



JIMKI

JURNAL ILMIAH MAHASISWA KEDOKTERAN INDONESIA
Indonesian Medical Student Journal

proudly present

VOLUME 8 NO 3

September 2020 - February 2021



ISMKI
Ikatan Senat Mahasiswa
Kedokteran Indonesia



e-ISSN : 2721-1924 ISSN : 2302-6391



SUSUNAN PENGURUS

Penanggung Jawab

Mohammad Ridho Devantoro
Universitas Trisakti

Pimpinan Umum

Ahmad Arkan Ichsan
Universitas Lampung

Wita Fitriyani
Universitas Udayana

Pimpinan Redaksi

Neema Putri Prameswari
Universitas Lampung

Penyunting Ahli

dr. Exsa Hadibrata, Sp.U
Universitas Lampung

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

Dr. dr. Jhons Fatriyadi Suwandi,
M.Kes
Universitas Lampung

dr. Rani Himayani Sp.M
Universitas Lampung

Dr.rer.medic.dr. Muhammad
Ichwan, M.Sc
Universitas Sumatera Utara

Prof. Dr. dr. Dina Keumala Sari,
M.Gizi, Sp.GK
Universitas Sumatera Utara

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

Dr. dr. Dewi Masyithah Darlan,
DAP&E, MPH, Sp.ParK
Universitas Sumatera Utara

dr. Dewi Suryani, M.Infect.Dis
Universitas Mataram

dr. Cut Warnaini, MPH
Universitas Mataram

dr. Khairani, M.Ked(OG), Sp.OG.K
Universitas Sumatera Utara

Dr. dr. Elmeida Effendy,
M.Ked(KJ)., Sp.KJ(K)
Universitas Sumatera Utara

dr. Hendri Wijaya, M.Ked(Ped),
Sp.A
Universitas Sumatera Utara

dr. Vega Karlowee Sp.PA., Ph.D.
Universitas Diponegoro

dr. Dian Puspita Dewi, M.Med.Ed
Universitas Diponegoro

dr. Riski Prihatningtias, Sp.M
Universitas Diponegoro

dr. Andreas Arie Setiawan, Sp.PD-
KKV
Universitas Diponegoro

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

dr. Wira Muhammad Rindra
Universitas Islam Indonesia

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

dr. Hermawan Istiadi, M.Si.Med,
Sp.PA
Universitas Diponegoro

dr. Muflihatul Muniroh, M.Sc, Ph.D
Universitas Diponegoro

dr. Raden Angga Kartiwa, M.Kes,
SpM(K)
Universitas Padjajaran

dr Fera Hidayati, SpJP
Universitas Gadjah Mada



Penyunting Pelaksana

Abiyyu Didar Haq
Universitas Mataram

Ahmad Razi Maulana
Universitas Sumatera Utara

Alfreda Amelia Khotijah
Universitas Islam Indonesia

Andhwika Afif Fahrezi
Universitas Diponegoro

Bella Stevanny
Universitas Sriwijaya

Faisal Rohmadhiyaul Haq
Universitas Lampung

Hamzah Haryo Prakoso
Universitas Sebelas Maret

Namira Assyfa Nurazizah
Universitas Padjajaran

Nasvatia Harsyah
Universitas Sumatera Utara

Nisa Khoirun Nafia
Universitas Diponegoro

Tasya Dinasti Putri
Universitas Muhammadiyah Jakarta

Humas dan Promosi

Mulia Laksmi Dewi
Universitas Udayana

Elsie Levina Aisha Lourent
Universitas Trisakti

I Gusti Ayu Intan Anindya Putri
Universitas Warmadewa

Mochamad Afifudin
Universitas Islam Indonesia

Tata Letak

Roihan Mohamad Iqbal
Universitas Gadjah Mada

Danan Budi Primadi
Universitas Islam Indonesia

Rahmalik Valent Milliano
Universitas Gadjah Mada

**Putu Nandika Tungga Yudanti
Mahardani**
Universitas Udayana



DAFTAR ISI

Susunan Pengurus ii

Daftar Isi iv

Penelitian

Prevalensi Infeksi *Soil Transmitted Helminth* pada Murid Sekolah Dasar Negeri 105296 Kecamatan Percut Sei Tuan, Kabupaten Deli Serdang, Sumatera Utara

Muhammad Jabbar Rahman Tapiheru, Nurfadly.

..... 1

Pengaruh Kebiasaan Paparan Radiasi *Blue Light* terhadap Kelainan Refraksi Mata pada Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Angkatan 2018

Clevia Levana Herryawan, Indri Wahyuni. Pudji Lestari, Nurwasis

..... 8

Perbandingan Efek Pemberian Ekstrak Jintan Hitam (*Nigella Sativa*) dan Temulawak (*Curcuma Xanthorrhiza*) terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus yang Diinduksi Parasetamol

Chairunna Amalia, Des Suryani, Humairah Medina Liza Lubis

..... 19

Perbedaan Rasio Trigliserida/High Density Lipoprotein Kolesterol (TG/HDL-C) pada Balita *Stunting* dan *Non-Stunting* di Kecamatan Gunung Sugih Kabupaten Lampung Tengah

Ulfiah Fairuz Zhafirah

..... 28

Tingkat Pengetahuan Siswa/Siswi SMA Muhammadiyah 01 Medan Mengenai Penurunan Ketajaman Penglihatan

Maysaroh Ritonga, Zaldi.

..... 35

Perbandingan Hasil *Framingham Risk Score* (FRS) dan QRISK2 pada Dewasa Usia Produktif terhadap *WHO Chart*

Isra Sabrina, Ika Krisnawati.

..... 41

Uji Efektivitas Madu Dibandingkan dengan Povidone Iodine terhadap Penyembuhan Luka Sayat pada Mencit (*Mus musculus*)

M. Fahriza Winaldha Nasution, Yenita,.

..... 47



Faktor-Faktor Konversi BTA Penderita TB Paru di Rumah Sakit Umum Haji Medan

Ayunda Pratiwi L. Tobing, Ance Roslina.

..... 54

Hubungan Kadar Asam Urat dengan Kejadian Preeklampsia Berat pada Ibu Hamil di RSUD Dr. H Abdul Moeloek Provinsi Lampung

Citara Tri Utami.

..... 61

Efek Advertisida Minyak Atsiri Bunga Cengkeh (*Syzygium aromaticum*) sebagai Bahan Anti Nyamuk Elektrik terhadap Nyamuk *Aedes Aegypti*

Muhammad Faris, Novyan Lusiyana

..... 68

Efek Protektif Minyak Zaitun terhadap Histopatologi Lambung Tikus Putih yang Diinduksi Alkohol 14%

Muhammad Reqza Pratama.

..... 77

Tinjauan Pustaka

Mini Review: Patofisiologi *Acute Mountain Sickness*

Muhammad Orri Baskoro.

