulosis	Pulmonal	39 (88,6%)
	Ekstrapulmonal	5 (11,4%)

Hasil penelitian didapatkan penurunan yang terjadi secara konsisten terhadap NLR setelah menjalani terapi intensif pada semua kelompok (**tabel 2**). Kemudian dilakukan analisis, didapatkan bahwa dari 44 sampel, sebanyak 41 sampel mengalami penurunan NLR setelah terapi sedangkan 3 orang mengalami peningkatan NLR ( $p = 0,000$  ; uji *wilcoxon*).

**Tabel 2.** NLR Sebelum dan Sesudah Terapi Berdasarkan Karakteristik Pasien TB

Karakteristik	NLR sebelum (med)	NLR sesudah (med)	
Usia	20 -49	2,64	2,00
	50 - 79	3,26	2,00
Jenis kelamin	Laki – laki	3,65	2,16
	Wanita	2,64	1,76

Tuberkulosis	Pulmonal	3,26	2,03
	Ekstrapulmonal	2,06	1,42

Penelitian ini mendapatkan hasil NLR sebelum terapi sebesar 2,77 sedangkan untuk NLR sesudah terapi sebesar 2,00 yang menandakan adanya penurunan NLR sesudah menjalani terapi (**tabel 3**). Hal ini bersifat paralel dengan penurunan jumlah neutrofil dan peningkatan jumlah limfosit.

**Tabel 3.** Perbandingan NLR Sebelum dan Sesudah Terapi pada Pasien TB

NLR sebelum (median)	NLR sesudah (median)	P
2,77	2,00	0,000

## 4. PEMBAHASAN

### 4.1 Karakteristik Pasien TB

Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa frekuensi pasien TB lebih banyak berjenis kelamin laki-laki. Penelitian menunjukkan bahwa infeksi pernapasan bagian bawah lebih banyak terjadi pada laki-laki.<sup>4</sup> Hal tersebut diperkirakan karena perbedaan kadar hormon estrogen yang lebih tinggi pada wanita. Estrogen berpengaruh terhadap neutrofil dalam hal jumlah dan fungsinya seperti fungsi kemotaksis, infiltrasi dan produksi mieloperoksidase serta sitokin. Selain itu, limfosit juga turut dipengaruhi oleh estrogen sehingga terjadi peningkatan fungsi diferensiasi, aktivasi serta masa hidup dari limfosit.<sup>5</sup>

Kebiasaan dan gaya hidup seperti merokok yang lebih banyak ditemukan pada laki-laki juga berpengaruh terhadap infeksi TB. Hal ini dikarenakan rokok dapat merusak struktur pertahanan tubuh dan juga merusak makrofag alveolar paru.<sup>6</sup>

Pada tabel terlihat bahwa pasien TB rata-rata berusia produktif (**tabel 1**). Penelitian menunjukkan bahwa infeksi TB mencapai puncaknya pada usia produktif yaitu 20-30 tahun.<sup>7</sup> Pada usia pekerja yaitu antara 15 hingga 50 tahun, paparan terhadap polusi udara dan lingkungan lebih besar

sehingga lebih mudah untuk terinfeksi TB. Selain itu pada usia mulai dari 15 tahun keatas, kebiasaan merokok mulai dilakukan. Hal ini pula yang menyebabkan infeksi TB akan meningkat. Berbagai polutan yang terinhalasi akan menyebabkan penurunan pertahanan tubuh sehingga lebih rentan untuk terinfeksi bakteri.<sup>8</sup>

#### **4.2 Rasio Neutrofil terhadap Limfosit pada Pasien TB**

Hasil penelitian didapatkan penurunan yang terjadi secara konsisten terhadap NLR setelah menjalani terapi intensif pada semua kelompok (**tabel 2**). Terdapat penurunan pada NLR setelah terapi intensif pada pasien TB. Penurunan ini bersifat paralel dengan penurunan jumlah neutrofil dan peningkatan jumlah limfosit.

Penelitian menunjukkan bahwa neutrofil merupakan pertahanan pertama yang akan meningkat bila seseorang terinfeksi bakteri. Aktivasi ini akan terjadi secara terus menerus hingga bakteri berhasil dihilangkan.<sup>9,10</sup> Selain itu, limfosit juga berperan dalam imun tubuh. Limfosit yang menurun pada awal infeksi diduga dikarenakan adanya peningkatan perekrutan limfosit ke jaringan sehingga kadar limfosit didalam darah menjadi berkurang, selain itu juga dikarenakan adanya apoptosis sel limfosit.<sup>11,12</sup> Perubahan pada jumlah neutrofil dan limfosit ini menandakan bahwa terjadi perbaikan dari sistem imun tubuh.

#### **5. SIMPULAN**

Terjadi penurunan rasio neutrofil terhadap limfosit sesudah terapi intensif pada pasien tuberkulosis yang menandakan bahwa terjadi perbaikan dari kondisi tubuh pasien.

Penurunan nilai NLR akibat penurunan jumlah neutrofil dan peningkatan jumlah limfosit ini dapat diusulkan menjadi salah satu penanda alternatif untuk mengetahui perbaikan kondisi pasien setelah menjalani terapi intensif tuberkulosis.

#### **6. SARAN**

Perlu dilakukan penelitian lebih dalam mengenai NLR pada pasien TB sebelum dan sesudah terapi intensif dengan memperhatikan variabel-

variabel lain yang mempengaruhi kondisi pasien. Selain itu diperlukan penggunaan metode penelitian yang lebih baik serta pengambilan data yang prospektif dalam penelitian ini sehingga bisa menggambarkan kegunaan NLR sebagai alat untuk menilai kondisi pasien TB setelah terapi intensif.

#### **DAFTAR PUSTAKA**

1. Knechel NA. Tuberculosis: pathophysiology, clinical features, and diagnosis. *Crit Care Nurs.* 2009;29(2):34–43.
2. Sia IG, Wieland ML. Current concepts in the management of tuberculosis. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(4):348–61.
3. Yoon N-B, Son C, Um S-J. Role of the neutrophil-lymphocyte count ratio in the differential diagnosis between pulmonary tuberculosis and bacterial community-acquired pneumonia. *Ann Lab Med.* 2013;33(2):105–10.
4. Falagas ME, Mourtzoukou EG, Vardakas KZ. Sex differences in the incidence and severity of respiratory tract infections. *Respir Med.* 2007;101(9):1845–63.
5. Khan D, Ansar Ahmed S. The immune system is a natural target for estrogen action: opposing effects of estrogen in two prototypical autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2016;6.
6. Thomas A, Gopi PG, Santha T, Chandrasekaran V, Subramani R, Selvakumar N, et al. Predictors of relapse among pulmonary tuberculosis patients treated in a DOTS programme in South India. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 2005;9(5):556–61.
7. Donald PR, Marais BJ, Barry CE. Age and the epidemiology and pathogenesis of tuberculosis. *The Lancet.* 2010 29;375(9729):1852–4.
8. Horna-Campos OJ, Sánchez-Pérez HJ, Sánchez I, Bedoya A, Martín M. Public Transportation and Pulmonary Tuberculosis, Lima, Peru. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(10):1491–3.
9. Eruslanov EB, Lyadova IV, Kondratieva TK, Majorov KB,

- Scheglov IV, Orlova MO, et al. Neutrophil Responses to Mycobacterium tuberculosis Infection in Genetically Susceptible and Resistant Mice. *Infect Immun.* 2005;73(3):1744–53.
10. Pokkali S, Rajavelu P, Sudhakar R, Das SD. Phenotypic modulation in mycobacterium tuberculosis infected neutrophil during tuberculosis. 2009;185–92.
  11. Iqbal S, Ahmed U, Khan MA. Haematological parameters altered in tuberculosis. *Pak J Physiol.* 2015;11(1):13–6.
  12. Davoudi S, Rasoolinegad M, Younesian M, Hajiabdolbaghi M, Soudbakhsh A, Jafari S, et al. CD4+ cell counts in patients with different clinical manifestations of tuberculosis. *Braz J Infect Dis.* 2008;12(6):483–6.

# PERBEDAAN DURASI PNEUMONIA PADA TIPE-TIPE PENYAKIT JANTUNG BAWAAN ASIANOTIK PIRAU KIRI KE KANAN

Masyithoh Wahyu Diani,<sup>1</sup> Taufiq Hidayat,<sup>2</sup> Rosi  
Amrilla Fagi,<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Surabaya

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Kesehatan Anak, RSUD Dr. Soetomo,  
Surabaya

<sup>3</sup>Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular,  
RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Penyakit jantung bawaan asianotik pirau kiri ke kanan dapat meningkatkan aliran darah menuju paru. Hal tersebut dapat menyebabkan terjadinya infeksi saluran pernapasan akut. Infeksi saluran pernapasan akut, terutama pneumonia, merupakan salah satu penyebab utama mortalitas pada anak.

**Tujuan:** Untuk menganalisis perbedaan durasi pneumonia pada masing-masing tipe penyakit jantung bawaan asianotik pirau kiri ke kanan.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan desain studi *cross-sectional*. Subjek penelitian adalah anak-anak dengan penyakit jantung bawaan asianotik pirau kiri ke kanan dan pneumonia, umur 1 bulan-5 tahun, yang rawat inap di RSUD Dr. Soetomo pada tahun 2016.

**Hasil:** Total subjek adalah 37 pasien, dan 20 diantaranya adalah laki-laki. Kasus yang paling banyak ditemukan adalah anak dengan umur di bawah 12 bulan (23 anak), berat badan lahir normal (15 anak), dan status gizi baik (18 anak). *Atrial Septal Defect* (ASD) merupakan tipe lesi yang paling banyak disertai pneumonia (35.14%). Sesak merupakan gejala dengan durasi yang paling lama (rerata=7,43 hari), sedangkan demam memiliki durasi yang paling singkat (rerata=2,27 hari). Batuk memiliki rerata durasi sebesar 7,06 hari, sedangkan ronkhi sebesar 6,19 hari. *Patent Ductus Arteriosus* (PDA), merupakan tipe lesi dengan durasi pneumonia yang paling lama (rerata=10,2 hari). Hasil analisis menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan durasi pneumonia pada masing-masing tipe penyakit jantung bawaan asianotik pirau kiri ke kanan ( $p=0.371$ ;  $p>\alpha=0.05$ ).

**Kesimpulan:** Tidak ada perbedaan durasi pneumonia pada masing-masing tipe penyakit jantung bawaan asianotik pirau kiri ke kanan.

**Kata kunci:** Penyakit jantung bawaan, penyakit jantung bawaan asianotik, infeksi saluran pernapasan bawah akut, pneumonia

## ABSTRACT

**Background:** *Acyanotic congenital heart disease with left to right shunt can increase blood flow to the lungs. It may cause respiratory tract infection. Acute respiratory tract infection, especially pneumonia, is the most common cause of mortality in children.*

**Objective:** *To analyze the difference in duration of pneumonia in each types of acyanotic congenital heart disease with left-to-right shunts.*

**Methods:** *This study was designed in cross-sectional. Subjects were children with acyanotic congenital heart disease, with left to right shunt, and pneumonia in the age of 1 month–5 years, who hospitalized in RSUD Dr. Soetomo, in the year of 2016.*



**Results:** Total subjects were 37 patients and 20 of them were boys. This case was mostly common in the patient under 12 months old (23 patients), had normal birthweight (15 patients), and had good nutrition (18 patients). Atrial Septal Defect (ASD) was the most common type lesion with pneumonia (35.14%). Duration of dyspnea was the longest (mean=7.43 days), while fever was the shortest (mean=2.27 days). Duration of cough was 7.06 days, while ronchi was 6.19 days. Patent Ductus Arteriosus (PDA) type lesion had the longest duration of pneumonia (mean=10.2 days). These findings suggest that there was no difference in duration of pneumonia in each types of acyanotic congenital heart disease with left-to-right shunts ( $p=0.371$ ;  $p>\alpha=0.05$ ).

**Conclusion:** There is no difference in duration of pneumonia in each types of acyanotic congenital heart disease with left-to-right shunts.

**Keywords:** Congenital heart disease, Acyanotic congenital heart disease, acute lower respiratory tract infection, pneumonia

## 1. PENDAHULUAN

Hampir 1/3 dari kasus kelainan kongenital merupakan kasus dengan penyakit jantung bawaan.<sup>[1]</sup> Secara umum, prevalensi kelahiran dengan PJB adalah 8 sampai 10 dari 1000 kelahiran hidup.<sup>[2]</sup> Penyakit jantung bawaan merupakan salah satu penyebab tersering kematian anak dengan kelainan kongenital.<sup>[3]</sup> Salah satu jenis PJB yang merupakan penyebab kematian paling banyak adalah PJB pirau kiri ke kanan.<sup>[4]</sup> Penyakit jantung bawaan asianotik terdiri dari lesi dengan pirau kiri ke kanan dan lesi obstruktif.<sup>[5]</sup>

Penyakit jantung bawaan asianotik pirau kiri ke kanan dapat meningkatkan aliran darah pulmonal. Salah satu gejala klinis dari kelainan jantung adalah adanya infeksi saluran napas berulang.<sup>[6]</sup> Infeksi saluran pernapasan akut merupakan salah satu penyebab utama mortalitas pada anak. World Health Organization mengungkapkan bahwa pneumonia merupakan pembunuh utama balita di dunia. Satu dari lima anak berumur kurang dari 5 tahun di seluruh dunia, meninggal karena pneumonia tiap tahunnya.<sup>[7]</sup>

Pneumonia juga memberikan kontribusi tinggi dalam meningkatkan beban negara. Di Indonesia, biaya yang dibutuhkan seorang pasien rawat inap karena community acquired pneumonia adalah 1,6 juta US dollar (sekitar 21,6 juta rupiah).<sup>[8]</sup> Banyaknya permasalahan terkait penyakit jantung bawaan dan pneumonia pada anak, menjadi alasan dilakukannya penelitian ini.

## 2. METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan desain studi *cross-sectional* dan tinjauan secara retrospektif. Subjek penelitian adalah anak-anak dengan penyakit jantung bawaan asianotik pirau kiri ke kanan dan pneumonia, umur 1 bulan-5 tahun, yang rawat inap di SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya, pada tahun 2016. Kriteria inklusi adalah pasien PJB asianotik pirau kiri ke kanan dengan tipe lesi VSD, ASD, dan PDA, serta memiliki diagnosis penyerta berupa pneumonia. Kriteria eksklusi adalah pasien yang menderita penyakit pernapasan kronis (misalnya asma, tuberkulosis paru, *laryngomalacia*). Sampel diambil secara *total sampling*, yakni semua anggota populasi yang memenuhi kriteria akan dimasukkan sebagai sampel. Seluruh data diambil melalui dokumen rekam medis. Diagnosis tipe PJB asianotik pirau kiri ke kanan ditegakkan oleh dokter spesialis anak konsultan jantung anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya, dengan menggunakan alat bantu diagnosis berupa gambaran foto toraks, EKG, dan ekokardiografi. Durasi pneumonia dihitung sejak pasien didiagnosis pneumonia oleh dokter spesialis anak konsultan respirologi di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Analisis data secara deskriptif untuk semua variabel dan uji Komparasi One-Way ANOVA untuk mengetahui perbedaan durasi pneumonia pada tipe-tipe PJB asianotik pirau kiri ke kanan.





### 3. HASIL PENELITIAN

Jumlah kasus yang memenuhi kriteria inklusi dan layak dipakai sebagai sampel penelitian adalah 37 kasus. Karakteristik subjek dipaparkan dalam **Tabel.1** berikut ini.

Tabel.1 Distribusi subjek berdasarkan jenis kelamin, umur, berat badan lahir, dan status gizi.

Karakteristik (n=37)	Jumlah
Jenis kelamin	
Laki-laki	20
Perempuan	17
Umur (bulan)	
<12	23
12-24	10
>24	4
Berat badan lahir	
Rendah (<2500 g)	11
Normal (2500-2999 g)	15
Lebih (>2999 g)	1
Status gizi	
Buruk	8
Kurang	11
Baik	18

Karakteristik yang paling sering ditemukan pada subjek adalah pasien berjenis kelamin laki-laki (20 anak), berumur di bawah 12 bulan (23 anak), memiliki riwayat berat badan lahir normal (15 anak), dan status gizi baik (18 anak). *Atrial Septal Defect* (ASD) merupakan tipe lesi, pada PJB asianotik pirau kiri ke kanan, yang paling banyak disertai pneumonia (35.14%). Distribusi tipe-tipe PJB asianotik pirau kiri ke kanan lainnya dapat dilihat pada **Tabel.2**.

Tabel.2 Distribusi tipe-tipe PJB asianotik pirau kiri ke kanan

Tipe PJB	Persentase (%)
<i>Patent Ductus Arteriosus</i> (PDA)	13,51
<i>Ventricular Septal Defect</i> (VSD)	18,92
<i>Atrial Septal Defect</i> (ASD)	35,14
Campuran	32,43

Gejala pneumonia yang paling lama diderita adalah sesak, dengan rerata

durasi sebesar 7,43 hari. Sedangkan demam, merupakan gejala yang diderita paling singkat, yaitu 2,27 hari dalam reratanya. Batuk dan ronchi masing-masing memiliki rerata durasi sebesar 7,06 dan 6,19 hari. Secara umum, durasi pneumonia pada pasien PJB asianotik pirau kiri ke kanan memiliki rerata 8,51 hari, dengan nilai tengah 7 hari. Distribusi durasi pneumonia berdasarkan gejala-gejalanya, dipaparkan dalam **Tabel 3**.