..... 84

Hiperplasia Prostat Jinak: Manajemen Tatalaksana dan Pencegahan

Reynardi Larope Sutanto.

..... 90

BMV-CSC Patch: Sel Punca Jantung dengan *Biomimetic Microvessel* Berbasis HUVEC sebagai Inovasi Potensial untuk Terapi Infark Miokardium Akut

Firyali Rahmani Shidqi, Namira Assyfa Nurazizah, Yitzchak Millenard Sigilipu.

..... 98

Coaching Caregiver: Aplikasi Telehealth Berbasis Edukasi dan Konsultasi pada Caregiver Orang dengan Skizofrenia

Ni Made Wini Jayesthiwi Wanami Putri, Rovie Hikari Parastan, I Kadek Wahyu Putra Dyatmika, Cokorda Bagus Jaya Lesmana.

..... 111



Potensi Kombinasi Minyak Daun Mint dan Minyak Jintan sebagai Terapi Dispepsia Fungsional <i>Fenska Seipalla, Novia Nurul Faizah</i>	120
Lipid-Based Nutrient Supplements Prenatal sebagai Tindakan Preventif Terjadinya Berat Badan Lahir Rendah dan Penurunan Fungsi Kognitif pada Bayi <i>Muhammad Thifan Satyagraha, Farhan Syaifiq Fadhillah, Rafi Annisa Ulum.</i>	128
Potensi Ekstrak Bunga Kamboja (<i>Plumeria sp.</i>) dan Bunga Kluwih (<i>Artocarpus camansi</i>) sebagai Biolarvasida Nyamuk <i>Anopheles sp.</i> dalam Upaya Pencegahan Penyakit Malaria <i>Luh Gde Sri Adyani Suari, Abiyyu Didar Haq, Luh Ade Dita Rahayu</i>	137
Potensi Senyawa Derivat 2-Aminoimidazole sebagai Agen Ajuvan terhadap Infeksi <i>Multidrug-Resistant Acinetobacter baumannii</i> melalui Sifat Antibiofilm dan Resensitisasi Antibiotik <i>Grady Krisandi, Aditya Parawangsa</i>	146
Perkembangan Terapi Farmakologis pada Gagal Jantung Akut Dekompensasi <i>Bistamy Muhammad Nursabur</i>	158
Analisis Perubahan Psikososial: Depresi dan Ansietas Selama Pandemi COVID-19 pada Kalangan Pelajar <i>Muhammad Mikail Athif Zhafir Asyura, Muhammad Farid Ar-Rizq, Rejoel Mangasa Siagian,</i>	174
Smartphone Pulse Oximeter: Solusi Deteksi Dini <i>Happy Hypoxia</i> <i>Fachri Naufal, Alfiani Zukhriful Fitri Rifa'i,</i>	189
Personalized Fecal Microbiota Transplantation: Upaya Restorasi Keseimbangan Mikrobiota Usus Dengan <i>Cross-Kingdom</i> miRNA pada Individu Obesitas <i>Aisyah Farah Nisrina, Nadia Yasmine, Yumna Shafa Yananda, Rio Jati Kusuma</i>	195
Potensi Ikan Gabus (<i>Ophiocephalus stratus</i>) untuk Meningkatkan Kadar Albumin pada Penderita Hipoalbuminemia <i>Agnes Trilansia Pratiwi.</i>	204



Kadar Kalsifediol sebagai Prediktor Derajat Keparahan Retinopati Diabetik pada Pasien dengan Diabetes Mellitus Tipe 2

Alvita Suci Edgina, Gilbert Sterling Octavius, Stefany Tanto, Werlinson Tobing

..... 211

Penggunaan Telemedicine pada Masa Pandemi COVID-19: Prospek dan Tantangan

Muhammad Luthfi Adnan, Miranti Dewi Pramaningtyas

..... 225



Penelitian

PREVALENSI INFEKSI *SOIL TRANSMITTED HELMINTH* PADA MURID SEKOLAH DASAR NEGERI 105296 KECAMATAN PERCUT SEI TUAN, KABUPATEN DELI SERDANG, SUMATERA UTARA

Muhammad Jabbar Rahman Tapiheru¹, Nurfadly²

¹ Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Medan

² Departemen Parasitologi, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Medan

ABSTRAK

Latar belakang: Infeksi *Soil Transmitted Helminth* (STH) adalah infeksi cacing yang paling sering ditemukan pada manusia. Prevalensi infeksi STH di Indonesia pada umumnya masih tinggi, terutama pada penduduk dengan sanitasi yang buruk, dengan data yang bervariasi 2,5% - 62% dan intensitas tertinggi didapatkan dikalangan anak prasekolah dan sekolah dasar.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi infeksi STH pada murid sekolah dasar negeri 105296 di Kecamatan Percut Sei Tuan, Kabupaten Deli Serdang, Sumatera Utara.

Metode: penelitian ini menggunakan metode penelitian deskriptif analitik dengan pendekatan *Cross Sectional*.

Hasil: Prevalensi Infeksi STH pada murid kelas I-VI SD Negeri 105296 Percut Sei Tuan pada tahun 2019 yaitu sebesar 29,9%. Jenis cacing yang menginfeksi merupakan cacing *Ascaris lumbricoides* sebesar 23,1 %, *Trichuris trichiura* dengan persentase 65,4 %, *Hookworm* tidak ditemukan dan infeksi campuran 11,5 % dari semua sampel.

Kesimpulan: Prevalensi Infeksi STH pada murid kelas I-VI SD Negeri 105296 Percut Sei Tuan pada tahun 2019 yaitu sebesar 29,9%.

Kata kunci: Infeksi STH, Prevalensi.



PREVALENCE OF SOIL TRANSMITTED HELMINTH INFECTION IN PUBLIC ELEMENTARY SCHOOL STUDENTS 105296 PERCUT SEI TUAN, DELI SERDANG, NORTH SUMATRA

ABSTRACT

Background: Soil Transmitted Helminths (STH) infection is the most common worm infection found in humans. The prevalence of STH infections in Indonesia is generally still high, mostly in populations with poor sanitation, with varying data of 2.5% - 62% and the highest intensity obtained among preschoolers and primary school students.

Objective: This study aims to determine the prevalence of STH infections in public elementary school students 105296 in Percut Sei Tuan sub-district, Deli Serdang District, North Sumatra.

Method: It was a descriptive analytic research method with cross sectional approach.

Results: The prevalence of STH infections in grade I-VI students of SD Negeri 105296 Percut Sei Tuan in 2019 is 29.9%. The types of worms that infect are *Ascaris lumbricoides* worms at 23.1%, *Trichuris trichiura* with a percentage of 65.4%, Hookworm not found and mixed infections 11.5% of all samples.

Conclusion: The prevalence of STH infections in grade I-VI students of SD Negeri 105296 Percut Sei Tuan in 2019 is 29.9%.

Keywords: Prevalence, STH Infection.