Tabel.3 Distribusi durasi Pneumonia berdasarkan gejala-gejalanya

Durasi Gejala	Rerata (hari)	Median (hari)	Min. (hari)	Maks. (hari)
Sesak	7,43	7	2	25
Batuk	7,06	7	0	27
<i>Ronchi</i> (+)	6,19	5	0	24
Demam	2,27	2	0	12

*Patent Ductus Arteriosus* (PDA), merupakan tipe lesi dengan durasi pneumonia yang paling lama, dengan rerata durasi sebesar 10,2 hari. Distribusi durasi pneumonia pada masing-masing tipe PJB asianotik pirau kiri ke kanan, digambarkan dalam **Tabel 4**.

Tabel.4 Distribusi durasi Pneumonia pada tipe-tipe PJB asianotik pirau kiri ke kanan

Tipe PJB	Durasi Pneumonia (hari)		
	Rerata	Min.	Maks.
PDA	10,20	7	17
VSD	6,86	3	11
ASD	9,92	2	27
Campuran	7,25	4	15

Analisis komparasi, tentang perbedaan durasi pneumonia pada tipe-tipe PJB asianotik pirau kiri ke kanan, memberikan hasil  $p=0,371$ . Hasil tersebut memiliki arti bahwa tidak terdapat perbedaan durasi pneumonia pada tipe-tipe PJB asianotik pirau kiri ke kanan ( $p>0,05$ ).

### 4. PEMBAHASAN

Jumlah kasus yang memenuhi kriteria inklusi adalah 37 kasus. Berdasarkan 37 kasus tersebut, semua



pasien berumur dibawah 5 tahun, dengan maksimum umur adalah 58 bulan (4 tahun 10 bulan) dan mayoritas umur adalah kurang dari 12 bulan. Hal ini bisa dihubungkan dengan perilaku anak-anak yang tidak terlalu peduli akan kebersihan dan sistem imunitas anak yang imatur, sehingga risiko terjadinya ISPA lebih tinggi.<sup>[9]</sup>

Sesak, merupakan gejala yang diderita paling lama oleh pasien PJB asiantotik pirau kiri ke kanan (rerata durasi sebesar 7,43 hari). Sedangkan demam, merupakan gejala yang diderita paling singkat (rerata durasi sebesar 2,27 hari). Dalam kepustakaan dikatakan bahwa takipnea merupakan gejala yang secara konsisten muncul pada pneumonia.<sup>[3]</sup>

Secara umum, durasi pneumonia pada pasien PJB asiantotik pirau kiri ke kanan memiliki rerata 8,51 hari, dengan nilai tengah 7 hari dan nilai yang paling sering muncul adalah 7 hari. Penelitian oleh Rijal, dkk menemukan hasil bahwa, pada anak dengan infeksi saluran pernapasan bawah akut, gejala yang paling sering ditemukan adalah demam, batuk, dan nafas yang cepat. Durasi tinggal di rumah sakit, rata-rata selama 6 hari.<sup>[10]</sup>

Pasien dengan rerata durasi pneumonia paling lama adalah pasien PJB dengan tipe lesi PDA (rerata durasi sebesar 10,20 hari). Pasien dengan VSD, ASD, dan lesi campuran masing-masing memiliki rerata durasi 6,86 hari, 9,92 hari, dan 7,25 hari. Durasi pneumonia terendah pada PDA, VSD, ASD, dan campuran berturut-turut adalah 7 hari, 3 hari, 2 hari, dan 4 hari. Durasi pneumonia tertinggi pada PDA, VSD, ASD, dan campuran berturut-turut adalah 17 hari, 11 hari, 27 hari, dan 15 hari. Hasil analisis komparasi, menunjukkan bahwa  $p=0,371$  ( $p>0,05$ ). Hasil tersebut bermakna bahwa tidak terdapat perbedaan durasi pneumonia pada tipe-tipe PJB asiantotik pirau kiri ke kanan.

Banyak faktor yang dapat mempengaruhi kejadian infeksi saluran napas, diantaranya adalah umur, jenis kelamin, status gizi, status pemberian ASI, status sosial-ekonomi, polusi dalam rumah, perokok pasif, dan lain-lain.<sup>[11]</sup>

Penyakit jantung bawaan merupakan faktor risiko utama yang

memperparah infeksi saluran pernapasan bawah akut. Anak penyakit jantung bawaan dengan infeksi RSV diketahui memiliki prognosis yang buruk.<sup>[12]</sup> Adanya peningkatan aliran darah ke paru dapat mengganggu sistem pernapasan dan kekebalan seluler setempat, sehingga pasien mudah terserang infeksi saluran pernapasan.<sup>[2]</sup>

## 5. KESIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pasien PDA memiliki rerata durasi pneumonia yang paling lama, yaitu 10,20 hari. Pasien dengan VSD, ASD, dan lesi campuran masing-masing memiliki rerata durasi 6,86 hari, 9,92 hari, dan 7,25 hari. Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan durasi pneumonia pada tipe-tipe penyakit jantung bawaan asiantotik pirau kiri ke kanan, pada anak yang dirawat di SMF/Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

## 6. SARAN

- Penelitian selanjutnya dapat dilakukan dengan model prospektif.
- Penelitian selanjutnya perlu dilakukan dengan jumlah sampel yang lebih banyak.
- Pada penelitian selanjutnya, peneliti perlu memperhatikan adanya faktor-faktor lain yang mempengaruhi hasil, misalnya penyakit-penyakit lain yang menyertai.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Saadah Z, Soetadji A. *Perbandingan Pertumbuhan Anak Penderita Penyakit Jantung Bawaan Siantotik dengan Asiantotik*. Tesis. Semarang: Universitas Diponegoro. 2013
2. Ain N, Hariyanto D, Rusdan S. Karakteristik Penderita Penyakit Jantung Bawaan pada Anak di RSUP Dr. M. Djamil Padang Periode Januari 2010–Mei 2012. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2015;4(3).



3. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (Eds). *Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007.
4. Torres-Cosme JL, Rolón-Porras C, Aguinaga-Ríos M, Acosta-Granado PM, Reyes-Muñoz E, Murguía-Peniche T. Mortality from Congenital Heart Disease in Mexico: A Problem on the Rise. *PLoS One Journal*. 2016.
5. Marcadante KJ, Kliegman RM, Jenson HB, Behrman RE (Eds). *Nelson Ilmu Kesehatan Anak Esensial Edisi Keenam*. Jakarta: IDAI, 2014.
6. Djer MM, Bambang M. Tatalaksana Penyakit Jantung Bawaan. *Sari Pediatri*. 2000;2(3): 155-162.
7. UNICEF, WHO. *Pneumonia: The Forgotten Killer of Children*. 2006.  
<[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43640/1/9280640489\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43640/1/9280640489_eng.pdf)>
8. Azmi S, Aljunid SM, Maimaiti N, Ali AA, Muhammad Nur A, De Rosas-Valera M, Encluna J, Mohamed R, Wibowo B, Komaryani K, Roberts C. Assessing the burden of pneumonia using administrative data from Malaysia, Indonesia, and the Philippines. *International Society of Infectious Disease*. 2016;(49):87-93.
9. Chen Y, Williams E, Kirk M. Risk Factors for Acute Respiratory Infection in the Australian Community. *PLoS One Journal*. 2014;9(7).
10. Rijal P, Sharma A, Shrestha S, Upadhyay S. Profile of acute lower respiratory tract infection in children under fourteen years of age at Nepal Medical College Teaching Hospital (NMCTH). *Nepal Medical College Journal*. 2011;13(1): 58-61.
11. Ujunwa FA, Ezeonu CT. Risk Factors for Acute Respiratory Tract Infections in Under-five Children in Enugu Southeast Nigeria. *Annals of Medical Health and Science Research*. 2014;4(1): 95-99.
12. Kim NK, Choi JY. Respiratory Syncytial Virus Prevention in Children with Congenital Heart Disease: Who and How?. *Korean Journal of Pediatrics*. 2011;54(5): 197-200.



# EFEK KOMBINASI KURKUMIN DAN KUERSETIN TERHADAP KADAR KOLESTEROL DAN TRIGLISERIDA PADA TIKUS WISTAR JANTAN DENGAN DIET TINGGI LEMAK

Nyoman Odiyana Prayoga Griadhi<sup>1</sup>, Deby Aulia Rahmi<sup>1</sup>, Made Harumi Padmaswari<sup>1</sup>, Gita Trisna<sup>1</sup>, Arta Farmawati<sup>2</sup>, Nur Arfian<sup>3</sup>, Prasetyastuti<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Program Studi Pendidikan Dokter, <sup>2</sup> Departemen Biokimia, <sup>3</sup> Departemen Anatomi dan Embriologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Kejadian penyakit kardiovaskular terus meningkat seiring dengan berubahnya gaya hidup dan pola diet masyarakat. Upaya pencegahan penting dilakukan, salah satunya dengan mengonsumsi makanan kaya antioksidan seperti kurkumin dan kuersetin. Pengaruh kombinasi dari keduanya terhadap kadar kolesterol dan trigliserida belum pernah diteliti sebelumnya.

**Tujuan Penelitian:** Mengetahui efek kombinasi kurkumin-kuersetin dosis 45 mg/kgBB dan 90 mg/kgBB terhadap kadar kolesterol dan trigliserida pada tikus Wistar jantan dengan diet tinggi lemak.

**Metode Penelitian:** Tikus Wistar (*Rattus norvegicus L.*) jantan, usia 8 minggu, berat badan 150-200 gram dibagi secara acak menjadi 4 kelompok (n=5). Tikus kelompok A merupakan kontrol negatif dan B merupakan kontrol positif. Tikus kelompok B, C, dan D diberi pakan tinggi lemak. Selanjutnya, tikus kelompok C dan D diberikan larutan kurkumin-kuersetin dengan konsentrasi 45 mg/kgBB dan 90 mg/kgBB dalam Na-CMC 0,5%. Kadar kolesterol dan trigliserida diukur sebelum dan setelah pemberian kombinasi larutan kurkumin-kuersetin. Data dianalisis dengan menggunakan uji statistik *One Way Anova* dan *Paired T-test*.

**Hasil:** Kadar kolesterol dan trigliserida pada tikus kelompok C dan D berbeda bermakna bila dibandingkan dengan kelompok B ( $p < 0,05$ ). Tikus kelompok C dan D mengalami peningkatan kadar kolesterol dan trigliserida yang lebih rendah dibandingkan dengan tikus kelompok B. Kelompok C dan D memiliki kemampuan yang setara dalam mencegah peningkatan kolesterol ( $p > 0,05$ ), namun kelompok D menunjukkan kemampuan yang lebih baik dalam mencegah peningkatan kadar trigliserida dibandingkan dengan kelompok C ( $p < 0,05$ ).

**Kesimpulan:** Kombinasi kurkumin-kuersetin konsentrasi 45 mg/kgBB dan 90 mg/kgBB mencegah peningkatan kadar kolesterol dan trigliserida pada tikus Wistar jantan dengan diet tinggi lemak.

**Kata Kunci:** kolesterol, kombinasi kurkumin-kuersetin, trigliserida.

## ABSTRACT

**Background:** There is an increasing incidences of cardiovascular diseases, owing to changes in society's lifestyle and diet. Preventing the development of such diseases through the consumption of food rich in antioxidants such as curcumin and quercetin is important. Unfortunately, the effects of curcumin and quercetin combination on the cholesterol and triglyceride levels have not been researched before.

**Objective:** To find out the effects of administering 45 mg/kgBW and 90 mg/kgBW of curcumin-quercetin combination on the cholesterol and triglyceride levels on white male Wistar rats with high fat diet.



**Methods:** Male Wistar rats (*Rattus norvegicus* L.) aged 8 weeks weighing 150-200 gram were divided into 4 groups (n=5). Group A was the negative control and group B was the positive control. Group B, C, and D were fed high-fat food. Rats in group C and D were given 45 mg/kgBW and 90 mg/kgBW of curcumin-quercetin in 0.5% Na-CMC. The cholesterol and triglyceride levels were then measured before and after the administration of the combined solution. Data analysis was done using One Way Anova and Paired T-test.

**Results:** The levels of cholesterol and triglyceride in group C and D differed significantly from that of group B ( $p < 0,05$ ). Group C and D experienced a lower increase in the cholesterol and triglyceride levels compared to group B. When compared, both group C and D showed similar ability in preventing the increase of cholesterol level ( $p > 0,05$ ), however, group D showed greater ability in preventing the increase of triglyceride level than group C ( $p < 0,05$ ).

**Conclusion:** The combination of curcumin-quercetin of concentration 45 mg/kgBW and 90 mg/kgBW prevent an increase in cholesterol and triglycerides level in male Wistar rats with high-fat diet.

**Keywords:** cholesterol, curcumin-quercetin combination, triglyceride.

## 1. PENDAHULUAN

Seiring dengan perkembangan teknologi dan perubahan zaman, gaya hidup masyarakat baik dari segi pola diet, aktivitas, dan kebiasaan pun berubah. Sayangnya, perubahan pola diet yang cenderung tinggi lemak sering memberikan dampak buruk bagi kesehatan. Riskesdas 2013 menunjukkan 40,7% penduduk Indonesia mengonsumsi makanan berlemak, berkolesterol dan makanan gorengan lebih dari satu kali per hari.<sup>[1]</sup> Secara nasional, rerata asupan lemak pada kelompok umur 0-59 tahun di perkotaan dan perdesaan di Indonesia adalah sebesar 41,9 gram.<sup>[2]</sup>

Gaya hidup dengan pola diet tinggi lemak ini merupakan faktor risiko munculnya berbagai macam penyakit degeneratif. Sekitar 63% dari seluruh penyebab kematian di dunia tahun 2012 ialah penyakit tidak menular (*non-communicable diseases*) seperti penyakit kardiovaskular, kanker, dan *diabetes mellitus*.<sup>[3]</sup> Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab kematian nomor satu di dunia.<sup>[3]</sup> Sementara di Indonesia, prevalensi stroke terus meningkat dalam kurun waktu 6 tahun terakhir dari 8,3 per 1000 penduduk menjadi 12,1 per 1000 penduduk.<sup>[1]</sup>

Pola diet tinggi lemak menyebabkan kenaikan kadar lipid darah, seperti kolesterol dan trigliserida yang apabila tidak dikontrol mengakibatkan timbunan lipid pada dinding vasa yang mengawali penyakit

mematikan seperti stroke, penyakit jantung koroner, dan penyakit arteri perifer.<sup>[4]</sup> Peningkatan kadar kolesterol juga menyebabkan terjadinya proses aterosklerosis yang menyebabkan penyumbatan aliran pembuluh darah.<sup>[5]</sup>

Perubahan gaya hidup dengan meningkatkan konsumsi makanan yang kaya antioksidan menjadi salah satu solusi untuk mencegah hiperlipidemia dan menanggulangi tingginya kejadian penyakit jantung dan pembuluh darah. Apalagi mengingat besarnya biaya pengobatan yang diperlukan untuk menangani penyakit ini. Antioksidan merupakan molekul yang menghambat oksidasi molekul target oleh radikal bebas.<sup>[6]</sup> Dua senyawa antioksidan yang cukup dikenal adalah kurkumin dan kuersetin.

Kurkumin merupakan polifenol hidrofobik yang diperoleh dari ekstraksi akar rimpang tumbuhan *Curcuma*, terutama *Curcuma longa*.<sup>[7]</sup> Beberapa penelitian menyebutkan kurkumin memiliki kemampuan menurunkan kadar lipid dalam plasma dan hepar yang mampu mencegah kejadian hiperlipidemia dan aterosklerosis.<sup>[8]</sup>

Kuersetin merupakan salah satu flavonoid yang terdapat pada banyak tanaman yang bisa dikonsumsi dan merupakan antioksidan yang kuat.<sup>[9]</sup> Beberapa jenis makanan yang mengandung kuersetin antara lain apel, brokoli, bawang, bayam, daun teh hijau, dan anggur merah.<sup>[10]</sup>



Hingga saat ini, kajian mengenai penggunaan kombinasi kurkumin dan kuersetin sebagai pilihan terapi herbal dalam pencegahan penyakit kardiovas- kular masih terbatas. Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini dilaku- kan untuk mengkaji efektivitas dari kombinasi kurkumin dan kuersetin dalam menurunkan kadar kolesterol dan trigliserida dalam darah.

## 2. SUBJEK DAN METODE

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian quasi eksperimental dengan *pre and post test with control group design*. Penelitian dilaksanakan selama 3 bulan. Pemeliharaan hewan coba, pengukuran kadar kolesterol dan trigliserida darah, serta pembuatan larutan kurkumin-kuersetin berlangsung di PAU Pangan dan Gizi UGM.

Subjek penelitian ini adalah 20 tikus galur Wistar (*Rattus norvegicus L.*) jantan berusia 8 minggu dengan berat badan bervariasi dengan rentang 150-200 gram dan dengan berat rata-rata  $178,25 \pm 13,49$  gram. Jumlah sampel berdasarkan rumus Federer adalah 4 tikus per kelompok.

Pakan standar tikus yang diberikan yaitu A.D.II sebanyak 15 g/hari dan minum diberikan secara *ad libitum*. Pakan tinggi lemak dalam penelitian ini adalah campuran pakan A.D.II dan mentega putih sebanyak 180 g/kgBB tikus.