1. PENDAHULUAN

Infeksi *Soil Transmitted Helminth* (STH) adalah infeksi yang disebabkan oleh nematoda usus yang penularannya memerlukan media tanah.¹ Lebih dari 1,5 miliar orang atau 24% dari populasi dunia, terinfeksi dengan infeksi STH di seluruh dunia.² Dan menurut sebuah studi jumlah infeksi STH tertinggi terjadi di Asia, dimana Asia Tenggara merupakan wilayah dengan prevalensi infeksi STH tertinggi yang dilaporkan dalam beberapa dekade terakhir. Sebagian besar negara di Asia Tenggara memiliki iklim tropis dan lembab, yang ideal untuk kelangsungan hidup telur/larva STH di lingkungan yang sangat mendukung terjadinya infeksi. Faktor-faktor sosial ekonomi juga terbukti ikut terkait dengan prevalensi STH tinggi di lingkungan seperti itu.³

Prevalensi infeksi STH di Indonesia pada umumnya masih tinggi, terutama pada penduduk dengan sanitasi yang buruk, dengan data yang bervariasi 2,5% - 62% dan intensitas tertinggi didapatkan dikalangan anak prasekolah dan sekolah dasar. Tingkat sanitasi (perilaku hidup bersih sehat) yang rendah berperan penting terhadap infeksi STH misalnya kebiasaan cuci

tangan sebelum makan dan setelah buang air besar (BAB), kebersihan kuku, perilaku jajan di sembarang tempat yang kebersihannya tidak dapat dikontrol, kepadatan penduduk yang tinggi, perilaku BAB tidak di jamban dapat mencemari tanah dan lingkungan oleh feses yang mengandung telur cacing serta kurangnya ketersediaan sumber air bersih.^{4,1,5}

STH yang paling sering menimbulkan masalah kesehatan pada masyarakat dunia dan Indonesia adalah cacing gelang (*Ascaris lumbricoides*) dengan penyakitnya yang disebut Ascariasis, cacing cambuk (*Trichuris trichiura*) dengan penyakitnya yang disebut Trichuriasis, cacing tambang (*Ancylostoma duodenale* dan *Necator americanus*) yang masing-masing penyakitnya disebut Ankilostomiasis dan Nekatoriasis.^{1,6} Beberapa survei di Indonesia juga menunjukkan bahwa seringkali prevalensi *Ascaris lumbricoides* yang tinggi disertai prevalensi *Trichuris trichiura* yang tinggi pula. Prevalensi *Ascaris lumbricoides* yang lebih tinggi dari 70% ditemukan antara lain di beberapa desa di Sumatera (78%), Kalimantan (79%), Sulawesi (88%), Nusa Tenggara Barat (92%) dan Jawa Barat (90%). Prevalensi *Trichuris*

trichiura juga tinggi untuk daerah Sumatera (83%), Kalimantan (83%), Sulawesi (83%), Nusa Tenggara Barat (84%) dan Jawa Barat (91%). Sedangkan prevalensi cacing tambang (*hookworm*) berkisar 30 % sampai 50% di berbagai daerah di Indonesia.⁷

Sedangkan hasil survei pada anak Sekolah Dasar di beberapa kabupaten di Sumatera Utara tahun 2005 didapatkan infeksi STH tertinggi di Kabupaten Tapanuli Tengah sebesar 66,7%, Nias sebesar 52,17%, Deli Serdang sebesar 39,56%, dan Padang Sidempuan sebesar 34,23%.⁸

Sekolah Dasar Negeri 105296 Percut Sei Tuan merupakan sebuah Sekolah Dasar Negeri di Desa Percut Kecamatan Percut Sei Tuan. Sekolah ini mempunyai murid dari kelas I - VI berjumlah 190 orang. Berdasarkan survei yang telah dilakukan SD Negeri 105296 terletak di pemukiman yang cukup padat dan terletak di daerah pesisir dengan lingkungan sekolah yang kurang bersih. Penelitian ini akan dilakukan pada murid SD karena anak-anak usia sekolah dasar sedang berada dalam fase aktif dan mempunyai faktor risiko yang lebih besar untuk terjangkit infeksi STH, seperti bermain di lapangan tanpa memperhatikan kebersihan, tidak memakai alas kaki dan tidak mencuci tangan setelah melakukan kegiatan serta mengkonsumsi makanan sembarangan. Penelitian tentang prevalensi STH di SD Negeri 105296 Percut Sei Tuan belum pernah dilaksanakan sebelumnya. Selain mengetahui gambaran prevalensi kecacingan di daerah pesisir, penelitian ini berkontribusi untuk pemetaan prevalensi kecacingan di daerah Percut Sei Tuan.

2. METODE

Penelitian ini menggunakan metode penelitian deskriptif analitik dengan pendekatan *Cross Sectional*. Penelitian ini dilakukan pada bulan Januari 2020. Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh murid-murid SD Negeri 105296 Percut Sei Tuan yang terdiri dari 6 kelas yaitu dari kelas I-VI berjumlah 190 orang. Pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan metode *Total Sampling*. Kriteria inklusi penelitian ini yaitu murid yang diberikan izin oleh orangtua, orangtua bersedia mengisi

lembar persetujuan (*Informed Consent*) dan murid yang membawa feses serta bersedia mengisi kuesioner sedangkan untuk kriteria eksklusi merupakan murid yang minum obat cacing dalam 1 bulan terakhir.

Data yang digunakan adalah data primer, diperoleh melalui pengambilan feses dari murid-murid SD Negeri 105296 Percut Sei Tuan, kemudian feses diperiksa di Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara dengan cara pemeriksaan *Kato-Katz*. Data yang telah dikumpulkan diolah dengan menggunakan komputer dengan *Statistica Product and Service Solution* (SPSS). Data dianalisa secara deskriptif yang kemudian hasil disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi.

3. HASIL PENELITIAN

Jumlah murid dari kelas I - IV di Sekolah Dasar Negeri 105296 di Kecamatan Percut Sei Tuan, Kabupaten Deli Serdang, Sumatera Utara ini berjumlah 190 orang. Murid yang memenuhi kriteria inklusi pada penelitian ini berjumlah 87 murid (45,7%) dan 103 murid (54,3%) lainnya masuk kedalam kriteria eksklusi.

Tabel 1. Distribusi sampel berdasarkan umur dan jenis kelamin

Karakteristik Subjek	N	%
Umur		
< 6	0	0,0 %
6 – 10	72	82,8 %
>10	15	17,2 %
Jenis Kelamin		
Laki – laki	43	49.4%
Perempuan	44	50.6%

Tabel 1 menunjukkan frekuensi umur terbanyak dari murid kelas 1 sampai kelas IV SD yaitu umur 6-10 tahun sebanyak 82,8%. Pada jenis kelamin yang terbanyak dari sampel yaitu perempuan sebanyak 50,6%

Tabel 2. Status infeksi STH

Status Infeksi	Frekuensi	(%)
Negatif	61	70.1
Positif	26	29.9
Total	87	100

Tabel 2 menunjukkan bahwa jumlah murid yang terinfeksi STH lebih sedikit daripada jumlah murid yang tidak terinfeksi. Dimana yang positif terinfeksi STH sebanyak 26 murid (29.9%) dan yang negatif didapati sebanyak 61 murid (70.1%).

Tabel 3. Distribusi infeksi sth berdasarkan umur dan jenis kelamin

Karakteristik Subjek	N	%
Umur		
< 6	0	0,0 %
6 – 10	25	34,7 %
≥10	1	6.6 %
Total	26	41,3 %
Jenis Kelamin		
Laki – laki	12	27,9 %
Perempuan	14	31,8 %
Total	26	59,7 %

Tabel 3 menunjukkan bahwa frekuensi yang terinfeksi STH berdasarkan umur dari murid kelas I - VI SD Negeri 105296 Kecamatan Percut Sei Tuan, Kabupaten Deli Serdang, Sumatera Utara yang berumur kurang dari < 6 tahun tidak ada, pada umur 6 - 10 tahun berjumlah 25 orang (34,7 %), dan berumur lebih dari 11 tahun berjumlah 1 orang (6.6 %). Hasil penelitian yang didapatkan dari frekuensi jenis kelamin dari murid kelas I - VI SD Negeri 105296 Kecamatan Percut Sei Tuan, Kabupaten Deli Serdang, Sumatera Utara pada jenis kelamin Laki – laki dengan total 12 murid (27,9 %) dan untuk jenis kelamin perempuan dengan total 14 murid (31,8 %).

Tabel 4. Distribusi Sampel berdasarkan Jenis Cacing yang Menginfeksi

Jenis Cacing	Frekuensi	(%)
<i>T.trichiura</i>	17	65,4
<i>A. lumbricoides</i>	6	23,11
Campuran	3	11,5
<i>Hookworm</i>	0	0

Tabel 4 menunjukkan bahwa infeksi *Soil Transmitted Helminth* yang paling banyak disebabkan oleh infeksi cacing *Trichuris trichiura* sebanyak 17 murid (65,4%), yang kemudian diikuti oleh infeksi cacing *Ascaris lumbricoides* sebanyak 6 murid (23,1%), serta terdapat 3 murid (11,5%) yang terinfeksi kedua jenis cacing tersebut atau infeksi campuran dan tidak ditemukann infeksi *HookWorm*.

4. PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil dari penelitian diatas hasil yang didapatkan pada anak di umur 6 – 10 tahun sebesar 34,7 % dan pada umur >10 tahun hanya sebesar 6.6 %, sama seperti hasil pada penelitian yang di lakukan pada “Anak Sekolah Dasar Gmim Buha Manado” dimana anak pada umur 6 – 10 tahun sebesar 87.7 % sedangkan pada umur >11 tahun sebesar 12.3 %.⁹ Pada penelitian yang di lakukan pada “Murid Sekolah Dasar di sorong” hasil yang didapatkan juga serupa sebesar 97.8 % pada anak dengan range umur 6 – 10 tahun sedangkan pada anak umur >11 tahun hanya sebesar 2.2 %.¹⁰ Hasil dari pembahasan yang sudah dilakukan didapati anak-anak yang berusia < 10 tahun mempunyai risiko lebih untuk terinfeksi cacing dibandingkan dengan yang berusia diatas 10 tahun, diakibatkan oleh anak-anak pada usia tersebut senang bermain di halaman, baik di lingkungan sekolah maupun sekitar rumah tempat tinggalnya. Dengan demikian hasil ini menunjukkan bahwa semakin tinggi umur murid maka tingkat infeksi semakin menurun, karena makin meningkatnya umur anak, anak justru akan merubah pola bermain, pola kegiatan dan tingkat kebersihan ataupun daya tahan tubuh yang lebih tinggi.¹¹

Berdasarkan hasil dari penelitian diatas dapat dilihat bahwa jenis kelamin murid perempuan 31,8 % dengan terinfeksi STH lebih banyak dari pada laki - laki 27,9 % sama seperti penelitian pada "Murid Sekolah Dasar Negeri 200 Kelurahan Kemasrindo Kecamatan Kertapati Kota Palembang" murid perempuan 51,7 % lebih banyak terinfeksi STH dibandingkan murid laki-laki 48,3 %.¹² Tetapi hasil pada penelitian yang di lakukan pada murid Sekolah Dasar Di Kabupaten Bolaang Mongondow Utara dengan infeksi yang lebih banyak pada jenis kelamin laki - laki sebesar 72.75 % sedangkan pada jenis kelamin perempuan hanya sebesar 27.25 %.¹³ Peluang infeksi kecacingan lebih banyak ditemukan pada anak laki-laki karena aktifitas bermainnya lebih banyak di luar rumah dan bermain dengan media tanah. Namun anak laki-laki dan perempuan hampir memiliki kebiasaan bermain yang sama. Walaupun dengan jenis permainan yang berbeda seperti pada anak laki - laki biasanya bermain bola di halaman sekolah, bermain kelereng, membuat mainan dari tanah, sedangkan anak perempuan bermain lompat tali, bermain karet di halaman sekolah, dan membuat kue - kue mainan dari tanah bahkan kadangkala anak laki-laki ikut bermain bersama dengan anak perempuan. Hal ini menyatakan bahwa tidak ada jenis kelamin yang lebih dominan mudah untuk terinfeksi STH dikarenakan masing masing jenis kelamin sendiri mempunyai faktor yang mempengaruhinya.

Berdasarkan hasil dari penelitian diatas dapat dilihat bahwa prevalensi infeksi *Soil Transmitted Helminth* yang dilihat dari murid SD I - VI sebanyak 26 murid (29.9%). Hasil penelitian yang telah dilakukan hampir sama dengan penelitian sebelumnya di wilayah pesisir wilayah kota Makasar yaitu di SD Inpres Lae - Lae II yang dimana sekolah yang di lakukan penelitian yang juga hasilnya sebesar 37.5% positif terinfeksi STH.¹⁴ Hasil yang sama juga seperti penelitian yang dilakukan pada murid Sekolah Dasar Muhammadiyah Jampu, Kecamatan Lanrisang, Kabupaten Pinrang dimana jumlah murid yang positif terinfeksi STH sebanyak 23,7%.¹⁵ Dapat dilihat bahwa angka kejadian infeksi *Soil*

Transmitted Helminth yang ditemukan pada murid kelas I - VI di SD Negeri 105296 Percut Sei Tuan, dari 87 sampel yang diperiksa didapatkan hasil 29,9% positif terinfeksi *Soil Transmitted Helminth* dikarenakan kesadaran murid akan kebersihan dan kesehatan masih rendah di lingkungan sekitarnya, sehingga anak-anak lebih mudah diinfeksi oleh larva cacing, misalnya melalui makanan ataupun infeksi melalui kulit akibat kontak langsung dengan tanah.¹¹