Tahap persiapan diawali dengan pembuatan larutan kurkumin dan kuersetin. Larutan kuersetin dibuat dari padatan kuersetin dilarutkan dalam 1 mL Na-CMC 0,5% (w/v).<sup>[11]</sup> Sebanyak 0,75 mg Na-CMC dimasukkan ke dalam 150 mL air mendidih dan diaduk hingga homogen lalu didiamkan sampai dingin. Pembuatan larutan kurkumin sama dengan pembuatan larutan kuersetin.

Selanjutnya, dosis perlakuan ditentukan dengan menggunakan acuan dosis optimal efek antioksidan dan antiinflamasi kurkumin dan kuersetin. Dosis optimal kuersetin adalah 31-300 mg/kgBB, sementara dosis optimal kurkumin adalah 45 mg/kgBB.<sup>[12,13]</sup> Oleh karena itu ditetapkan dosis perlakuan kedua senyawa adalah 45 mg/kgBB.

Tikus dibagi ke dalam 4 kelompok perlakuan, yaitu:

- Kelompok (A) – Kontrol positif: tikus sehat tanpa pemberian diet tinggi lemak dan diberi 1 mL Na-CMC 0,5% tanpa kuersetin/kurkumin.
- Kelompok (B) – Kontrol negatif: tikus dengan diet tinggi lemak dan diberi 1 mL Na-CMC 0,5% tanpa kuersetin/kurkumin.
- Kelompok (C) – Kombinasi I: tikus dengan diet tinggi lemak dan pemberian kurkumin-kuersetin 1 mL dengan konsentrasi 45 mg/kgBB dalam Na-CMC 0,5%.
- Kelompok (D) – Kombinasi II: tikus dengan diet tinggi lemak dan pemberian kurkumin-kuersetin 1 mL dengan konsentrasi 90 mg/kgBB dalam Na-CMC 0,5%.

Pemberian kurkumin-kuersetin dilakukan dengan menggunakan sonde. Sonde kurkumin-kuersetin pada tikus kelompok C dan kelompok D sesuai dosis yang telah ditentukan dan dilakukan setiap hari selama 28 hari.

## 3. HASIL PENELITIAN

Pada penelitian ini, berat badan tikus ditimbang sebelum dan setelah perlakuan untuk mengetahui efek pemberian larutan kurkumin-kuersetin seperti yang terlihat pada Tabel 1 berikut.

**Tabel 1.** Pengaruh Pemberian Larutan Kurkumin-Kuersetin terhadap Berat Badan Sebelum dan Setelah Perlakuan

Kel.	Mean $\pm$ SD (mg/dL)		Delta (mg/dL)	P**
	Sebelum	Setelah		
A	183,60 $\pm$ 5,64	217,20 $\pm$ 6,14	33,60 $\pm$ 2,97	0,000**
B	175,40 $\pm$ 11,37	250,40 $\pm$ 15,70	75,0 $\pm$ 5,61	0,000**
C	178,20 $\pm$ 18,08	235,00 $\pm$ 22,50	56,80 $\pm$ 5,67	0,000**
D	175,80 $\pm$ 17,98	221,40 $\pm$ 19,37	45,60 $\pm$ 5,64	0,000**
P*	0,789	0,030*	0,000*	

\*uji analisa *Anova*, signifikan pada level  $p < 0,05$

\*\*uji analisa *Paired-T Test*, signifikan pada level  $p < 0,05$

Uji statistik parametrik *One Way Anova* menunjukkan bahwa berat badan awal sebelum perlakuan tidak berbeda bermakna dengan  $p > 0,05$ , yang berarti bahwa berat badan keempat kelompok homogen. Kemudian, setelah perlakuan,



didapatkan  $p < 0,05$ , yang menunjukkan terdapat perbedaan berat badan bermakna antara keempat kelompok. Pada uji *Paired T-test*, semua kelompok mengalami kenaikan berat badan yang signifikan antara sebelum dan setelah perlakuan (Tabel 1).

### 3.1 Pengaruh pemberian larutan kurkumin-kuersetin terhadap kadar kolesterol

Pengaruh pemberian larutan kurkumin-kuersetin dengan dosis 45mg/kgBB (kelompok C) dan 90mg/kgBB (kelompok D) terhadap kadar kolesterol sebelum dan setelah perlakuan juga diukur dan dicatat dalam Tabel 2.

Setelah perlakuan, tikus kelompok C dan D mengalami peningkatan kadar kolesterol yang lebih rendah, masing-masing sebesar  $23,86 \pm 10,16$  mg/dL dan  $20,88 \pm 6,34$  mg/dL, jika dibandingkan dengan kelompok kontrol positif (kelompok A) yang mengalami peningkatan sebesar  $127,25 \pm 8,79$  mg/dL (Tabel 2). Sementara itu, apabila tikus kelompok C dan D dibandingkan, peningkatan kadar kolesterol pada kelompok D lebih rendah dibandingkan dengan peningkatan yang terjadi pada kelompok C.

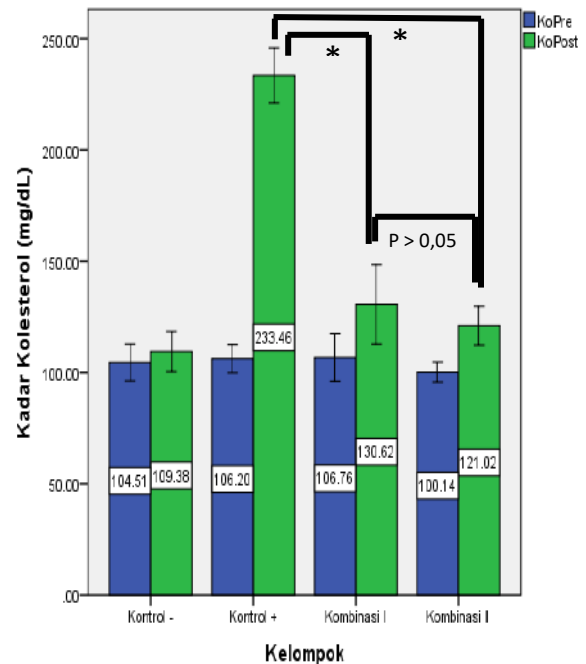
**Tabel 2.** Pengaruh Pemberian Larutan Kurkumin-Kuersetin Terhadap Kadar Kolesterol Sebelum dan Setelah Perlakuan

Kel.	Mean $\pm$ SD (mg/dL)		Delta (mg/dL)	P**
	Sebelum	Setelah		
A	104,50 $\pm$ 4,12	109,38 $\pm$ 4,50	4,88 $\pm$ 1,77	0,004**
B	106,20 $\pm$ 3,16	233,46 $\pm$ 6,19	127,25 $\pm$ 8,79	0,000**
C	106,76 $\pm$ 5,33	130,62 $\pm$ 8,91	23,86 $\pm$ 10,16	0,006**
D	100,14 $\pm$ 2,25	121,02 $\pm$ 4,38	20,88 $\pm$ 6,34	0,002**
P*	0,063	0,000*	0,000*	

\*uji analisa *Anova*, signifikan pada level  $p < 0,05$

\*\*uji analisa *Paired-T Test*, signifikan pada level  $p < 0,05$

**Gambar 1.** Grafik Perbandingan Kadar Kolesterol Sebelum dan Setelah Perlakuan



Keterangan:

\*) bermakna menggunakan *post hoc Tukey*  $p < 0,05$

Uji statistik parametrik *One Way Anova* yang dilakukan sebelum perlakuan menunjukkan kadar kolesterol tidak berbeda bermakna dengan  $p > 0,05$ , yang berarti kadar kolesterol antara keempat kelompok homogen. Selanjutnya, uji *One Way Anova* dilakukan lagi untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan bermakna pada kadar kolesterol antara keempat kelompok setelah perlakuan (Tabel 2). Hasil uji *One Way Anova* menunjukkan nilai  $p = 0,000$  ( $p < 0,05$ ) yang mengindikasikan adanya perbedaan kadar kolesterol antara keempat kelompok. Untuk mengetahui antara kelompok manakah terjadi perbedaan, dilakukan analisis *post hoc Tukey*.



Hasil uji *post hoc* Tukey (Gambar 1) menunjukkan adanya perbedaan bermakna kadar kolesterol antara kontrol positif (kelompok A) dengan kombinasi I (kelompok C) yakni  $p=0,000$ . Perbedaan bermakna juga terjadi antara kontrol positif (kelompok A) dengan kombinasi II (kelompok D), yakni  $p=0,000$ . Sementara, kadar kolesterol kombinasi I (kelompok C) dengan kombinasi II (kelompok D) tidak berbeda bermakna ( $p=0,113$ )

### 3.2 Pengaruh pemberian larutan kurkumin-kuersetin terhadap kadar trigliserida

Kadar trigliserida sebelum dan setelah perlakuan pada masing-masing kelompok diperlihatkan pada Tabel 3. Setelah perlakuan, terlihat bahwa kelompok D memiliki kadar trigliserida terendah sementara kelompok kontrol positif memiliki kadar trigliserida tertinggi.

**Tabel 3.** Pengaruh Pemberian Larutan Kurkumin-Kuersetin terhadap Kadar Trigliserida Sebelum dan Setelah Perlakuan

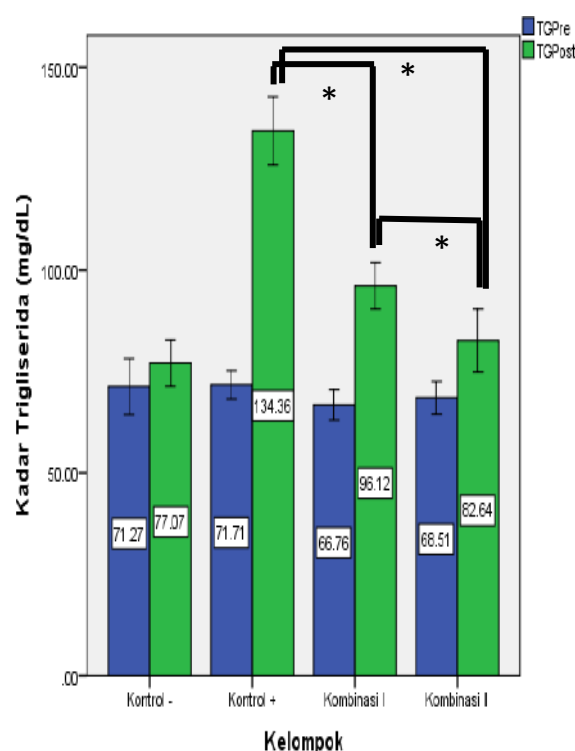
Kel.	Mean±SD (mg/dL)		Delta (mg/dL)	P
	Sebelum	Setelah		
A	71,27±3,45	77,07±2,86	5,79±3,02	0,013**
B	71,71±1,75	134,36±4,19	62,65±4,99	0,000**
C	66,76±1,88	96,12±2,86	29,35±1,77	0,000**
D	68,51±2,02	82,64±3,89	14,13±5,58	0,005**
P*	0,014*	0,000*	0,000*	

\*uji analisa *Anova*, signifikan pada level  $P<0,05$

\*\*uji analisa *Paired-T Test*, signifikan pada level  $p<0,05$

Tikus pada kelompok C dan D mengalami peningkatan kadar trigliserida yang lebih rendah, yakni masing-masing sebesar  $29,35±1,77$  mg/dL dan  $14,13±5,58$  mg/dL, bila dibandingkan dengan kelompok kontrol positif (kelompok A) yang menunjukkan peningkatan sebesar  $62,65±4,99$  mg/dL (Tabel 3). Sementara, apabila dua kombinasi dibandingkan, kelompok D ( $14,13±5,58$  mg/dL) memiliki peningkatan kadar trigliserida yang lebih rendah daripada kelompok C ( $29,35±1,77$  mg/dL).

**Gambar 2.** Grafik Perbandingan Kadar Trigliserida Sebelum dan Setelah Perlakuan



Keterangan:

\*) bermakna menggunakan *post hoc* Tukey  $p<0,05$

Uji statistik parametrik *One Way Anova* yang dilakukan sebelum perlakuan menunjukkan kadar trigliserida berbeda bermakna dengan  $p<0,05$ , yang berarti kadar trigliserida antara keempat kelompok tidak homogen. Selanjutnya, uji *One Way Anova* dilakukan lagi untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan bermakna pada kadar trigliserida di antara keempat kelompok setelah perlakuan (Tabel 3). Hasil uji *One Way Anova* menunjukkan bahwa nilai  $p=0,000$  ( $p<0,05$ ) yang mengindikasikan bahwa setidaknya terdapat perbedaan kadar trigliserida antara keempat kelompok. Untuk mengetahui antara kelompok mana sajakah terjadi perbedaan, dilakukan analisis *post hoc* Tukey.

Hasil *post hoc* Tukey (Gambar 2) menunjukkan bahwa adanya perbedaan bermakna antara kadar trigliserida kontrol positif (kelompok A)





dengan kombinasi I (kelompok C), yakni  $p=0,000$ . Perbedaan bermakna juga terjadi antara kontrol positif (kelompok A) dengan kombinasi II (kelompok D), yakni  $p=0,000$ . Selain itu perbedaan bermakna terjadi antara kombinasi I (kelompok C) dan II (kelompok D), yakni  $p=0,000$ .

#### 4. PEMBAHASAN

##### 4.1 Pengaruh pemberian larutan kurkumin-kuersetin terhadap kadar kolesterol tikus

Pada penelitian ini, semua kelompok perlakuan mengalami peningkatan kadar kolesterol secara bermakna (Tabel 2). Peningkatan kadar kolesterol pada kelompok kontrol positif (kelompok A), kombinasi I (kelompok C) dan kombinasi II (kelompok D) lebih disebabkan oleh diet pakan tinggi lemak. Sementara itu terjadi penyimpangan pada kontrol negatif (kelompok B), karena kelompok ini seharusnya tidak menunjukkan peningkatan kadar kolesterol. Peningkatan ini mungkin disebabkan oleh pemberian pakan standar A.D.II yang mengandung lemak 3-7%.

Selanjutnya, penelitian ini juga menunjukkan bahwa kadar kolesterol pada tikus dengan pemberian kombinasi I dan kombinasi II lebih rendah dibandingkan dengan kontrol positif (Gambar 1). Selain itu, kelompok kombinasi I dan kombinasi II mengalami peningkatan kadar kolesterol yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol positif (Gambar 1). Hal ini dapat dikaitkan dengan hasil penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa kadar kolesterol menurun atau lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol pada pemberian tunggal kuersetin atau kurkumin.<sup>[12,14]</sup> Pemberian kurkumin dan *capsaicin* terhadap profil lipid tikus Wistar betina yang diinduksi hiperkolesterolemia selama 8 minggu mampu menunjukkan kadar kolesterol pada kelompok tikus yang diberi kurkumin lebih rendah dibandingkan dengan kelompok tikus kontrol.<sup>[14]</sup> Pemberian kuersetin pada tikus Wistar jantan dengan diet tinggi kolesterol selama 4

minggu menunjukkan kadar kolesterol yang lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol.<sup>[12]</sup>

Pada penelitian ini, bila dibandingkan antara 2 kelompok kombinasi, kadar kolesterol setelah perlakuan tidak berbeda bermakna,  $p>0,05$  (Gambar 1). Hal ini tidak sesuai dengan penelitian terdahulu dimana efek hipolipidemik dari pemberian kuersetin akan meningkat seiring dengan peningkatan dosis, sementara efek hipolipidemik kurkumin paling optimal pada dosis 45 mg/kgBB.<sup>[12,13]</sup>

Mekanisme kurkumin dalam mencegah kenaikan kolesterol ini dijelaskan dalam berbagai penelitian sebelumnya. Kurkumin mampu menghambat aktivitas dari enzim HMG-KoA (3-hidroksi-3-metilglutaril-Ko-A) reduktase dalam hati. HMG-KoA reduktase merupakan enzim yang berperan dalam biosintesis kolesterol.<sup>[15]</sup> Selain itu, kurkumin juga menghambat ekspresi gen HMGR (*3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase*). Gen HMGR merupakan gen yang mengkode enzim HMG-KoA reduktase di hati. Dengan terhambatnya produksi gen HMGR, enzim HMG-KoA reduktase pun mengalami penurunan. Ini berakibat pada menurunnya sintesis kolesterol.<sup>[15]</sup>

Penelitian terdahulu menyebutkan bahwa kuersetin mampu menghambat jangka pendek sintesis asam lemak dari asetat.<sup>[16]</sup> Melalui analisis HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) terlihat bahwa kuersetin juga mampu menghambat pembentukan asam palmitat yang merupakan salah satu asam lemak.<sup>[16]</sup> Mekanisme lainnya dalam mempengaruhi kadar kolesterol, yakni penghambatan aktivitas ACC (*acetyl-CoA carboxylase*).<sup>[16]</sup> Enzim ACC berperan dalam sintesis lipid, yakni saat asetil KoA diubah menjadi malonil KoA.<sup>[17]</sup> Dengan dihambatnya sintesis asam lemak, maka sintesis kolesterol pun akan berkurang.

Kendati demikian, penjelasan mengenai mekanisme pengaruh dari kombinasi larutan kuersetin dan kurkumin terhadap kadar kolesterol belum dapat dijelaskan pada penelitian ini karena parameter yang diukur terbatas.