Berdasarkan hasil dari penelitian diatas bahwa infeksi cacing *Trichuris trichiura* merupakan infeksi terbanyak yaitu 65,4%, diikuti oleh infeksi cacing *Ascaris lumbricoides* sebanyak 23,1%, kemudian terdapat 11,5% infeksi campuran *Trichuris trichiura* dan *Ascaris lumbricoides*. Untuk infeksi cacing tambang atau *HookWorm* tidak ditemukan adanya murid terinfeksi. Pada penelitian yang dilakukan di beberapa Sekolah Dasar di Kecamatan Pelayangan Jambi, infeksi cacing terbanyak juga disebabkan oleh cacing *Trichuris trichiura* yaitu 58,3%.¹⁶ Begitu pula dengan penelitian yang dilakukan oleh di sebuah Sekolah Dasar di Mataram infeksi terbanyak disebabkan oleh *Trichuris trichiura* yaitu sebanyak 71,4%.¹⁷ Hal ini disebabkan masing masing daerah mempunyai prevalensi jenis cacing penyebab infeksi yang berbeda dan juga infeksi *A. lumbricoides* dan *T. trichiura* selalu dijumpai bersamaan karena epidemiologi kedua jenis cacing ini sama, baik mengenai jenis tanah maupun temperatur optimum untuk berkembang menjadi telur yang infeksi.¹⁸ Infeksi cacing tambang tidak ditemukan pada penelitian ini. Dapat ditarik kesimpulan bahwa geografis dari daerah Percut Sei Tuan yang merupakan daerah pesisir dengan tanah pasir, dimana dapat dikategorikan tanah regosal tidak sesuai untuk perkembangan dari cacing tambang. Cacing tambang memiliki prevalensi yang tinggi pada daerah perkebunan dengan tanah pasir yang gembur.¹⁹ Infeksi campuran yang ditemukan juga menandakan bahwa tingkat higiene dan sanitasi yang sangat buruk pada lingkungan anak tersebut yang

menyebabkan anak tersebut dapat terinfeksi lebih dari dua jenis cacing.²⁰

5. KESIMPULAN

Prevalensi infeksi STH pada murid kelas I-VI SD Negeri 105296 Percut Sei Tuan sebanyak 29,9% dan jenis cacing yang paling banyak menginfeksi merupakan cacing *Trichuris trichiura*. Untuk umur murid terbanyak terinfeksi STH adalah umur 6-10 tahun. Pada jenis kelamin yang terinfeksi STH lebih banyak pada anak jenis kelamin perempuan daripada jenis kelamin laki – laki.

6. SARAN

Penelitian yang selanjutnya dapat memasukkan peran orang tua dalam pengambilan sampel feses, agar mendapat sampel feses dengan jumlah yang lebih memadai untuk dilakukan penelitian. Peran sekolah dalam memberikan bimbingan dan arahan kepada murid dan lebih sering mendatangkan sosialisasi tentang kecacingan. Memasukkan peran orang tua dan puskesmas terdekat untuk melakukan *deworming* dan pencegahan terjadinya infeksi STH.

DAFTAR PUSTAKA

1. Noviastruti A. Infeksi Soil Transmitted Helminths. *Majority*. 2015.
2. World Health Organization. Soil-transmitted helminth infections. Published online 2019. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/soil-transmitted-helminth-infections>
3. Dunn JC, Turner HC, Tun A, Anderson RM. Epidemiological surveys of, and research on, soil-transmitted helminths in Southeast Asia: A systematic review. *Parasites and Vectors*. 2016.
4. Kemenkes RI. Penanggulangan Cacingan. Menteri Kesehatan Republik Indonesia Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia. 2017.
5. Dian, Ni Luh Gede Ratna Dewi. Hubungan Perilaku Higienitas Diri Dan Sanitasi Sekolah Dengan Infeksi Soil Transmitted Helminths Pada Siswa Kelas Iii-Vi Sekolah Dasar Negeri No . 5 Delod Peken Tabanan Tahun 2014 Program Studi Pendidikan Dokter , Bagian Parasitologi Fakultas Kedokteran Udayana. 2017.
6. Centers for Disease Control. Parasites - Soil-transmitted helminths. *Parasites*. 2013. <https://www.cdc.gov/parasites/sth/index.html>
7. Novianty S, Pasaribu HS, Pasaribu AP. Faktor Risiko Kejadian Kecacingan pada Anak Usia Pra Sekolah. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. 2018.
8. Alyssa A. Hubungan Tingkat Pengetahuan , Sikap , dan Perilaku Hygiene Terhadap Kejadian Infeksi Soil-Transmitted Helminths pada Anak Sekolah Dasar di Kecamatan Sunggal Kabupaten Deli Serdang. 2018.
9. Basalamah MF, Pateda V, Rampengan N. Hubungan Infeksi Soil Transmitted Helminth Dengan Kadar Hemoglobin Anak Sekolah Dasar Gmim Buha Manado. *e-CliniC*. 2014.
10. Yuwono N, Soraya Salle Pasulu, Husada D, Basuki S. Prevalence Of Soil Transmitted Helminthiasis Among Elementary Children In Sorong District, West Papua Natalia. 2019.
11. Nurjana MA, Sumolang PP, Chadijah S, Veridiana NN. Risk Factors of Ascaris Lumbricoides Infection in Elementary School Children in Palu Municipality. *J Dis Vector*. 2013.
12. Annisa S, Dalilah, Anwar C. Hubungan Infeksi Cacing Soil Transmitted Helminths (STH) dengan Status Gizi pada Siswa Sekolah Dasar Negeri 200 Kelurahan Kemasrindo Kecamatan Kertapati Kota Palembang Helminths (STH) 1 Penyakit ini termasuk dalam kelompok Neglected Tropical Diseases. *Majalah Kedokteran Sriwijaya*. 2018.
13. Nelly M, Saharman S, Hamel RS. Hubungan Personal Hygiene Dengan Kecacingan Pada Murid Sekolah Dasar Di Kabupaten

- Bolaang Mongondow Utara. 2013.
14. Budiasri R, Hadju V, Sirajuddin S. Infeksi Kecacingan Dan Status Gizi Pada Anak Sekolah Dasar Di Wilayah Pesisir Kota Makassar. Program Studi Ilmu Gizi Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddi. 2013.
 15. Astuti D, Magga E, Djalla A. Hubungan Penyakit Kecacingan Dengan Status Gizi Anak Pada Sekolah Dasar Muhammadiyah Jampu Kecamatan Lanrisang Kabupaten Pinrang. *Jurnal Ilmiah Manusia dan Kesehatan*. 2017.
 16. Fauzi RR teresia, Permana O, Fetritura Y. Hubungan kecacingan dengan status gizi siswa sekolah dasar di Kecamatan Pelayangan Jambi. 2013.
 17. Miratunisa N, Asmara IGY, Prihatina LM. Hubungan Antara Infeksi Kecacingan Dengan Status Gizi Pada Murid Sekolah Dasar Negeri 27 Mataram. 2017.
 18. Handayani D, Ramdja M, Nurdianthi I. Hubungan Infeksi Soil Transmitted Helminths (STH) dengan Prestasi Belajar pada Siswa SDN 169 di Kelurahan Gandus Kecamatan Gandus Kota Palembang. *Maj Kedokt Sriwij*. 2015;47(2):91-96.
 19. Sutanto I, Ismid IS, Sjarifuddin PK. Buku Ajar Parasitologi Kedokteran. Ed.4. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2008.
 20. Hairani B, Waris L, Juhairiyah. Prevalensi Soil Transmitted Helminth (STH) pada anak sekolah dasar di Kecamatan Malinau Kota Kabu. 2014.

Penelitian

PENGARUH KEBIASAAN PAPARAN RADIASI BLUE LIGHT TERHADAP KELAINAN REFRAKSI MATA PADA MAHASISWA FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA ANGKATAN 2018

Clevia Levana Herryawan¹, Indri Wahyuni², Pudji
Lestari³, Nurwasid⁴

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas
Kedokteran, Universitas Airlangga, Surabaya

²Departemen / SMF Kesehatan Mata, Fakultas
Kedokteran, Universitas Airlangga - RSUD Dr.
Soetomo, Surabaya

³Departemen / SMF Ilmu Kesehatan Masyarakat
Kedokteran Pencegahan, Fakultas
Kedokteran Universitas Airlangga

⁴Departemen / SMF Kesehatan Mata, Fakultas
Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD Dr. Soetomo,
Surabaya

ABSTRAK

Latar Belakang : Kelainan refraksi menduduki peringkat ketiga penyebab kebutaan. Kelainan refraksi merupakan hal yang sering terjadi pada Mahasiswa kedokteran. Paparan sinar biru dari gawai berperan sebagai salah satu penyebab kelainan refraksi. Dalam pembelajaran era modern, Mahasiswa kedokteran seringkali terpapar sinar biru yang berasal dari gawai. Penelitian dilakukan untuk melihat pengaruh kebiasaan paparan radiasi *blue light* terhadap kelainan refraksi.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan rancangan *cross-sectional*. Penentuan sampel penelitian menggunakan teknik *total sampling* dengan mengambil data seluruh Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga angkatan 2018.

Hasil : Dari 83 subjek penelitian didapatkan 62,7% perempuan, 37,3% laki-laki. 16,9% berusia kurang dari 19 tahun, 51,8% berusia 19 tahun, 22,9% berusia 20 tahun dan 8,4% berusia diatas 20 tahun. *P value* antara hubungan silinder dengan jarak mata ke gawai 0,727. *P value* hubungan silinder dengan posisi 0,891. *P value* hubungan silinder dengan durasi penggunaan gawai 0,140. Hubungan miopi dengan jarak mata ke gawai didapatkan *p value* 0,702. Hubungan miopi dengan posisi, didapatkan *p value* 0,382 dan hubungan miopi dengan durasi didapatkan *p value* 0,552.

Pembahasan : Hasil penelitian ini ada yang sejalan dengan penelitian terdahulu namun ada pula yang bertentangan. Hasil yang sama didapatkan karena penggunaan metode yang sama. Sedangkan yang hasilnya bertentangan dikarenakan perbedaan metode penelitian dan juga usia sampel.

Simpulan : Tidak adanya hubungan signifikan antara kebiasaan paparan radiasi *blue light* terhadap kelainan refraksi mata pada Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga angkatan 2018.

Kata Kunci: Gawai, Mata, Radiasi, Sinar Biru

THE EFFECT OF BLUE LIGHT RADIATION EXPOSURE HABITS ON REFRACTIVE ERROR IN AIRLANGGA UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE CLASS 2018

ABSTRACT

Background: Refractive disorders are in the third rank of causes of blindness. Refractive disorders are common among medical students. Exposure to blue light from the device acts as one of the causes of refractive errors. In this modern era, medical students are often exposed to blue light from their devices. The study was conducted to see the effect of the habit of exposure to blue light radiation on refractive errors.

Method: This study was an analytical study with a cross-sectional design. Determination of the research sample using total sampling technique by taking data from all students of the Faculty of Medicine, Airlangga University, class 2018.

Results: Of the 83 study subjects, it was found that 62.7% were women, 37.3% were men. 16.9% were less than 19 years old, 51.8% were 19 years old, 22.9% were 20 years old and 8.4% were over 20 years old. The *p* value between the cylinder relationship with the eye distance to the device is 0.727. *P* value cylinder relationship with position 0.891. The *p* value of the cylinder relationship with the duration of the use of the device is 0.140. The relationship between myopia and the distance of the eye to the device obtained a *p* value of 0.702. The relationship between myopia and position, the *p* value was 0.382 and the relationship between myopia and duration was *p* value 0.552.

Discussion: The results of this study are in line with previous studies but some are contradictory. The same results were obtained due to the use of the same method. Meanwhile, the results are conflicting due to differences in research methods and also the age of the sample.

Conclusion: There is no significant relationship between the habit of exposure to blue light radiation and eye refractive error among students of the Faculty of Medicine, Airlangga University, class 2018.

Keywords: Blue Light, Gadget, Radiation, Eyes

1. PENDAHULUAN

Mata merupakan sebuah organ refraksi yang berfungsi untuk membiaskan cahaya masuk ke retina agar dapat diproses oleh otak untuk membentuk sebuah gambar. Untuk sampai ke otak, cahaya melewati beberapa bagian mata yaitu melalui kornea, aqueous humour, iris, pupil, lensa, vitreous humour, dan retina.^[1] Tiga besar penyebab kebutaan yang pertama disebabkan karena katarak (0,78%), yang kedua ditempati oleh glaucoma (0,20%) dan kelainan refraksi (0,14%) menduduki peringkat ketiga.^[2]

Pada zaman modern ini, penggunaan gawai (*gadget*) sudah merupakan hal yang umum di semua lapisan masyarakat, mulai dari anak kecil sampai yang sudah berusia lanjut. Berbagai jenis gawai yang sering digunakan yaitu *handphone/smartphone*, *laptop*

tablet, serta televisi juga namun sudah jarang. Umumnya, gawai dilengkapi dengan layar yang menghasilkan sebuah cahaya radiasi yang disebut "*Blue Light*". Paparan Radiasi *Blue Light* yang terus-menerus dapat membawa dampak yang tidak baik bagi penglihatan kita terutama pada kelainan refraksi mata.^[3]

Menjadi Mahasiswa kedokteran di zaman yang modern ini membutuhkan *gadget* dan juga buku untuk menjadi sarana pembelajaran. Selain menggunakan *gadget* di kesehariannya, Mahasiswa kedokteran juga sudah terkenal membaca buku-buku yang tebal selama bertahun-tahun. Penelitian yang telah dilakukan mengatakan bahwa kelainan refraksi sudah bukan hal yang jarang lagi, melainkan sudah hal yang umum terjadi di kalangan Mahasiswa kedokteran, terutama

yang paling banyak diderita adalah kelainan Miopia dan Astigmatisma.^[4]

Berdasarkan hal-hal yang sudah dipaparkan di atas maka peneliti tertarik untuk meneliti pengaruh dari kebiasaan pemaparan radiasi sinar *blue light* terhadap kelainan refraksi mata pada Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga angkatan 2018. Penelitian ini diharapkan dapat menghasilkan data yang dapat digunakan sebagai referensi penelitian selanjutnya serta memberikan informasi tentang pengaruh paparan radiasi sinar *blue light* pada penglihatan agar masyarakat mendapat pemahaman lebih lanjut mengenai pengaruh paparan radiasi sinar *blue light* sehingga meningkatkan kepedulian terhadap penglihatannya dengan mengurangi paparan sinar *blue light* tersebut.