#### 4.2 Pengaruh pemberian larutan kurkumin-kuersetin terhadap kadar trigliserida tikus

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kadar trigliserida pada tikus dengan pemberian kombinasi I (kelompok C) dan kombinasi II (kelompok D) lebih rendah dibandingkan dengan kontrol positif (kelompok A) seperti terlihat pada Gambar 2. Selain itu, kelompok kombinasi I dan kombinasi II mengalami peningkatan kadar trigliserida yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol positif (Gambar 2). Hal ini dapat dikaitkan dengan hasil penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa kadar trigliserida menurun atau lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol pada pemberian tunggal kuersetin atau kurkumin.<sup>[12,14]</sup> Pemberian kurkumin dan *capsaicin* terhadap profil lipid tikus Wistar betina yang diinduksi hiperkolesterolemia selama 8 minggu mampu menunjukkan kadar trigliserida pada kelompok tikus yang diberi kurkumin lebih rendah dibandingkan dengan kelompok tikus kontrol.<sup>[14]</sup> Pemberian kuersetin pada tikus Wistar jantan dengan diet tinggi kolesterol selama 4 minggu menunjukkan kadar trigliserida yang lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol.<sup>[12]</sup>

Selanjutnya pada penelitian ini, bila dibandingkan antara 2 kelompok kombinasi, maka pemberian kombinasi II mampu mencegah kenaikan trigliserida lebih baik dibandingkan dengan kombinasi I,  $p < 0,05$  (Gambar 2). Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu dimana efek hipolipidemik dari pemberian kuersetin akan meningkat seiring dengan peningkatan dosis.<sup>[12]</sup> Sementara pada kurkumin, dosis yang paling optimal adalah 45 mg/kgBB.<sup>[13]</sup>

Mekanisme kurkumin dalam mencegah kenaikan trigliserida ini dijelaskan dalam berbagai penelitian sebelumnya. Kurkumin mampu menekan aktivitas *hepatic fatty acid synthase* (FAS) dan meningkatkan aktivitas *hepatic fatty acid  $\beta$ -oxidation*.<sup>[9]</sup> Enzim FAS merupakan enzim yang berperan dalam pemanjangan rantai karbon asam lemak pada proses sintesis asam lemak pada hati.<sup>[15]</sup> Akibatnya, sintesis asam lemak akan berkurang sehingga menu-

runkan produksi trigliserida. Sementara peningkatan aktivitas  *$\beta$ -oxidation* akan meningkatkan perombakan lipid menjadi asam lemak. Selanjutnya, asam lemak ini masuk ke jalur rantai respirasi sebagai sitrat.<sup>[15]</sup>

Mekanisme kuersetin dalam mencegah kenaikan trigliserida yakni kuersetin mampu menurunkan aktivitas DGAT (*diacylglycerol acyltransferase*) secara bermakna.<sup>[16]</sup> Enzim DGAT memiliki pengaruh terhadap sintesis trigliserida, yakni saat pengubahan *1,2-diacylglycerol* menjadi trigliserida.<sup>[18]</sup> Hal ini dapat menekan kadar trigliserida dalam darah.

Kendati demikian penjelasan mengenai mekanisme pengaruh dari kombinasi larutan kuersetin dan kurkumin terhadap kadar trigliserida belum dapat dijelaskan pada penelitian ini karena parameter yang diukur terbatas.

#### 5. SIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa kombinasi kurkumin-kuersetin konsentrasi 45 mg/kgBB dan 90 mg/kgBB mencegah peningkatan kadar kolesterol dan trigliserida pada tikus Wistar jantan dengan diet tinggi lemak.

#### 6. SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut pada sediaan histopatologis untuk melihat terbentuknya plak aterosklerosis pada sinus aorta dan biomolekular untuk melihat ekspresi gen HMGR (*3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase*), aktivitas ACC (*acetyl-CoA carboxylase*), aktivitas *hepatic fatty acid  $\beta$ -oxidation*, dan aktivitas DGAT (*diacylglycerol acyltransferase*). Hal ini bertujuan untuk mengetahui mekanisme kerja dari kombinasi kurkumin dan kuersetin dalam mencegah kenaikan kadar kolesterol dan trigliserida.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Departemen Kesehatan RI, Badan Penelitian Pengembangan Kesehatan. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas): Laporan Nasional 2013 [Internet]. Indonesia: Departemen Kesehatan RI;



- 2013 [cited 1 September 2016]. Available from <[www.litbang.depkes.go.id](http://www.litbang.depkes.go.id)>
2. Siswanto, Permaesih D, Lamid A, Prihatini S, Rosmalina Y. Studi Diet Total: Survei Konsumsi Makanan Individu Indonesia. Jakarta: Lembaga Penerbitan Badan Litbangkes; 2014.
  3. World Health Organization. The World Health Report 2015 – Shaping the Future. Switzerland: WHO Library; 2015.
  4. Cronenwett JL, Johnston KW. Rutherford's Vascular Surgery. 2014; 8: 8439-8452.
  5. Xu J, Jüllig M, Middleditch MJ, Cooper GJS. Modelling Atherosclerosis by Proteomics: Molecular Changes in the Ascending Aortas of Cholesterol-Fed Rabbits. *Atherosclerosis*. 2015; 242(1): 268–276.
  6. Al-Rejaie SS, Aleisa AM, Sayed-Ahmed MM, Al-Shabanah OA, Abuohashish HM, Ahmed MM, *et al*. Protective Effect of Rutin on the Antioxidant Genes Expression in Hypercholesterolemic Male Westar Rat. *BMC Complement Altern Med*. 2013; 13(1): 136.
  7. Ligeret H, Barthelemy S, Zini R, Tillement JP, Labidalle S, Morin, D. Effects of Curcumin and Curcumin Derivatives on Mitochondrial Permeability Transition Pore. *Free Radic Biol Med*. 2004; 36(7): 919–929.
  8. Jang EM, Choi MS, Jung UJ, Kim MJ, Kim HJ. Beneficial Effects of Curcumin on Hyperlipidemia and Insulin Resistance in High-Fat—Fed Hamsters. *Metabolism*. 2008; 57: 1576-1583.
  9. Erdman JWJr, Balentine D, Arab L, Beecher G, Dwyer JT, Folts J, Harnly J, Hollman P, Keen CL, Mazza G, Messina M, Scalbert A, Vita J, Williamson G, Burrowes J. Flavonoids and Heart Health: Proceedings of the ILSI North America Flavonoids Workshop, May 31–June 1, 2005, Washington, DC. *J Nutr*. 2007; 137: 718–737.
  10. Williamson G, Manach C. Bioavailability and Bioefficacy of Polyphenols in Humans. II. Review of 93 Intervention Studies. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81: 243-255.
  11. Anjaneyulu, Chopra. Quercetin an Anti-Oxidant Bioflavonoid, Attenuates Diabetic Neuropathy in Rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2004; 31(4): 244-248.
  12. Azuma K, Ippoushi K, Terao J. Evaluation of Tolerable Levels of Dietary Quercetin for Exerting Its Antioxidative Effect in High Cholesterol-Fed Rats. *Food Chem Toxicol*. 2010; 48: 1117–1122.
  13. Julie S, Jurenka M. Antiinflammatory Properties of Curcumin, A Major Constituent of *Curcuma longa*: A review of Preclinical Research and Clinical Research. *Altern Med Rev*. 2009; 14(2): 141-153.
  14. Manjunatha H, Srinivasan K. Hypolipidemic and Antioxidant Effects of Curcumin and Capsaicin in High-Fat-Fed Rats. *Can J Physiol Pharmacol*. 2007; 85(6): 588-596.
  15. Koolman J, Roehm K. *Color Atlas of Biochemistry*. 2<sup>nd</sup> Ed. Stuttgart: Thieme Medical Publisher; 2005.
  16. Gnoni G V, Paglialonga G, Siculella L. Quercetin Inhibits Fatty Acid and Triacylglycerol Synthesis in Rat Liver Cells. *Eur J Clin Invest*. 2009; 39(9): 761-768.
  17. Gurr MI, Harwood JL, Frayn KN. *Lipid Biochemistry*. 5<sup>th</sup> Ed. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2002.
  18. Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA. *Harper's illustrated biochemistry*. 28<sup>th</sup> Ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2006.



# **ADIPOSE STEM CELL: TERAPI REGENERATIF UNTUK MENINGKATKAN MASSA SEL BETA PANKREAS DAN SENSITIVITAS INSULIN PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2**

Hera Afidjati<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

## **1. PENDAHULUAN**

Diabetes mellitus (DM) merupakan salah satu penyakit tidak menular (PTM) kategori utama menurut *World Health Organization*.<sup>1</sup> Penyakit yang biasa disebut '*silent killer disease*' ini menjadi penyebab kematian sekitar 1,5 juta kasus pada tahun 2012, dan 2,2 juta kasus kematian lainnya berkaitan dengan keadaan kadar gula darah yang tinggi di seluruh dunia. Menurut data dari *World Health Organization* pada tahun 2014, jumlah penderita diabetes melitus di seluruh dunia terus meningkat, dari 108 juta penderita pada tahun 1980 menjadi 422 juta penderita, dan diperkirakan akan terus meningkat hingga mencapai angka 592 juta penderita pada tahun 2035.<sup>2,3</sup> Di Indonesia, prevalensi diabetes berdasarkan wawancara yang terdiagnosis dokter adalah sebesar 1,5% dengan prevalensi tertinggi di Provinsi DI Yogyakarta (2,6%), DKI Jakarta (2,5%), dan Sulawesi Utara (2,4%).

## **2. PEMBAHASAN**

### **2.1 Diabetes Melitus**

Diabetes melitus didefinisikan sebagai kumpulan gangguan metabolik yang dicirikan dengan keadaan hiperglikemia, yaitu peningkatan kadar glukosa darah di atas nilai normal karena adanya penurunan sekresi hormon insulin, penurunan penggunaan glukosa oleh jaringan tubuh, atau peningkatan produksi glukosa.<sup>4</sup> Secara umum, gejala dan tanda yang dapat muncul pada penderita diabetes yaitu rasa haus yang berlebihan (polidipsi), frekuensi kencing meningkat terutama

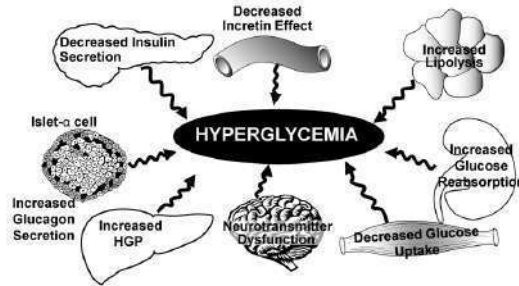
saat malam hari, sering merasa lapar (polifagi), kesemutan pada anggota gerak badan, penglihatan yang mengabur, luka sulit sembuh, dan keluhan cepat lelah.<sup>1</sup> Diagnosis diabetes dapat ditegakkan dengan adanya salah satu dari tiga kriteria berikut: 1) Kadar glukosa darah sewaktu  $\geq 200$  mg/dL, dengan tanda dan gejala klasik, 2) Kadar glukosa darah puasa  $\geq 126$  mg/dL pada lebih dari sekali pengecekan, 3) Hasil tes toleransi glukosa oral yang abnormal, yaitu kadar glukosa  $\geq 200$  mg/dL, 2 jam setelah mengkonsumsi karbohidrat standar (glukosa 75 gram).<sup>5</sup>

Berdasarkan penyebabnya, diabetes diklasifikasikan menjadi dua kelas, yaitu diabetes melitus tipe 1 (T1DM) dan tipe 2 (T2DM). T1DM dicirikan dengan adanya defisiensi sekresi insulin karena adanya kerusakan sel pankreas, biasanya disebabkan oleh sel efektor imun yang bereaksi melawan antigen sel beta endogen (reaksi autoimun). T2DM merupakan kombinasi antara resistensi insulin dan insufisiensi respon kompensatorik terhadap sekresi insulin oleh sel-sel beta pancreas (defisiensi insulin relatif). Sebanyak 80-90% penderita diabetes melitus merupakan penderita T2DM,<sup>5</sup> sehingga perlu adanya tatalaksana yang efektif untuk menangani penyebab dasar dan mencegah eksaserbasi komplikasinya.

Diabetes melitus tipe 2 merupakan penyakit multifaktorial karena interaksi kompleks antara faktor lingkungan dan faktor genetik. Faktor lingkungan seperti gaya hidup sedenter dan kebiasaan makan berlebihan yang



disertai dengan obesitasi berisiko mempercepat progresi T2DM. Namun faktanya, faktor genetik memiliki peran lebih dalam patogenesis T2DM dibandingkan pada T1DM.<sup>5</sup>



**Gambar 1.** 'Ominous octet' (De Fronzo et al., 2014)

Pada penderita diabetes melitus tipe 2, progresi penyakit sangat dipengaruhi oleh resistensi insulin, sekresi insulin yang abnormal, produksi glukosa hepatic yang berlebihan, dan metabolisme lemak abnormal. Pemahaman para ahli terhadap patofisiologi T2DM telah berkembang dari tiga prinsip pokok (defek pada sel beta pankreas, sel otot, dan hati) menjadi delapan hal yang berkaitan dengan kondisi hiperglikemia (disebut juga 'ominous octet').<sup>6</sup> Pada tahap awal T2DM, toleransi glukosa masih mendekati normal walaupun terjadi resistensi insulin karena sel-sel beta pankreas dapat mengkompensasi dengan meningkatkan sekresi insulin. Namun, semakin berkembangnya insensitivitas jaringan (otot, hati, dan lemak) terhadap insulin dan peningkatan sekresi insulin yang menyebabkan hiperinsulinemia kompensatorik, pulau-pulau Langerhans pada pankreas tidak dapat beradaptasi dengan keadaan tersebut. Toleransi glukosa yang terganggu ini ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa postprandial dan menurunnya sekresi insulin sehingga terjadi peningkatan produksi glukosa hati. Kedua hal tersebut akhirnya meningkatkan kadar gula darah puasa dan menyebabkan kerusakan pada sel beta pankreas. Dislipidemia dan meningkatnya glukosa hati merupakan salah satu kondisi yang terjadi pada penderita T2DM. Keadaan ini disebabkan oleh keadaan hiperinsulinemia yang gagal menekan glukoneogenesis sehingga terjadi

hiperglikemia saat puasa dan menurunnya deposit glikogen oleh hati postprandial. Karena adanya resistensi insulin di jaringan adiposa, lipolisis dan asam lemak bebas yang masuk ke dalam hati meningkat sehingga menyebabkan peningkatan sintesis lipid di hepatosit dan dapat menyebabkan komplikasi berupa penyakit hati berlemak nonalkoholik.<sup>4</sup>

Resistensi insulin merupakan patofisiologi dasar dari abnormalitas pada T2DM. Kegagalan jaringan hati dan otot untuk merespon kerja insulin menyebabkan penurunan ambilan, transport, dan fosforilasi glukosa di jaringan otot, berkurangnya glikolisis dan oksidasi asam lemak di hati, serta ketidakmampuan untuk menghentikan glukoneogenesis di hati.<sup>4</sup> Insensitivitas insulin pada otot lurik ini bertanggung jawab terhadap kegagalan pembuangan glukosa total tubuh sebesar 85-90% pada pasien T2DM.<sup>6</sup>

Sejauh ini, penatalaksanaan T2DM bertujuan untuk mengontrol gula darah, terapi terhadap kondisi yang berkaitan (dislipidemia, hipertensi, obesitas, dan penyakit jantung koroner), serta tatalaksana terhadap komplikasi DM (retinopati, nefropati, neuropati, dan lain-lain). Pengaturan gula darah dilakukan dengan gaya hidup sehat, modifikasi diet, dan terapi farmakologis sebagai agen penurun glukosa.<sup>4</sup> Namun, penatalaksanaan yang telah disebutkan terbatas karena efek samping pada organ tubuh lainnya dan tidak dapat mencegah apoptosis maupun meningkatkan massa sel beta pankreas pada pasien T2DM tahap lanjut. *Adipose stem cell* sebagai pilihan terapi bagi pasien T2DM tahap lanjut diharapkan dapat mengembalikan sel-sel penghasil insulin dan meningkatkan harapan hidup bagi pasien.