2. METODE

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian analitik observasional dengan rancangan penelitian *cross-sectional*, dengan teknik pengambilan sampel adalah *total sampling*, dimana semua populasi yang memenuhi kriteria inklusi akan diambil sebagai sampel. Dengan kriteria inklusi : Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Program Studi Kedokteran angkatan 2018 yang menyetujui menjadi sampel penelitian, dan kriteria eksklusi: Mahasiswa yang sudah berkacamata <10 tahun dan Mahasiswa yang kedua orangtuanya tidak berkacamata (miopia). Penelitian ini menggunakan data primer berupa kuesioner. Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh Mahasiswa Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya angkatan 2018. Penelitian ini dilakukan di Kampus A, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Jalan Dr. Moestopo No.47, Surabaya, dimulai bulan November 2019 hingga April 2020. Analisis data yang dilakukan berupa analisis secara analitik. Uji normalitas dengan metode Spearman dan Fisher dengan α ditetapkan sebesar 0,05. Data hasil pemeriksaan yang telah

dikelompokkan berdasarkan variabel penelitian akan diolah dan disajikan dalam bentuk tabel. Serta mencari hubungan antara kelainan refraksi terhadap kebiasaan paparan radiasi *blue light*.

3. HASIL PENELITIAN

3.1 Karakteristik Subjek

Tabel 1. Karakteristik Sampel (n = 83)

Variabel	Jumlah (n)	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Perempuan	52	62,7
Laki-laki	31	37,3
Usia, th		
17	2	2,4
18	12	14,5
19	43	51,8
20	19	22,9
21	7	8,4
Usia menggunakan kacamata		
11-15 tahun	49	59
16-20 tahun	34	41
Total	83	100

Tabel di atas menunjukkan bahwa responden kebanyakan berjenis kelamin perempuan (52 responden), dan didominasi pada usia 19 tahun (43 responden). Kebanyakan responden menggunakan kacamata pada usia 11-15 tahun (49 responden)

3.2 Analisis Univariat Variabel-Variabel Penelitian

3.2.1 Jarak Penggunaan Gawai

Jarak penggunaan gawai ini diukur berdasarkan penilaian sendiri dari responden (*self-assessment*). Dari Tabel 2 dapat diketahui bahwa mayoritas responden menggunakan gawai sejauh 11-20 cm dari matanya yaitu sebanyak 51 responden. Selain itu, responden yang menggunakan gawai pada jarak dekat <10 cm sebanyak 6 responden.

Tabel 2. Distribusi Frekuensi Jarak Penggunaan Gawai

Jarak	Jumlah (n)	Persentase (%)
<10cm	6	7,2
11-20cm	51	61,4
21-30cm	21	25,3
>30cm	5	6,0
Total	83	100

3.2.2 Posisi saat menggunakan Gawai

Tabel 3. Distribusi Frekuensi Posisi Penggunaan Gawai

Posisi	Jumlah (n)	Persentase (%)
Duduk	40	48,2
Tengkurap bertumpu siku	2	2,4
Tiduran	41	49,4
Total	83	100

Posisi responden saat menggunakan gawai diukur berdasarkan penilaian dan pengalaman dari responden sendiri (*self-assessment*). Tiduran merupakan posisi penggunaan gawai yang paling banyak yaitu 41 responden.

3.2.3 Durasi Penggunaan Gawai

Durasi ini merupakan akumulasi penggunaan gawai responden yang dinilai berdasarkan penilaian dan pengalaman dari responden sendiri (*self-assessment*). Berikut adalah tabel distribusi frekuensi akumulasi durasi penggunaan gawai pada Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga angkatan 2018.

Berdasarkan Tabel 4, dapat dilihat bahwa responden paling banyak menggunakan gawai selama 4-6 jam dalam satu hari (37 responden). Sedangkan, hanya 4 responden yang menggunakan gawai dengan durasi 1-3 jam.

Tabel 4. Distribusi Frekuensi Durasi Penggunaan Gawai

Durasi	Jumlah (n)	Persentase (%)
1-3jam	4	4,8
4-6jam	37	44,6
7-9jam	27	32,5
>9jam	15	18,1
Total	83	100

3.2.4 Genetik Kelainan Miopi

Data genetik kelainan miopi ini dilihat dari penggunaan lensa cekung pada ibu dan ayah dari responden. Data ini digunakan untuk mengeksklusi sampel. Bagi responden yang memiliki genetik kelainan miopi, apabila kedua orangtuanya memiliki kelainan miopi maka tidak dimasukkan ke dalam sampel penelitian. Berikut adalah data distribusi genetik kelainan miopi dari sampel Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga angkatan 2018.

Tabel 5. Distribusi Frekuensi Genetik Ibu

Genetik Ibu	Jumlah (n)	Persentase (%)
Ada	23	27,7
Tidak Ada	60	72,3
Total	83	100

Tabel 6. Distribusi Frekuensi Genetik Ayah

Genetik Ayah	Jumlah (n)	Persentase (%)
Ada	12	25,3
Tidak Ada	71	85,5
Total	83	100

Dari tabel diatas dapat dilihat bahwa kebanyakan responden tidak memiliki genetik dari ibu maupun ayah.

3.2.5 Kelainan Silinder Responden

Kelainan silinder pada responden ini dinilai berdasarkan pemeriksaan terakhir yang dilakukan responden secara mandiri di optik dalam kurun waktu yang tidak ditentukan. Dari tabel dibawah didapatkan bahwa 62 responden tidak memiliki kelainan silinder.