## 2.2 Sel punca

Sel punca atau *stem cell* adalah sel progenitor yang belum terdiferensiasi dan dapat berkembang menjadi beberapa macam sel yang berbeda seperti sel otot, sel darah merah, atau sel saraf, baik saat awal kehidupan maupun saat pertumbuhan. Sel punca berbeda dari sel jenis lain dalam tubuh karena dua karakteristiknya yang menonjol, yaitu dapat memperbaharui

dirinya sendiri melalui pembelahan sel dan dapat menjadi sel jenis tertentu dengan fungsi khusus dalam kondisi tertentu. Sel punca pada manusia diklasifikasikan menjadi dua kelompok, yaitu sel punca embrionik (*embryonic stem cell*) dan sel punca somatic (*adult stem cell*). *Embryonic stem cell* diperoleh dari embrio yang terfertilisasi secara *in vitro* dan dapat berkembang menjadi semua jenis sel dalam tubuh, sedangkan *somatic stem cell* dapat ditemukan di antara sel-sel yang telah terdiferensiasi dan berkembang menjadi sel yang terspesialisasi untuk menggantikan serta memperbaiki jaringan tersebut. Beberapa contoh *somatic stem cell* adalah *hematopoietic stem cell*, *mesenchymal stem cell*, *neural stem cell*, *epithelial stem cell*, dan *skin stem cell*.<sup>7</sup>

### 2.3 Adipose stem cell

Jaringan adiposa tersusun dari beberapa macam sel dan adiposit menyusun sekitar 90% komposisi jaringan tersebut. *Adipose stem cell* (ASC), sel vaskular endotel (VEC), sel-sel makrofag dan limfosit, perisit dan fibroblas juga turut menyusun jaringan adiposa yang memiliki jaring kapiler padat. ACS diperkirakan terletak di antara adiposit, di dinding pembuluh darah, atau di antara fibroblas. *Adipose stem cell* atau dapat disebut *adipose-derived stem cell* (ADSC) ini tergolong sel punca mesenkimal multipoten yang didapatkan dari tubuh melalui penyedotan lemak (*liposuction*).<sup>8</sup> Sel punca mesenkimal ini dapat berdiferensiasi menjadi sel yang menggantikan jaringan rusak, memodulasi lingkungan sekitarnya, mengaktifkan sel progenitor endogen, dan mensekresi beberapa protein faktor.<sup>9</sup> ASC sendiri berpotensi untuk berdiferensiasi menjadi adipogenik, osteogenik, kondrogenik, dan derivat lainnya.<sup>10</sup> Dibandingkan *bone marrow-derived mesenchymal stem cell*, ASC lebih baik karena cara pengambilan yang tidak invasif, tidak ada kekhawatiran penyalahgunaan etik dan politik, serta menghindari kemungkinan terbentuknya teratoma.<sup>8,11</sup>

### 2.4 Potensi penggunaan ASC sebagai terapi untuk penderita T2DM

ASC memiliki karakteristik angiogenik, yaitu dapat mensekresikan faktor angiogenik sebagai respon terhadap iskemia, stimulasi dari *growth factor*, dan diferensiasi dari VEC secara eksperimental. Pada penderita diabetes, jaringan adiposa dalam keadaan relatif iskemi dengan adanya inflamasi kronik tingkat rendah dan hal ini dapat menyebabkan disfungsi jaringan adiposa, resistensi insulin, dan sindrom metabolik. Keadaan iskemia ini menyebabkan kematian adiposit yang akan diikuti dengan sel endotel dan sel-sel lainnya (*blood-derived cells*). Namun, ASC dapat bertahan selama 3 hari walaupun dalam keadaan iskemia parah dan berperan dalam proses perbaikan melalui adipogenesis dan angiogenesis.<sup>8</sup> Kemampuan vaskulogenesis dan angiogenesis ini bermanfaat untuk membantu penanaman pulau-pulau pankreas dari donor ketika ditransplantasikan pada penderita diabetes.<sup>11</sup> ASC dapat mengurangi kerusakan jaringan dalam berbagai situasi, seperti iskemia, apoptosis neuronal, dan disfungsi ovaria.<sup>12</sup> Selain itu, ASC juga memiliki efek antiinflamasi dan imunomodulator yang dapat melindungi pulau-pulau pankreas dari reaksi imun pada tahap awal transplantasi, termasuk menekan proliferasi sel T.<sup>11</sup>

Manfaat lain dari ASC adalah kemampuan diferensiasi menjadi sel-sel penghasil insulin. Karakter yang unik dari ASC ini dapat secara tepat digunakan untuk transdiferensiasi menjadi sel-sel endokrin pankreas yang sebenarnya berasal dari lapisan endoderm. Derivasi ASC menjadi sel penghasil insulin ini hampir sama dengan *embryonic stem cell*, yaitu dimulai dari endoderm definitif menjadi endoderm pankreas dan akhirnya menjadi sel pengeksresi hormon pankreas. Beberapa protein faktor transkripsi maupun biomarker berperan dalam proliferasi dan diferensiasi ASC menjadi sel-sel tertentu sesuai fungsinya. Sel punca mesenkimal yang berproliferasi mengekspresikan *stem*



*cell marker* yaitu nestin yang pada akhirnya akan menjadi marker untuk sel punca pankreatik multipoten dan dapat dideteksi di dalam pulau-pulau pankreas. ASC ini akan mengekspresikan nestin dan ABCG2 serta menunjukkan potensi aktivasi gen perkembangan pankreas akibat adanya beberapa faktor transkripsi; yaitu Isl-1 yang ekspresi intrinsiknya berperan dalam perkembangan dan pengaturan adaptasi terhadap fenotip sel endokrin pancreas, Ipf-1, Ngn-3, Pax-6, insulin, glukagon, dan somatostatin (Timper et al., 2006). Ekspresi faktor transkripsi Isl-1 dan Ipf-1 dapat ditemukan pada awal proliferasi ASC, sedangkan ekspresi Isl-1 dan Pax-6 merupakan faktor transkripsi yang dibutuhkan untuk perkembangan sel beta. Saat ASC berproliferasi juga dapat ditemukan ekspresi marker nestin, ABCG2, faktor transkripsi *stem cell factor* (SCF), dan Thy-1. Peran dari ABCG2 diperkirakan berkaitan dengan sel-sel prekursor pankreas dan *neural stem cells*. Ekspresi dari visfatin yang berperan dalam pengaktifan reseptor insulin dan memiliki efek penurun glukosa darah juga dapat ditemui pada ASC yang berdiferensiasi menjadi fenotip penghasil insulin.<sup>11</sup>

Meningkatnya kadar HB1Ac dalam darah dan menurunnya serum antibodi GAD tanpa efek samping merupakan keuntungan lain dari transplantasi ASC pada pankreas. ASC diharapkan dapat memberikan efek terapeutik terhadap komplikasi dari diabetes, seperti retinopati dan apoptosis podosit akibat tingginya kadar glukosa darah. Terapi ini juga dapat menurunkan kadar trigliserida, meningkatkan kadar HDL dalam serum, serta memperbaiki keadaan hiperglikemia.<sup>12</sup>

Menariknya, karakteristik dari jaringan adiposa masih dapat ditemui pada ASC, yaitu adanya aktivitas transkripsi leptin dan adiponektin pada ASC yang telah terdiferensiasi.<sup>11</sup> Adiponektin yang merupakan salah satu adipokin ini memiliki aktivitas sensitisasi insulin terhadap jaringan dan dapat mengurangi respon inflamasi, sedangkan leptin merupakan hormon regulator keseimbangan energi dengan menekan jumlah makanan yang masuk

dan menginduksi penurunan berat badan.<sup>5,13</sup> Dengan adanya aktivitas sekresi kedua hormon tersebut, diharapkan regulasi glukosa darah dan lemak dapat diperbaiki.

Sayangnya, beberapa kelemahan dari terapi yang diadministrasikan secara injeksi intravena ini masih ditemukan dalam beberapa studi yang dilakukan oleh para ahli. Kekurangan yang ditemukan antara lain adalah pengaturan mekanisme fisiologis dari proses sekresi insulin yang melibatkan sel beta, sel alfa, dan sel gamma pankreas, kemudian interaksi ASC dengan sel-sel endokrin pankreas di sekitarnya, serta kemampuan untuk merespon terhadap rangsangan glukosa darah dari sirkulasi.<sup>11,14</sup> Selain itu, ASC pada penderita diabetes dengan obesitas memiliki karakteristik metabolik yang berbeda dibandingkan dengan penderita yang tidak mengalami obesitas dan cenderung tidak berefek terhadap sensitisasi jaringan terhadap insulin.<sup>10,15</sup>

Walaupun terapi ASC pada pasien diabetes ini masih ditemukan beberapa kekurangan dan memerlukan studi lebih lanjut untuk meningkatkan efektivitas dan efikasinya, beberapa rumah sakit dan klinik di dunia telah menerapkan terapi regeneratif ini sebagai upaya untuk memperbaiki kualitas hidup pasien dengan T2DM.

### 3. SIMPULAN

Tulisan ini bertujuan untuk memberikan informasi mengenai terapi regeneratif menggunakan *adipose stem cell* sebagai terapi alternatif dan metode penatalaksanaan yang tergolong baru untuk pasien T2DM. Setelah mengetahui manfaat terapi ASC terhadap progresi T2DM, diharapkan para peneliti maupun calon peneliti, khususnya di Indonesia, memiliki keinginan untuk mengembangkan terapi regeneratif ini sebagai terapi alternatif yang lebih menguntungkan bagi kesembuhan pasien. Oleh karena itu, diharapkan pengembangan terapi regeneratif ini dapat menyukseskan pemerintah untuk meningkatkan derajat kesehatan masyarakat dan mencapai target *Sustainable Development Goals* yaitu mewujudkan kesehatan yang baik sehingga Indonesia dapat menjadi



negara yang lebih produktif dan maju di masa depan.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, (2013). *Riset Kesehatan Dasar 2013*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, pp.83-90.
2. Mathers, C. and Loncar, D. (2006). Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*, vol.3(11), p.e442.
3. Guariguata, L., Whiting, D., Hambleton, I., Beagley, J., Linnenkamp, U. and Shaw, J. (2014). Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol.103(2), pp.137-149.
4. Longo, D., Fauci, A., Kasper, D., Hauser, S., Jameson, J., and Loscalzo, J. (2012). *Harrison's principles of internal medicine*. 18<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill.
5. Kumar, V., Abbas, A., Aster, J. (2013). *Robbins basic pathology*. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier.
6. DeFronzo, R., Triplitt, C., Abdul-Ghani, M., and Cersosimo, E. (2014). Novel Agents for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Spectrum*.vol. 27(2), pp. 100-112.
7. Bethesda: National Institutes of Health, U.S Department of Health and Human Services. (2015). *In Stem Cell Information*. [Online] Available at: <http://stemcells.nih.gov/info/basics/pages/basics4.aspx> [Accessed 20 Jul. 2016].
8. Yoshimura, K., Eto, H., Kato, H., Doi, K. and Suga, H. (2011). Adipose Stem Cells: From Liposuction to Adipose Tissue Engineering. In: Y. Illous and A. Sterodimas, ed., *Adipose Stem Cells and Regenerative Medicine*, 1st ed. Berlin: Springer, pp.77-91.
9. Si, Y., Zhao, Y., Hao, H., Liu, J., Guo, Y., Mu, Y., Shen, J., Cheng, Y., Fu, X. and Han, W. (2012). Infusion of Mesenchymal Stem Cells Ameliorates Hyperglycemia in Type 2 Diabetic Rats: Identification of a Novel Role in Improving Insulin Sensitivity. *Diabetes*, vol.61(6), pp.1616-1625.
10. Perez, L., Bernal, A., San Martin, N., Lorenzo, M., Fernandez-Veledo, S. and Galvez, B. (2013). Metabolic Rescue of Obese Adipose-Derived Stem Cells by Lin28/Let7 Pathway. *Diabetes*, 62(7), pp.2368-2379.
11. Paek, H., Kim, C., and Williams S. (2014). Adipose stem cell-based regenerative medicine for reversal of diabetic hyperglycemia. *World Journal of Diabetes*, vol.5(3), p.235.
12. Cao, M., Pan, Q., Dong, H., Yuan, X., Li, Y., Sun, Z., Dong, X. and Wang, H. (2015). Adipose-derived mesenchymal stem cells improve glucose homeostasis in high-fat diet-induced obese mice. *Stem Cell Research & Therapy*, vol.6(1).
13. Klok, M., Jakobsdottir, S. and Drent, M. (2007). The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obesity Reviews*, 8(1), pp.21-34.
14. Palmer, A. and Kirkland, J. (2016). Aging and adipose tissue: potential interventions for diabetes and regenerative medicine. *Experimental Gerontology*.
15. Timper, K., Seboek, D., Eberhardt, M., Linscheid, P., Christ-Crain, M., Keller, U., Müller, B. and Zulewski, H. (2006). Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells differentiate into insulin, somatostatin, and glucagon expressing cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 341(4), pp.1135-1140.





## **ASAM VALPROAT DAPAT MENGHAMBAT PERTUMBUHAN PADA PASIEN EPILEPSI ANAK**

**M Marliando Satria Pangestu Catur,<sup>1</sup> Roro Rukmi  
Windi Perdani,<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran,  
Universitas Lampung, Bandar Lampung, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Rumah Sakit Dr. H.  
Abdoel Moeloek - Fakultas Kedokteran, Universitas  
Lampung, Bandar Lampung, Indonesia

### **1. PENDAHULUAN**

Epilepsi adalah kelainan neurologis kronis yang ditandai dengan kejang berulang.<sup>[1]</sup> Di Amerika Serikat menunjukkan bahwa sekitar 120 dari 100.000 orang mencari pertolongan medis setiap tahunnya akibat mengalami kejang. Meskipun tidak setiap pasien yang mengalami kejang terdiagnosa epilepsi, sekitar 125.000 kasus baru epilepsi didiagnosis setiap tahun. Kejadian epilepsi paling tinggi pada bayi baru lahir dan anak kecil dengan tertinggi kedua terjadi pada pasien yang berusia lebih dari 65 tahun.<sup>[2]</sup> Telah ditemukan bahwa mungkin faktor genetik menjadi salah satu faktor predisposisi dalam perkembangan epilepsi. Meskipun kejadian epilepsi lebih tinggi pada pasien dengan keterbelakangan mental dan serebral palsi.<sup>[3]</sup>

Epilepsi membutuhkan terapi antiepilepsi (AED) jangka panjang. Obat antiepilepsi (AED) menjadi pengobatan yang efektif untuk penderita epilepsi.<sup>[4]</sup> Kegagalan pengobatan dan kepatuhan yang buruk, sangat umum terjadi pada pasien yang mengalami efek samping karena AED. Pada sekitar 25% pasien, efek samping menyebabkan penghentian pengobatan. Asam valproat efektif dalam pengobatan semua jenis epilepsi. Ini adalah salah satu obat antiepilepsi yang paling banyak digunakan dalam praktik klinis.<sup>[5]</sup>

Penelitian-penelitian terapeutik untuk pengobatan kejang telah meningkat secara signifikan selama dekade terakhir. Banyak obat AED terbaru memiliki keunggulan klinis dibandingkan AED generasi pertama

yang karena lebih dapat melihat respons dosis yang digunakan dan interaksi obat yang lebih sedikit.<sup>[6]</sup> Selain itu, banyak AED baru juga memiliki mekanisme tindakan yang berbeda dibandingkan dengan AED yang sebelumnya tersedia. Generasi pertama AED memiliki beberapa mekanisme tindakan utama. Sodium channel blockade dan GABA potentiation keduanya menghasilkan pengurangan discharge neuron. AED yang lebih baru telah memberi lebih banyak variasi pada target obat, seperti subunit GABA spesifik dan penghambatan vesikel sinaptik. Berbagai target farmakologis untuk pengobatan kejang sangat diinginkan karena beberapa alasan. Pertama, penargetan reseptor yang lebih spesifik yang terlibat dalam perambatan kejang dapat menyebabkan efek samping yang kurang (baik neurologis maupun sebaliknya). Kedua, AED saat ini yang tersedia sering tidak memberikan efek secara luas dalam berbagai model kejang. Dengan meningkatkan variasi target farmakologi, gangguan kejang kompleks lebih banyak dapat memperoleh pilihan pengobatan yang tepat.<sup>[7]</sup>

Asam valproat (VPA) adalah salah satu obat antiepilepsi yang paling sering diresepkan dan penstabil *mood* lini pertama untuk maniak bipolar akut dan depresi bipolar.<sup>[8]</sup> Penggunaan VPA yang meluas telah menyebabkan meningkatnya efek samping yang bermasalah, termasuk hepatotoksitas, mual, muntah, ataksia, kelesuan, alopesia, trombositopenia, hiperamonemia, peningkatan nafsu



makan, kenaikan berat badan dan menghambat pertumbuhan tulang.<sup>[9]</sup>

Sistem rangka menentukan ketinggian seseorang. Tulang adalah jaringan hidup yang terus bergenerasi sepanjang hidup. Sel-sel khusus yang terlibat dalam proses remodeling tulang, seperti osteoblas yang memulai pembentukan tulang, osteosit memantau tekanan mekanis pada tulang dan osteoklas yang bekerja dalam penyerapan tulang.<sup>[10]</sup> Pertumbuhan tulang berada di ujung tulang panjang, terdiri dari kondrosit pada tahap diferensiasi yang berbeda dan terbagi secara histologis menjadi tiga zona berbeda: istirahat, proliferasi dan hipertrofi. Pertumbuhan tulang longitudinal terutama dilakukan pada kondrosit di zona proliferasi dari plat pertumbuhan. Terlepas dari efek hormon sistemik dan lokal yang bersirkulasi terus menerus, kalsium dan bahan kimia lainnya, yang disediakan oleh tulang untuk mempertahankan simpanan mineral intra dan ekstraseluler, yang bekerja dalam osteoblas, osteosit dan protein matriks ekstraseluler untuk mineralisasi osteoid. Kalsium sangat penting untuk pengembangan plat pertumbuhan epifisis normal dan perubahan kalsium ekstraseluler memodulasi fungsi kondrosit. Proliferasi lempeng pertumbuhan pada epifisis diakibatkan oleh interaksi yang kompleks antara efek hormon dan faktor pertumbuhan, yang secara langsung atau tidak langsung dapat mempengaruhi kadar kalsium serum dan kondisi sel-sel tersebut, yang menyebabkan perawakan terganggu.<sup>[11,12]</sup>

Asam valproat banyak digunakan dalam pengobatan anak-anak dengan epilepsi. Bukti menunjukkan bahwa asam valproat memiliki efek teratogenik pada sistem rangka.<sup>[13]</sup> Selain itu, penggunaan asam valproat pada anak-anak telah dikaitkan dengan perawakan pendek. Dengan demikian, bahwa asam valproat juga dapat mempengaruhi pertumbuhan tulang setelah morfogenesis kerangka selesai. Asam valproat secara nyata menekan pertumbuhan longitudinal metatarsal. Untuk menentukan mekanisme yang mendasari, hubungan proliferasi sel dan hipertrofi di piring

pertumbuhan sangat berpengaruh serta tempat pertumbuhan tulang berlangsung.<sup>[1]</sup> Asam valproat juga menekan proliferasi kondrosit dalam metatarsal rudiments. Hasil ini menunjukkan bahwa asam valproat menekan pertumbuhan tulang longitudinal dengan menghambat pembentukan tulang rawan dan mempercepat pengerasan pelat pertumbuhan.<sup>[14]</sup>

## 2. ISI

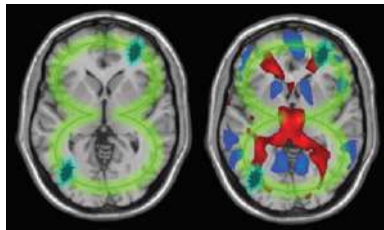
Epilepsi adalah kelainan neurologis akibat pelepasan aktivitas listrik neuron yang abnormal dan berlebihan. Kejang pada epilepsi dapat bermanifestasi seperti kesadaran yang berubah, gerakan tidak sadar, fenomena sensorik yang abnormal, peningkatan aktivitas otonom atau gangguan perilaku sementara yang tergantung pada lokasi gangguan epilepsi.<sup>[4,15]</sup> Selain gejala kejang, pelepasan listrik patologis yang terdeteksi dalam elektroensefalografi (EEG) selama kejang dan pada periode tidak kejang juga dapat menjelaskan lokasi asal kerusakan. Meskipun serangan epilepsi dapat menjadi penyebab penyakit pada otak, pada sebagian besar kasus epilepsi penyebabnya tidak diketahui dan diagnosisnya semata-mata didasarkan pada deskripsi kejang dan temuan pada EEG.<sup>[16]</sup>

Semua faktor yang menyebabkan perubahan struktural atau fungsional patologis di otak dapat menjadi predisposisi epilepsi. Pada orang dewasa, trauma, tumor otak dan penyakit pembuluh darah otak adalah penyebab epilepsi yang paling umum, sementara pada anak-anak kelainan metabolik, kelainan kongenital, infeksi, penyakit genetik dan cedera perinatal adalah salah satu penyebab. Namun, etiologi epilepsi tetap belum terselesaikan pada sejumlah besar pasien. Faktor genetik juga bisa menjadi predisposisi epilepsi. Sebagian besar kasus epilepsi disebabkan oleh interaksi banyak gen dan lingkungan dan pada sebagian kecil kasus epilepsi dapat dikaitkan dengan kelainan gen tunggal.<sup>[3,15,16]</sup>

Epilepsi Genetik Umum, Contoh epilepsi genetik umum termasuk epilepsi pada masa kanak-kanak, epilepsi absen



pada remaja, epilepsi mioklonik pada remaja, epilepsi dengan kejang tonik-klonik generalisata dan epilepsi mioklonial pada dewasa. Beberapa sindrom dapat seperti epilepsi umum, termasuk kelainan transport transporter seperti defisiensi glukosa transformator-1 (GLUT1), sindrom *West*, sindrom *Lennox-Gastaut* dan epilepsi mioklonial yang progresif. Beberapa gen telah dikaitkan dengan perkembangan epilepsi genetik umum.<sup>[17,18]</sup>

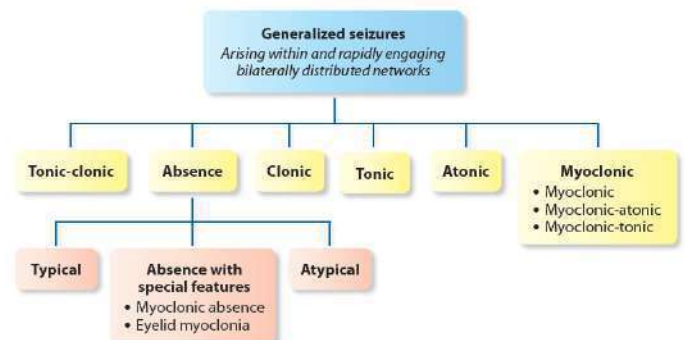


**Gambar 1.** Jaringan konseptual untuk kejang umum yang melibatkan sirkuit kortikotelik. Secara teoritis, kejang umum bisa dimulai dari berbagai titik di jaringan dan melibatkan jaringan terdistribusi secara bilateral. Kejang, bisa dimulai dari lobus frontal atau bahkan parietal. Dalam ilustrasi ini, diagram konseptual jaringan dilapiskan pada pemetaan resonansi magnetik dan resonansi fungsional dari aktivitas lonjakan gelombang.<sup>[20,21]</sup>

Kejang pada epilepsi dapat bermanifestasi dalam kondisi stres (yaitu kurang tidur, alkohol atau penyalahgunaan obat terlarang, infeksi, hipoglikemia dan perubahan metabolik) bahkan pada orang tanpa epilepsi. Diagnosis epilepsi biasanya dilakukan setelah dua atau lebih serangan kejang tak tau sebabnya lebih dari 24 jam.<sup>[16,17]</sup> Rekaman EEG penting dalam memberikan informasi konfirmasi untuk diagnosis dan untuk membantu menentukan kemungkinan sindrom epilepsi fokal atau umum. *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) penting dalam membantu mendeteksi kondisi patologis struktural otak. Namun, dalam beberapa kasus diagnosis juga dapat dilakukan berdasarkan riwayat medis dan riwayat kejang yang tidak beralasan meskipun EEG dan MRI normal.<sup>[23]</sup>

Model Kejang Umum. Beberapa model percobaan sangat membantu dalam memahami patofisiologi epilepsi, termasuk penyebabnya, epileptogenesis dan respons terhadap pengobatan. Beberapa model (misalnya, *electroshock* dan penggunaan *pentylentetrazole*) mengacu pada jenis kejang spesifik, termasuk absent, tonik-klonik dan kejang mioklonik.<sup>[19,20]</sup>

Secara umum, mekanisme pengobatan pada obat antiepilepsi dapat dikategorikan berdasarkan pengaruhnya terhadap potensial aksi neuronal atau penghambatan impuls post-sinaptik neuronal.<sup>[24]</sup> Penghambatan potensial aksi neuron biasanya difokuskan pada pengaktifan kanal potensial aksi yang terlibat dalam yang mengakibatkan kejang. Kanal natrium merupakan bagian potensial aksi dan depolarisasi neuron. Potensi aksi akan terpenuhi biasanya menghasilkan pelepasan *neurotransmitter*, yang selanjutnya menyebarkan sinyal pada sinapsis neuron atau menghasilkan efek terminal pada otak atau neuron lain yang mengarah ke organ ekstrakranial.<sup>[23,25]</sup>



**Gambar 2.** Klasifikasi Kejang Umum pada Epilepsi di tahun 2010.<sup>[22]</sup>

Penghambat kanal natrium (inaktivasi cepat). Penghambatan kanal natrium adalah mekanisme kerja yang paling umum dari AED generasi pertama. Selama potensial aksi neuronal, konsentrasi natrium meningkat setelah ambang batas

depolarisasi tercapai. Konsentrasi natrium ekstraselular yang besar, serta gradien listrik negatif di dalam sel, menghasilkan masuknya natrium yang signifikan saat kanal natrium terbuka. Fenitoin, karbamazepin dan valproat merupakan AED generasi pertama, dan AED generasi kedua seperti *oxcarbazepin* dan *lamotrigine* yang bekerja dengan cara ini. Fenitoin obat yang menggunakan prinsip dari penghambat kanal natrium, yang menghambat depolarisasi pada kanal natrium pada korteks motor dan menghalangi pengeluaran neuron berulang.<sup>[26]</sup> Oleh karena itu, ada efek fenitoin yang lebih besar pada neuron dengan depolarisasi yang lebih menonjol atau lebih sering dikeluarkan. Phenytoin mengurangi gerakan natrium ke dalam sel dengan mengikat kanal-kanal sehingga mengalami gangguan voltase setelah depolarisasi dan memodifikasi permeabilitas natriumnya. Phenytoin juga tampaknya mengurangi amplitudo potensial aksi dan memperlambat konduksi neuron, keduanya kemungkinan terkait dengan penghambatan kanal natrium. Menariknya, tampak seolah-olah lamotrigin, karbamazepin dan fenitoin semua mengikat reseptor yang sama pada aspek ekstraselular saluran natrium, tetapi sebenarnya bahwa masing-masing obat dapat bersaing dengan yang lain untuk mendapatkan reseptor yang tersedia.<sup>[25,27]</sup>

Potensiasi GABA. Potensiasi atau agonisme reseptor GABA dan penghambat kanal klorida adalah mekanisme kerja obat yang berbeda untuk AED generasi pertama, terutama benzodiazepin. Dengan memodifikasi masuknya kation, agonis GABA menekan neuron untuk menjadi hiperpolarisasi dengan membuka kanal klorida. Barbiturat juga mengaktifkan reseptor GABA dengan mengikat ke tempat yang berbeda dari tempat benzodiazepin. Asam valproat menekan pembentukan dan menghambat degradasi GABA endogen, walaupun dampak klinis mekanisme kerjanya ini tidak jelas. Benzodiazepin mengikat reseptor GABA antara subunit  $\alpha$  dan  $\gamma$ , terutama  $\alpha$ -1 dan  $\gamma$ -2.<sup>[28]</sup> Pengikatan ekstraselular ini membuka kanal klorida dan memungkinkan masuknya klorida

karena perbedaan gradien konsentrasi ekstraselular. Hiperinfraseasi selanjutnya menurunkan potensi membran neuron, membuat generasi potensial aksi lebih tidak mungkin dan keadaan depolarisasi neuron yang diaktifkan menjadi tidak terjadi. Barbiturat yang mengikat reseptor GABA berbeda dari benzodiazepin karena situs pengikat berada di bagian membran reseptor.<sup>[26]</sup> Barbiturat juga tampaknya mempotensiasi aktivitas GABA (dan benzodiazepin) dengan meningkatkan respon inhibisi terhadap GABA endogen. Barbiturat sangat bervariasi dalam strukturnya, yang memberi spektrum efek sedatif (yaitu, pentobarbital dan thiopental yang sangat menenangkan).<sup>[23]</sup>

Penghambat kanal kalsium. Penghambat kanal kalsium juga salah satu mekanisme kerja obat antiepilepsi. Kanal kalsium terlihat pada neuron presinaptik dan terlibat dalam depolarisasi neuron. *Ethosuximide* adalah bahan unik yang digunakan untuk menghilangkan kejang, yang tampaknya menghambat kanal kalsium ambang rendah pada *neuron thalamic*. Asam valproat tampaknya memiliki aktivitas serupa pada kanal ini, yang juga membantu untuk tidak mengalami kejang. Beberapa bukti menunjukkan bahwa fenitoin mungkin memiliki beberapa aktivitas dalam menghambat aktivasi saluran kalsium secara presinaptik. Agen lain seperti felbamate, yang menentang reseptor glutamat-NMDA, dan barbiturat yang menipiskan respons terhadap rangsangan neurotransmitter seperti glutamat, menghambat masuknya kalsium secara postsinaps.<sup>[29]</sup>

Tulang terdiri dari sel pendukung, yaitu osteoblas dan osteosit. Yang bekerja merenovasi sel, yaitu osteoklas dan matriks non-mineral dari protein kolagen dan non-kolagen yang disebut osteoid, dengan garam mineral anorganik yang tersimpan dalam matriks.<sup>[7]</sup> Selama hidup, tulang menjalani proses pertumbuhan longitudinal dan radial, pemodelan (pembentukan kembali) dan remodeling. Pertumbuhan longitudinal terjadi pada pelat pertumbuhan, dimana tulang rawan berproliferasi di daerah epifisis dan metafisis pada tulang panjang,



sebelum kemudian menjalani mineralisasi untuk membentuk tulang primer baru.<sup>[12]</sup>

Meskipun beberapa penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan epilepsi yang diobati dengan AED memiliki peningkatan risiko patah tulang, kepadatan mineral tulang yang rendah (BMD), dan kelainan pada metabolisme tulang, penyakit kerangka yang terkait dengan pengobatan AED jangka panjang tidak dikenali mekanismenya secara rinci.<sup>[1]</sup> Dalam sebuah survei terhadap > 1000 ahli neurologi dewasa dan anak-anak yang dirancang untuk menilai kesadaran akan efek terapi AED terhadap kesehatan tulang, hanya 28% orang dewasa dan 41% anak-anak yang dilaporkan terdapat penyakit tulang. Kurangnya konsensus antara dokter mengenai dampak terapi AED terhadap tulang dapat membuat pasien epilepsi berisiko, terutama anak-anak, berkaitan dengan kesehatan tulang atau mengembangkan penyakit tulang.<sup>[30,31]</sup>

Bukti menunjukkan bahwa pasien dengan epilepsi cenderung mengalami masalah tulang dan patah tulang. Namun, satu meta-analisis menyimpulkan bahwa defisit kepadatan mineral tulang terlalu kecil untuk menjelaskan peningkatan risiko patah tulang pada pasien dengan epilepsi. Kelainan tulang seperti perawakan pendek, gigi yang tidak normal, rakhitis dan osteomalasia dilaporkan terkait dengan penggunaan AED.<sup>[32]</sup> Mekanisme yang melaluinya AED menyebabkan metabolisme tulang yang abnormal dan meningkatkan fraktur tidak sepenuhnya dipahami. Laporan telah menunjukkan bahwa hipokalsemia adalah kelainan biokimia penting pada individu yang menerima enzim sitokrom P450 yang dirangsang enzim AED, yang berpotensi meningkatkan katabolisme vitamin D ke metabolit yang tidak aktif, yang dapat menyebabkan pengurangan kalsium. Namun, beberapa AED yang tidak mengurangi enzim juga dikaitkan dengan massa tulang rendah.<sup>7</sup> Generasi baru AED, termasuk oxcarbazepine (OXA), topiramate (TPM) dan lamotrigin (LTG), telah disetujui sebagai pilihan terapeutik untuk epilepsi. Namun, sampai saat ini, tidak ada konsensus tentang efek pada metabolisme tulang pada individu yang menerima AED ini

dan tidak ada pedoman definitif untuk evaluasi atau pengobatan yang telah ditentukan. Sebagian besar pasien epilepsi didiagnosis dan dirawat di masa kanak-kanak dan remaja, dan periode ini sangat penting dalam mencapai massa pertumbuhan tulang. Oleh karena itu, perlu diselidiki apakah AED mempengaruhi pertumbuhan tulang pasien pediatrik dengan epilepsi.<sup>[33]</sup>

Pemeliharaan pertumbuhan dan kesehatan tulang merupakan proses yang kompleks yang dapat dipengaruhi oleh penyakit dan status gizi pasien yang mendasarinya, namun juga oleh faktor kimia. Jika pengobatan AED dikaitkan dengan gangguan pertumbuhan yang alami dan metabolisme kalsium, parameter klinis seperti kadar kalsium serum dan pertumbuhan tinggi badan alami dapat mengungkapkan kelainan setelah terapi AED pada pasien anak-anak dengan epilepsi.<sup>[34]</sup> Penelitian lain menunjukkan bahwa, asam valproate disamping dapat mengganggu proliferasi kondrosit plat pertumbuhan secara langsung juga mempengaruhi kadar kalsium serum, sehingga secara signifikan mempengaruhi pertumbuhan anak-anak dengan epilepsi secara alami. Hasil ini menimbulkan kekhawatiran serius tentang pertumbuhan pasien epilepsi pediatrik yang menggunakan AED, dan berpotensi untuk memantau secara ketat pertumbuhan anak-anak dan remaja epilepsi dengan perawatan AED, terutama VPA.<sup>[35]</sup>

Asam valproat (VPA) adalah antikonvulsi spektrum luas. Ini bukan obat penenang dan dikaitkan dengan efek kognitif atau perilaku yang lebih sedikit daripada obat lain seperti Phenobarbital. Di sisi lain, VPA menyebabkan banyak efek samping yang dapat mengganggu kepatuhan pengobatan.<sup>1</sup> Pada penelitian lain menunjukkan bahwa, terdapat penurunan yang signifikan dari pertumbuhan linier (tinggi) dan kenaikan berat badan dan BMI dengan dimulainya waktu pada monoterapi VPA regular, meskipun pada tingkat normal, terjadi peningkatan kadar glukosa serum yang signifikan pada usia 6 dan 12 bulan, sementara kalsium serum tidak menunjukkan perubahan. Untuk mendukung temuan kami, peneliti lain



melaporkan terdapat penurunan massa tulang di tulang belakang lumbal dan tengah radius distal pada anak-anak tanpa cacat fisik yang diobati dengan VPA selama  $\geq 6$  atau 18 bulan. Hal ini menunjukkan bahwa VPA dapat mengganggu pertumbuhan tulang.<sup>[5,36]</sup>

Hasil ini dan yang lainnya mendukung anggapan bahwa AEDs dapat menyebabkan keropos tulang tanpa menimbulkan kekurangan vitamin D dan kekurangan vitamin D, yang menunjukkan bahwa mekanisme lain mungkin bertanggung jawab. Selain itu, dilaporkan bahwa, efek VPA yang dilaporkan pada keropos tulang pada pasien epilepsi beragam, termasuk kehilangan tulang, hiper dan hipokalsemia atau kadar kalsium serum normal.<sup>[9]</sup>

### 3. KESIMPULAN

Epilepsi merupakan kelainan neurologis yang dapat menyerang dewasa ataupun anak. Pengobatan epilepsi merupakan pengobatan yang tidak sebentar. Secara epidemiologi epilepsi banyak menyerang anak. Masa kanak-kanak dan remaja adalah periode penting untuk mencapai massa tulang puncak, dan ini adalah periode penting untuk pertumbuhan pada umumnya; dan kebanyakan pasien dengan epilepsi didiagnosis dan dirawat pada periode ini, oleh karena itu, AED, dan terutama VPA, harus digunakan dengan hati-hati pada pasien anak-anak dengan epilepsi.

Sehingga saran penulis untuk penelitian selanjutnya agar meneliti obat antiepilepsi lain yang dapat menghambat pertumbuhan anak pada pasien epilepsi anak.

### Daftar Pustaka

1. Maksoud HMA, El-Shazly SM, El Saied MH. Effect of antiepileptic drug (valproic acid) on children growth. *Egypt Pediatr Assoc Gaz*. 2016;64(2):69–73.
2. Xu X, Zhang H, Xu Y, Zhao Z, Xu D, Wu Y. Effects of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function, sexual function and sperm parameters in Chinese Han men with epilepsy. *J Clin Neurosci*. 2013;20(11):1492–7.
3. WHO. WHO | Epilepsy Fact sheet. WHO. 2017.
4. Listiana SA, Setiawan D, Susanti. Identifikasi Permasalahan Dosis dan Interaksi Obat pada Pasien Askes dan Umum Penderita Epilepsi di RSUD Prof. Dr. Margono Soekardjo Purwokerto. *Pharmacy*. 2012;9(2):58–73.
5. Tatum WO. Antiepileptic drugs: adverse effects and drug interactions. *Continuum (Minneap Minn)*. 2010;16(3 Epilepsy):136–58.
6. Rogawski MA, Cavazos JE. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Wyllie's Treat Epilepsy Princ Pract*. 2015;1128.
7. Lee H-S, Wang S-Y, Salter DM, Wang C-C, Chen S-J, Fan H-C. The impact of the use of antiepileptic drugs on the growth of children. *BMC Pediatr*. 2013;13:211.
8. Kanemura H, Sano F, Maeda YI, Sugita K, Aihara M. Valproate sodium enhances body weight gain in patients with childhood epilepsy: A pathogenic mechanisms and open-label clinical trial of behavior therapy. *Seizure*. 2012;21(7):496–500.
9. Svalheim S, Sveberg L, Mochol M, Taubøll E. Interactions between antiepileptic drugs and hormones. *Seizure*. 2015;28:12–7.
10. Grabowski P. Physiology of bone. In: *Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents: Second Edition*. 2015. 33–55.
11. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. Vol. 3 Suppl 3, *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2008.
12. Kini U, Nandeesh BN. Physiology of bone formation, remodeling, and metabolism. In: *Radionuclide and Hybrid Bone Imaging*. 2012. 29–57.
13. Kiranadi B, Winanto A, Manalu W, Handharyani E. Pemberian Asam Valproat pada Induk Tikus Bunting Menghambat Sintesis Insulin pada Sel Otak Anak Tikus (Valproic Acid Administration in



- Pregnant Rats Inhibits Insulin Synthesis in Brain Cells of the Offsprings). 2016;49(3).
14. Verrotti A, Scardapane A, Franzoni E, Manco R, Chiarelli F. Increased oxidative stress in epileptic children treated with valproic acid. *Epilepsy Res.* 2008;78(2-3):171-7.
  15. World Health Organization. *Epilepsy in the WHO South-East Asian Region.* 2017;18-20.
  16. Henry TR. *Seizures and Epilepsy: Pathophysiology and Principles of Diagnosis.* Hosp Physician Epilepsy Board Rev Man. 2012;1(1):1-21.
  17. Goldenberg MM. Overview of drugs used for epilepsy and seizures: etiology, diagnosis, and treatment. *P T.* 2010;35(7):392-415.
  18. Moshé SL, Perucca E, Ryvlin P, Tomson T. *Epilepsy: New advances.* Vol. 385, *The Lancet.* 2015. 884-98.
  19. Vykuntaraju KN, Bhat S, Sanjay KS, Govindaraju M. Symptomatic west syndrome secondary to Glucose Transporter-1 (GLUT1) deficiency with complete response to 4:1 ketogenic diet. *Indian J Pediatr.* 2014;81(9):934-6.
  20. Felton EA. *The Generalized Epilepsies: Description, Pathophysiology, Treatment, and Prognosis.* *Neurol Rep.* 2015;11-8.
  21. *Handbook of Clinical Neurology 3RD Series.* *Handb Clin Neurol.* 2012;108(C):v.
  22. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):522-30.
  23. Cook AM, Meriem K. Review Mechanisms of action of antiepileptic drugs Review. 2011;8:307-13.
  24. Jefferys J. Basic mechanisms of epilepsy. *Epilepsia.* 2009;15-9.
  25. Rogawski M, Cavazos JE. Mechanisms of Action of Antiepileptic Drugs. *Wyllie's Treat Epilepsy.* 2014;(6):1-8.
  26. McNamara JO. Pharmacotherapy of the Epilepsies. In: Goodman & Gilman's: *The Pharmacological Basis of Therapeutics,* 12e. 2011. 583-606.
  27. Stafstrom CE. Mechanisms of action of antiepileptic drugs: the search for synergy. *Curr Opin Neurol.* 2010;23(2):157-63.
  28. Uusi-Oukari M, Korpi E. Regulation of GABAA receptor subunit expression by pharmacological agents. *Pharmacol Rev.* 2010;62(1):97-135.
  29. Brown C. Pharmacological management of epilepsy. Vol. 20, *Progress in Neurology and Psychiatry.* 2016. p. 27-34.
  30. Pack AM. The Association Between Antiepileptic Drugs and Bone Disease. *Epilepsy Curr.* 2003;3(3):91-5.
  31. Singh A, Trevick S. The Epidemiology of Global Epilepsy. Vol. 34, *Neurologic Clinics.* 2016. p. 837-47.
  32. Parakh M, Katewa V. Non-Pharmacologic Management of Epilepsy. Vol. 81, *Indian Journal of Pediatrics.* 2014. p. 1073-80.
  33. Christian Machado Ximenes J, Crisóstomo Lima Verde E, da Graça Naffah-Mazzacoratti M, Socorro de Barros Viana G. Valproic Acid, a Drug with Multiple Molecular Targets Related to Its Potential Neuroprotective Action. *Neurosci Med.* 2012;3(1):107-23.
  34. Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults. *BMJ.* 2014;348:g254.
  35. Diederich M, Chateauvieux S, Morceau F, Dicato M. Molecular and therapeutic potential and toxicity of valproic acid. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010, 201.
  36. Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. Vol. 11, *The Lancet Neurology.* 2012. 792-802.



# **PERBANDINGAN PANDUAN NASIONAL TATALAKSANA TUBERKULOSIS TAHUN 2014 DI INDONESIA DAN PANDUAN TERBARU TERAPI UNTUK TERDUGA TB MENURUT WHO TAHUN 2017**

**Ria Mustika Baharuddin<sup>1</sup>**

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

## **1. PENDAHULUAN**

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular yang masih menjadi permasalahan di dunia kesehatan hingga saat ini<sup>[1]</sup>. Pada tahun 1992 *World Health Organization* (WHO) telah mencanangkan tuberkulosis sebagai *Global Emergency*.<sup>[2]</sup>

TB merupakan penyebab kematian kesembilan tertinggi di dunia, dan merupakan penyebab kematian utama dalam kasus infeksi.<sup>[3]</sup> Setiap detik ada satu orang yang terinfeksi tuberkulosis di dunia, dan sepertiga populasi dunia telah terinfeksi kuman tuberkulosis.<sup>[2]</sup> Dalam laporan WHO tahun 2013 diperkirakan terdapat 8,6 juta kasus TB padatahun 2012 dimana 1,1 juta orang (13%) di antaranya adalah pasien dengan HIV positif.<sup>[4]</sup> Pada tahun 2016, sekitar 10,4 juta penduduk terinfeksi TB (90% dewasa, 60% laki-laki, 10% dengan HIV positif), 1,3 juta kematian diakibatkan oleh TB Paru dengan HIV negatif, dan 374.000 kematian akibat TB paru dengan HIV positif. Estimasi terbesar dari insiden kasus TB pada tahun 2016 terjadi di wilayah Asia Tenggara(45%).<sup>[3]</sup>

Indonesia sendiri saat ini berada pada peringkat kelima sebagai Negara dengan beban TB tertinggi di dunia setelah China, India, Filipina dan Pakistan.<sup>[3,5]</sup> Estimasi prevalensi TB semua kasus di Indonesia adalah sebesar 660.000 dan estimasi insidensi berjumlah 430.000 kasus baru pertahun.

Jumlah kematian akibat TB diperkirakan 61.000 kematian per tahunnya.<sup>[5]</sup>

Meskipun memiliki beban penyakit TB yang tinggi, Indonesia merupakan Negara pertama di antara *High Burden Country* (HBC) di wilayah WHO *South-East Asian* yang mampu mencapai target global TB untuk deteksi kasus dan keberhasilan pengobatan pada tahun 2006.<sup>[5]</sup> Indonesia berhasil mencapai target *Millenium Development Goal*(MDG) untuk penemuan kasus TB di atas 70% dan angka kesembuhan 85% pada tahun 2006.<sup>[1]</sup>

Meskipun secara nasional menunjukkan perkembangan yang meningkat dalam penemuan kasus dan tingkat kesembuhan, pencapaian di tingkat provinsi masih menunjukkan disparitas antar wilayah. Sebanyak 28 provinsi di Indonesia belum dapat mencapai angka penemuan kasus (CDR) 70% dan hanya 5 provinsi menunjukkan pencapaian 70% CDR dan 85% kesembuhan.<sup>[5]</sup>

Kasus TB yang telah ditemukan, selanjutnya akan mendapatkan layanan pengobatan selama enam bulan.<sup>[5]</sup> Pengobatan kasus TB sendiri merupakan salah satu strategi utama pengendalian TB karena dapat memutuskan rantai penularan. Pedoman tatalaksana TB terus mengalami revisi dan perbaikan dari tahun ke tahun. Penting bagi pemerintah untuk mengikuti perkembangan pengobatan TB dunia dalam mengatasi kasus TB nasional.





## 2. ISI

### 2.1 Defenisi Kasus Tuberkulosis

Suspek TB adalah seseorang dengan gejala atau tanda sugestif TB (WHO pada tahun 2013 merevisi istilah suspek TB menjadi presumtif/terduga TB). Gejala umum TB adalah batuk produktif lebih dari dua minggu yang disertai gejala pernapasan seperti sesak napas, nyeri dada, batuk darah dan/atau gejala tambahan seperti menurunnya nafsu makan, menurun berat badan, keringat malam dan mudah lelah.<sup>[1]</sup>

Defenisi kasus TB adalah sebagai berikut :<sup>[1]</sup>

- Kasus TB definitif adalah kasus dengan salah satu dari spesimen biologis positif dengan pemeriksaan mikroskopis apusan dahak biakan atau diagnostik cepat yang telah disetujui oleh WHO ( seperti Xpert MTB/RIF).
- Kasus TB diagnosis klinis adalah kasus TB yang tidak dapat memenuhi criteria konfirmasi bakteriologis walaupun telah diupayakan maksimal tetapi ditregakkan diagnosis TB aktif oleh klinisi yang memutuskan untuk memberikan pengobatan TB berdasarkan foto thorax abnormal, pemeriksaan histopatologi subjektif dan kasus ekstraparu.

Semua orang dengan batuk produktif dua sampai tiga minggu yang tidak dapat dijelaskan sebaiknya dievaluasi untuk TB (Standar 1 *International Standards for Tuberculosis Care*)<sup>[1]</sup>

### 2.2 Diagnosis Tuberkulosis

Diagnosis TB ditegaskan berdasarkan terdapatnya paling sedikit satu spesimen konfirmasi *M. tuberculosis* atau sesuai dengan

gambaran histologi TB atau bukti klinis sesuai TB.<sup>[1]</sup>

Diagnosis TB ditegaskan berdasarkan terdapat paling sedikit satu spesimen konfirmasi *M.tuberculosis* atau sesuai dengan gambaran histologi atau bukti klinis dan radiologi sesuai TB.<sup>[1]</sup>

### 2.3 Rekomendasi Pengobatan TB Paru Kasus Baru di Indonesia Menurut ISTC (*International Standards for Tuberculosis Care*) Tahun 2014

*International Standar for Tuberculosis Care* (ISTC) dikembangkan pada tahun 2005 dan telah mengalami dua kali perubahan pada tahun 2009 dan 2014. *International Standards for Tuberculosis Care* merupakan standar minimal yang harus dipenuhi dalam tatalaksana pasien TB yang terdiri atas 6 standar untuk penegakan diagnosis TB, 7 standar untuk pengobatan TB, 4 standar untuk fungsi tanggungjawab kesehatan masyarakat.<sup>[1]</sup>

Pengobatan tuberkulosis terbagi menjadi 2 fase yaitu fase intensif (2-3 bulan) dan fase lanjutan 4 atau 7 bulan.<sup>[2]</sup> Berdasarkan hasil penelitian metaanalisis maka WHO merekomendasikan paduan standar untuk TB Paru kasus baru adalah 2RHZE/4RH (Rekomendasi A).<sup>[1]</sup> Paduan alternative 2RHZE/4R<sub>3</sub>H<sub>3</sub> harus disertai pengawasan ketat secara langsung untuk setiap dosis obat.(Rekomendasi B)<sup>[1]</sup>

Saat ini paduan tatalaksana Indonesia menggunakan paduan 2RHZE/4R<sub>3</sub>H<sub>3</sub> dengan pengawasan ketat secara langsung oleh PMO.<sup>[1]</sup> Pengobatan TB harus selalu meliputi pengobatan tahap awal dan tahap lanjutan dengan maksud:<sup>[7]</sup>

- Tahap awal (fase intensif): Pengobatan diberikan setiap hari. Paduan pengobatan pada tahap ini adalah dimaksudkan untuk secara efektif menurunkan jumlah kuman yang ada dalam tubuh pasien dan menimalisir pengaruh dari



sebagian kecil kuman yang mungkin sudah resisten sejak awal pada semua pasien baru, harus diberikan selama 2 bulan.

- Tahap lanjutan (fase lanjutan): Pengobatan tahap lanjutan merupakan tahap yang penting untuk membunuh sisa-sisa kuman yang masih ada dalam tubuh khususnya kuman persisten sehingga pasien dapat sembuh dan mencegah terjadinya kekambuhan.

Paduan OAT yang digunakan di Indonesia (sesuai rekomendasi WHO dan ISTC) yang digunakan oleh Program Nasional Pengendalian Tuberkulosis di Indonesia adalah :<sup>[7]</sup>

- Kategori 1 :  
2(HRZE)/4(HR)3
- Kategori2:  
2(HRZE)S/(HRZE)/5(HR)3E3

Paduan OAT Kategori 1 dan Kategori 2 disediakan dalam bentuk paket obat kombinasi dosis tetap (OAT-KDT).<sup>[7]</sup>

**Tabel 1.** Dosis Rekomendasi OAT lini pertama untuk dewasa<sup>[1,7]</sup>

OAT	Dosisrekomendasi			
	Harian		3 kali per minggu	
	Dosis (mg/kgBB)	Maksimum (mg)	Dosis (mg/kgBB)	Maksimum (mg)
Isoniazid	5 (4-6)	300	10 (8-12)	900
Rifamfisn	10 (8-12)	600	10 (8-12)	600
Pirazinamid	25 (20-30)		35 (20-40)	
Etambutol	15 (15-20)		30 (25-35)	
Stretomisin	15 (12-18)		15 (12-18)	1000

Catatan : Pasien berusia di atas 60 tahun tidak dapat mentoleransi streptomisin lebih dari 500-700 mg per hari, beberapa pedoman merekomendasikan dosis 10 mg/kgBB pada pasien kelompok usia ini. Pasien dengan berat badan di bawah 50 kg tidak dapat mentoleransi dosis lebihdari 500-750 mg per hari.<sup>[1]</sup>

**Tabel 2.** Dosis Paduan OAT KDT Kategori 1 : 2(HRZE)/4(HR)3<sup>[7]</sup>

Berat Badan	Tahap Intensif tiap hari selama 56 hari RHZE (150/75/400/275)	Tahap Lanjutan 3 kali seminggu selama 16 minggu RH (150/150)
30-37 kg	2 tablet 4KDT	2 tablet 2KDT
38-54 kg	3 tablet 4KDT	3 tablet 2KDT
55-70 kg	4 tablet 4KDT	4 tablet 2KDT
≥71 kg	5 tablet 4KDT	5 tablet 2KDT

**Tabel 3.** Dosis paduan OAT Kombipak Kategori 1 : 2RHZE/4H3R3<sup>[7]</sup>

Tahap Pengobatan	Lama Pengobatan	Dosis per hari / kali				Jumlah hari/kali menelan obat
		Tablet isoniazid @300 mg	Kaplet Rifamsin @450 mg	Tablet Pirazinamid @500 mg	Tablet Etambutol @250 mg	
Intensif	2 bulan	1	1	3	3	56
Lanjutan	4 bulan	2	1	-	-	48



## 2.4 Panduan Terapi untuk Terduga TB menurut WHO 2017

### 2.4.1 Efektivitas terapi singkat 4 bulan dengan regimen Florokuinolon pada pasien tersangka TB Paru.

**Rekomendasi :** Pada pasien tersangka TB paru, terapi singkat 4 bulan dengan regimen Florokuinolon seharusnya tidak digunakan dan terapi dasar 6 bulan regimen 2RHZE/4HR tetap menjadi regimen yang dianjurkan. (Rekomendasi kuat)<sup>[8]</sup>

Meskipun pemendekan durasi terapi TB merupakan target penelitian global, namun GDG (*Guideline Development Group*) sangat tidak menganjurkan penggunaan regimen florokuinolon kurang dari 4 bulan dan tetap merekomendasikan pengobatan standar 6 bulan dengan regimen Rifamfisn (2RHZE/4HR) sebagai terapi utama pada terduga TB.<sup>[8]</sup>

Data GDG dari beberapa penelitian menyatakan bahwa terapi kuinolon yang lebih singkat yaitu 4 bulan berkaitan dengan peningkatan signifikan akan kejadian TB paru relaps pada 18 bulan evaluasi awal dibandingkan dengan pengobatan standart 6 bulan terapi rifamfisn, meskipun pada 2 bulan terapi florokuinolon menunjukkan peningkatan yang cukup tinggi pada hasil konversi kultur.<sup>[8]</sup>

Fluorokuinolon secara farmakologis bekerja menghambat enzim DNA gyrase dan topoisomerase IV yang menyebabkan kegagalan replikasi DNA pada bakteri dan mikobakteri. Perbedaan efek bakterisidal obat-obatan golongan fluorokuinolon dilihat berdasarkan nilai *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC), yaitu konsentrasi terendah dari suatu antibiotik yang dapat menghambat pertumbuhan mikroorganisme tertentu. Nilai MIC berlawanan dengan sensitivitas antibiotik, semakin kecil nilai MIC maka semakin besar sensitivitas antibiotik tersebut terhadap mikroorganisme tertentu. Nilai MIC dinyatakan dalam MIC<sub>90</sub> atau konsentrasi terendah antibiotik yang dapat menghambat 90% pertumbuhan

mikroorganisme tertentu. Berdasarkan nilai MIC<sub>90</sub>, fluorokuinolon generasi keempat seperti moksifloksasin dan gatifloksasin memiliki nilai MIC<sub>90</sub> yang kecil terhadap *Mycobacterium tuberculosis* diikuti oleh levofloksasin, ofloksasin dan siprofloksasin.<sup>[9]</sup>

Namun demikian, hasil penelitian meta analisis menunjukkan bahwa penggunaan florokuinolon pada terapi awal tuberkulosis memperlihatkan peningkatan angka relaps dalam 4 bulan terapi awaldan dapat meningkatkan angka resistensi terhadap florokuinolon.<sup>[8]</sup>

Pada penelitian metanalisis lainnya oleh Chen dkk menunjukkan adanya 19 hari keterlambatan diagnosis pada TB paru yang diterapi dengan florokuinolon. Waktu tersebut lebih lama dibandingkan dengan TB paru yang diterapi dengan antibiotik non florokuinolon. Selain itu, TB paru yang diterapi florokuinolon memiliki resiko 2,7 kali lebih besar untuk berkembang menjadi TB paru resisten florokuinolon.<sup>[10]</sup> Penelitian terbaru oleh Chaterine dkk memperlihatkan bahwa rata-rata 12,9 hari keterlambatan diagnosis dengan florokuinolon juga berkontribusi terhadap penundaan diagnosis tuberkulosis.<sup>[11]</sup>

Adanya kaitan antara durasi penggunaan dan resistensi florokuinolon masih menjadi pertanyaan yang menarik.<sup>[10,11]</sup> Pada laporan sebelumnya penggunaan florokuinolon jangka pendek tidak berhubungan dengan resistensi.<sup>[11]</sup> Namun, laporan terbaru memperlihatkan penggunaan florokuinolon lebih dari 10 hari berhubungan dengan resistensi.<sup>[10]</sup>

Fluorokuinolon generasi keempat memang memiliki aktivitas antimikobakterial yang tinggi terhadap *Mycobacterium tuberculosis*, dalam mengurangi gejala respiratori dan menghasilkan gambaran perbaikan radiologi yang membaik sehingga dapat dipertimbangkan sebagai salah satu obat pengobatan TB.<sup>[9,110]</sup> Namun, penggunaan florokuinolon sebagai terapi awal TB akan mengurangi efektifitas penggunaan florokuinolon sebagai terapi TB MDR.<sup>[12]</sup>



#### 2.4.2 Efektifitas Penggunaan Kombinasi Dosis Tetap dibandingkan dengan Dosis Terpisah pada Pasien Terduga TB

**Rekomendasi:** Penggunaan Kombinasi Dosis Tetap direkomendasikan lebih baik dibandingkan dosis terpisah pada pasien terduga TB.<sup>[8]</sup>

Data GDG yang didasarkan pada sistematik review secara *Randomized Controlled Trials* menunjukkan bahwa terdapat sedikit peningkatan konversi kultur pada 2 bulan pertama terapi dengan KDT, meskipun tidak ada perbedaan pada hasil akhir terapi TB.<sup>[8]</sup>

Penelitian yang dilakukan *Al Shaer* dkk. memperlihatkan tidak ada perbedaan signifikan antara penggunaan KDT dibandingkan dosis terpisah pada pasien baru TB tanpa disertai penyakit penyerta. Namun, pada pasien TB yang juga menderita DM memperlihatkan perubahan konversi kultur yang lebih cepat pada penggunaan KDT dibandingkan dosis terpisah. Pada efek samping yang ditemukan gangguan visual dan muskuloskeletal lebih banyak ditemukan pada penggunaan dosis terpisah dibandingkan KDT. Namun penelitian lain, memperlihatkan bahwa penggunaan KDT dapat meningkatkan efek samping pada gangguan gastrointestinal.<sup>[13]</sup>

Kepuasan pasien meningkat pada penggunaan KDT dibandingkan dosis terpisah karena penggunaan KDT menurunkan jumlah pil yang harus diminum tiap harinya oleh pasien. KDT memiliki beberapa keuntungan seperti pemesanan menjadi lebih mudah, memudahkan manajemen pasokan, dan mengurangi terjadinya kehabisan obat.<sup>[8]</sup> Keuntungan lainnya, KDT dapat meningkatkan penerimaan dan kepatuhan penderita. Kepatuhan pengobatan sendiri merupakan salah satu kunci keberhasilan terapi.<sup>[15]</sup> Oleh sebab itu, meskipun tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik antara penggunaan KDT pada kasus relaps, resistensi dan efek samping, namun KDT lebih dianjurkan sebagai rekomendasi terapi.

Saat ini belum ada studi farmakokinetik yang dilakukan untuk membandingkan antara penggunaan KDT dalam bioavailabilitas jika dibandingkan dengan dosis terpisah. Oleh sebab itu diperlukan penelitian yang lebih lanjut di masa depan.<sup>[8]</sup>

#### 2.4.5 Efektivitas dari dosis intermiten (tiga kali seminggu) pada terapi TB dibandingkan dengan dosis perhari

**Rekomendasi :** Pada semua pasien terduga TB Paru, penggunaan dosis tiga kali seminggu tidak direkomendasikan baik pada fase intensif maupun pada fase lanjutan dan dosis perhari tetap menjadi frekuensi dosis yang dianjurkan.<sup>[8]</sup>

Penggunaan dosis intermiten (tiga kali seminggu) pada terapi TB telah diadopsi pada beberapa Negara dalam rangka untuk meningkatkan kepatuhan berobat dan mengurangi beban sistem kesehatan.<sup>[8]</sup>

Penelitian menunjukkan bahwa pasien yang menggunakan dosis tiga kali seminggu dalam terapi TB selama fase intensif memiliki resiko besar terjadinya gagal terapi, relaps, and resisten obat. Oleh karena itu, dosis tiga kali seminggu dalam fase intensif seharusnya tidak pernah digunakan.<sup>[8]</sup>

Hal ini juga terjadi ketika dosis tiga kali seminggu selama fase lanjutan dibandingkan dengan dosis perhari. Terdapat risiko yang lebih besar untuk terjadinya gagal terapi dan relaps pada pasien yang menggunakan dosis tiga kali seminggu selama fase lanjutan. Pada kasus ini, resisten obat yang terjadi berbeda dari fase intensif. Jika dosis tiga kali seminggu digunakan, penting untuk meyakinkan bahwa pasien tidak akan lupa akan terapinya.<sup>[8]</sup>

Penelitian oleh *Mandal* dkk. melaporkan bahwa berdasarkan *success rate* dalam konversi sputum dari positif ke negative, tidak ada perbedaan yang signifikan antara dosis intermiten dan dosis perhari. Namun, jika dilihat dari jumlah kasus *default* nampaknya pola intermiten memiliki jumlah kasus *default* yang lebih banyak. Namun, pola terapi perhari dilaporkan memiliki frekuensi kemunculan efek samping obat yang lebih tinggi.<sup>[16]</sup>



Sedangkan penelitian *Kazosi* dkk. menunjukkan keberhasilan terapi yang lebih tinggi pada dosis perhari (90%) dibandingkan dosis intermitten (88%). Kasus relaps dan gagal lebih banyak ditemukan pada dosis

intermitten (5%) dibandingkan dosis perhari (4%). Namun demikian, kasus *default* justru lebih banyak didapatkan pada dosis perhari (5%) dibandingkan dosis intermitten (0%).<sup>[17]</sup>

**Perbedaan Terapi Panduan Nasional Tatalaksana Tuberkulosis 2014 di Indonesia dan Panduan Tatalaksana Terduga TB Menurut WHO 2017.**

Panduan Nasional Tatalaksana Tuberkulosis di Indonesia berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan Tahun 2014	Panduan Tatalaksana Tersangka Kasus Tuberkulosis dan Perawatan Pasien Terbaru Tahun 2017 menurut WHO Tahun 2017
<b>Penggunaan Regimen Standar Pada TB</b>	
Pasien TB Paru kasus baru harus menerima pengobatan standart 6 bulan regimen rifamfisins : 2RHZE/4H3R3	Pasien TB Paru kasus baru harus menerima pengobatan standart 6 bulan regimen rifamfisins : 2RHZE/4HR (Rekomendasi Kuat)
Terapi 2RHZE/6HE telah dihapuskan	Terapi 2RHZE/6HE telah dihapuskan (Rekomendasi Kuat)
<b>Efektivitas Terapi Jangka Pendek Regimen Florokuinolon</b>	
Belum ada rekomendasi  Secara umum di Indonesia, tidak dianjurkan penggunaan florokuinolon pada terduga TB. <sup>[7]</sup>	Pada pasien tersangka kasus baru TB Paru, pengobatan 4 bulan dengan regimen florokuinolon tidak boleh digunakan dan pengobatan standart 6 bulan 2HRZE/4HR tetap menjadi rekomendasi terapi (Rekomendasi Kuat)
<b>Efektivitas Pengobatan TB dengan Menggunakan Kombinasi Dosis Tetap (KDT) atau Dosis Terpisah pada Terduga TB</b>	
Belum ada rekomendasi	Penggunaan obat Kombinasi Dosis Tetap (KDT) lebih baik dibandingkan monoterapi pada pasien tersangka kasus TB (Rekomendasi kondisional)
<b>Frekuensi Pemberian Obat TB pada kasus baru : Efektivitas dari dosis intermitten (Tiga Kali Seminggu) dibandingkan dengan Dosis Perhari</b>	
Paduan standar untuk TB Paru kasus Baru adalah 2RHZE/4RH (rekomendasi A) Paduan alternative 2RHZE/4R3H3 harus disertai pengawasan ketat secara langsung untuk setiap dosis (rekomendasi B)  Rekomendasi didasarkan atas ISTC ( <i>International Standard for Tuberculosis</i> )  Obat program yang berasal dari pemerintah Indonesia memilih menggunakan paduan 2RHZE/4R3H3 dengan pengawasan ketat secara langsung oleh Pengawasan Menelan Obat (PMO) <sup>[1]</sup>	Pada semua pasien tersangka TB Paru kasus Baru, penggunaan dosis tiga kali seminggu pada fase intensif maupun fase lanjutan tidak direkomendasikan dan dosis perhari menjadi dosis yang direkomendasikan (Rekomendasi kondisional).



### 3. KESIMPULAN

Tuberkulosis sampai saat ini masih menjadi masalah kesehatan masyarakat yang penting di dunia ini. Pengobatan Tuberkulosis yang tidak tepat akan memberikan masalah baru yaitu meningkatnya kasus resistensi, gagal terapi dan relaps. Saat ini paduan tatalaksana Indonesia berdasarkan WHO dan ISTC 2014 menggunakan paduan 2RHZE/4R<sub>3</sub>H<sub>3</sub> dengan pengawasan ketat secara langsung oleh PMO.

Adapun rekomendasi terbaru WHO 2017 menganjurkan pada pasien terduga TB seharusnya tidak dilakukan pemberian florokuinolon sebagai terapi awal. Meskipun florokuinolon dapat mengurangi gejala respiratori dan perbaikan radiologi, hal ini justru akan meningkatkan kasus relaps dan resistensi terhadap flokuinolon. Akibatnya terjadi resistensi florokuinolon sebagai terapi tuberkulosis pada kasus MDR-TB nantinya.

Pada pemberian dosis, WHO menganjurkan untuk memberikan KDT sebagai rekomendasi regimen. Penggunaan dosis intermiten (tiga kali seminggu) tidak lagi dianjurkan, dan pemberian dosis perhari menjadi regimen yang direkomendasikan. Hal ini didasarkan pada fakta bahwa dosis intermiten memiliki resiko besar terjadinya gagal terapi, relaps, and resisten obat.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2016. *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.02.02/Menkes/305/2014 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Tuberkulosis*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia 2016.
2. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. 2003. *Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan Tuberkulosis di Indonesia*. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia 2013.
3. World Health Organization. 2017. *Global Tuberculosis Report 2017*. France : World Health Organization.
4. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Indonesia. 2016. *Tuberkulosis Temukan Obati Sampai Sembuh*. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Indonesia.
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Direktorat Jendral Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. 2011. *Stop TB Terobosan Menuju Akses Universal Strategi Nasional Pengendalian TB di Indonesia*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Direktorat Jendral Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan 2011.
6. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI 2017. *Data dan Informasi Profil Kesehatan Indonesia 2016*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
7. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Direktorat Jendral Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. 2014. *Stop TB Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis*. Jakarta : Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Direktorat Jendral Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan 2014.
8. World Health Organization. 2017. *Treatment of Tuberculosis : Guideline for Treatment of Drug Susceptible Tuberculosis and Patient Care Update 2017*. World Health Organization.
9. Tamsil Tamam A., Arifin Nawas, Dianiati Kusumo Sutoyo. 2014. *Pengobatan Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) dengan Paduan Jangka Pendek*. Jakarta : Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
10. Chen Tun Chieh, et al. 2010. *Floroquinolone are associated*



- with delayed treatment and resistance in Tuberculosis : a systematic review and meta-analysis.* New York : International Journal of Infectious Disease 15 (2011): p.215
11. Hogan Catherine A, et al. 2016. *Impact of Fluoroquinolone Treatment on Delay of Tuberculosis Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Journal of Clinical Tuberculosis and other Mycobacterial Disease 6 (2017) : p.5
  12. Takiff Howard dan Elba Guerrero. 2011. *Minireview :Current Prospects for the Florokuinolone as the First-Line Tuberculosis Therapy.* American Society for Microbiology Vol 55 No.12 : p.5421-5429
  13. Al-Shaer Mohammad H, et al. 2017. *Treatment outcomes of fixed-dose combination versus separate tablet regimens in pulmonary tuberculosis patients with or without diabetes in Qatar.* BMC Infectious Disease (2017) 17:118 p.3-5
  14. American Thoracic Society, CDC, and Infectious Disease Society of America. 2003. *Morbidity and Mortality Weekly Report : Treatment of Tuberculosis.* Department of Health and Human Services Center for Disease Control and Prevention : p.25
  15. Kautsar Angga P., Tina A.Intani. 2016. *Kepatuhan dan Efektifitas Obat Anti Tuberkulosis (OAT) Kombinasi Dosis Tetap (KDT) dan Tunggal pada Penderita Tb Paru Anak di Salah Satu Rumah Sakit di Kota Bandung.* Jurnal Farmasi Klinik Indonesia Volume 5 Nomo 3 (2016) : p.221
  16. Mandal Pranab Kumal, Abhijit Mandal, Sujit Kumal Bhattacharyya. 2013. *Comparing the Daily Versus the Intermitten Regimens of the Anti-Tubercular Chemotherapy in the Initial Intensive Phase in Non-HIV, Sputum Positif, Pulmonary Tuberculosis Patients.* Journal of Clinical and Diagnostic Research 2013 February Vol-7(2): p.292-295
  17. Kasozi Samuel, Justin Clark, dan Suhail A.R. Doi. 2015. *“Intermitten Versus Daily Pulmonary Tuberculosis Treatment Regimens : A Meta Analysis.* Marshfield Clinic Health System.



Organized by :



Badan Analisis dan  
Pengembangan Ilmiah  
Nasional ISMKI



Ikatan Senat  
Mahasiswa Kedokteran  
Indonesia

Supported By :



Kementerian Riset  
dan Teknologi Dikti