Tabel 7. Distribusi Frekuensi Silinder Responden

Silinder	Jumlah (n)	Persentase (%)
Ada	21	25,3
Tidak Ada	62	74,7
Total	83	100

3.2.6 Kelainan Miopi Responden

Tabel 8. Distribusi Minus

Minus	Jumlah (n)	Persentase (%)
Rendah (≤ 2)	49	58.9
Sedang (> 2 sampai ≤ 4)	29	34.8
Tinggi (> 4)	5	6.3
Total	83	100

Kelainan miopi pada responden ini didapatkan berdasarkan pemeriksaan terakhir yang dilakukan responden secara mandiri di optik tanpa kurun waktu tertentu. Dapat dilihat pada Tabel 8, bahwa responden memiliki ukuran miopia yang bervariasi paling rendah -0,00 karena responden hanya memiliki silinder, dan minus tertinggi yaitu -7,00. Kelainan miopi yang paling banyak diderita yaitu miopi rendah sebanyak 49 responden (58,9%).

3.3 Analisis Univariat Variabel-Variabel Penelitian

3.3.1. Hubungan Kelainan Silinder dengan Jarak Penggunaan Gawai

Analisis hubungan kelainan silinder dengan jarak ini dimasukkan dalam bentuk tabulasi silang (*crosstabs*) dengan menggunakan uji korelasi *Fisher Exact* pada SPSS (Tabel 9). Dilihat secara keseluruhan, Responden yang tidak memiliki silinder jauh lebih dominan dibanding yang memiliki silinder dalam jarak berapapun. Dari hasil analisis data, dapat diketahui bahwa tidak terdapat hubungan bermakna antara hubungan kelainan silinder dengan jarak penggunaan gawai ($p= 0,727$). Berikut

adalah tabel hubungan kelainan silinder dengan jarak penggunaan gawai.

3.3.2 Hubungan Kelainan Silinder dengan Posisi saat menggunakan gawai

Analisis hubungan kelainan silinder dengan posisi penggunaan gawai ini dimasukkan dalam bentuk tabulasi silang (*crosstabs*) dengan menggunakan uji korelasi *Fisher Exact* pada SPSS. Pada Tabel 10, didapatkan hasil tidak terdapat hubungan bermakna antara kelainan silinder dengan posisi saat penggunaan gawai ($p=0,891$).

3.3.3. Hubungan Kelainan Silinder dengan Durasi Penggunaan Gawai

Berdasarkan Tabel 11 mayoritas responden yang memiliki kelainan silinder terdapat pada penggunaan gawai pada durasi 7-9 jam sebanyak 10 responden (37,0%). Sedangkan, responden yang tidak memiliki silinder paling sedikit pada penggunaan gawai selama 1-3 jam sehari sebanyak 2 responden (50%). Setelah dilakukan analisis data menggunakan uji *Fisher Exact* dalam bentuk tabulasi silang (*crosstabs*) pada SPSS didapatkan hasil tidak terdapat hubungan bermakna antara kelainan silinder dengan durasi penggunaan gawai dalam satu hari ($p = 0,140$).

3.3.4 Hubungan Kelainan Miopi dengan Jarak Penggunaan Gawai

Setelah menganalisis data miopi tertinggi yang dimiliki responden dengan jarak responden saat menggunakan gawai, didapatkan nilai *p value* sebesar 0,948 ($P>0,005$) yang berarti bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kelainan miopi dengan jarak penggunaan gawai.

Tabel 12. Hubungan Miopi dengan Jarak

Ukuran miopia tertinggi	$p = 0,948$ $r = 0,007$ $n = 83$
Uji Korelasi Spearman	

Tabel 9. Hubungan Silinder dengan Jarak Mata - Gawai

Variabel	Jarak Mata - Gawai				p value
	<10cm, n (%)	11-20cm, n (%)	21-30cm, n (%)	>30cm, n (%)	
Silinder					0,727
Ada	2 (33,3%)	13 (25,5%)	4 (19,0%)	2 (40,0%)	
Tidak Ada	4 (66,7%)	38(74,5%)	17 (81,0%)	3 (60,0%)	
Total	6 (100,0%)	51 (100,0%)	21 (100,0%)	5 (100%)	

Tabel 10. Hubungan Silinder dengan Posisi

Variabel	Posisi			p value
	Duduk, n (%)	Tengkurap bertumpu siku, n (%)	Tiduran, n (%)	
Silinder				0.891
Ada	11 (27,5%)	0 (0,0%)	10 (24,4%)	
Tidak Ada	29 (72,5%)	2 (100,0%)	31 (75,6%)	
Total	40 (100,0%)	2 (100,0%)	41 (100,0%)	

Tabel 11. Hubungan Silinder dengan Durasi

Variabel	Durasi				p value
	1-3 jam, n (%)	4-6jam, n (%)	7-9jam, n (%)	>9jam, n (%)	
Silinder					0,140
Ada	2 (50%)	6 (16,2%)	10 (37,0%)	3 (20,0%)	
Tidak Ada	2 (50%)	31 (83,8%)	17 (63,0%)	12 (80,0%)	
Total	4 (100%)	37 (100%)	27 (100%)	15 (100,0%)	

3.3.5 Hubungan Kelainan Miopi dengan Posisi saat menggunakan Gawai

Analisis kelainan Miopi dengan posisi responden saat menggunakan gawai dimasukkan dalam bentuk tabulasi silang (*crosstabs*) dengan menggunakan uji korelasi *Spearman* pada SPSS didapatkan nilai signifikansi sebesar 0,330 ($P > 0,005$) yang berarti tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kelainan miopi dengan posisi saat menggunakan gawai.

Tabel 13. Hubungan Miopi dengan Posisi

Ukuran miopia tertinggi	$p = 0,330$
	$r = -0,108$
	$n = 83$

Uji Korelasi Spearman

3.3.6 Hubungan Kelainan Miopi dengan Durasi Penggunaan Gawai

Tabel 14 menunjukkan hasil analisis hubungan kelainan miopi dengan durasi penggunaan gawai dalam bentuk tabulasi silang (*crosstabs*) dengan menggunakan uji korelasi *Spearman* pada SPSS. Dapat dilihat bahwa nilai signifikansi sebesar $P = 0,570$ ($P > 0,005$) yang berarti tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kelainan miopi dengan durasi penggunaan gawai.

4. PEMBAHASAN

4.1 Hubungan Jarak Penggunaan Gawai dengan Kelainan Refraksi

Dilihat dari hasil kuesioner yang telah dianalisis oleh peneliti terdapat 19 responden (90,5%) yang menggunakan gawai dengan jarak <30 cm dan memiliki kelainan refraksi astigmatisme (silinder). Berdasarkan penelitian ini didapatkan bahwa tidak terdapat hubungan bermakna antara hubungan kelainan silinder dengan jarak penggunaan gawai. Seperti yang dikatakan pada penelitian Lee, et al. yang melaporkan bahwa paparan cahaya biru menyebabkan kerusakan oksidatif dan apoptosis pada kornea, yang mungkin mengakibatkan peningkatan peradangan permukaan mata dan

mata kering^[5] namun tidak mempengaruhi permukaan kornea yang menyebabkan kelainan silindris. Berbeda dengan penelitian yang dilakukan Rucker et al., Rucker mengatakan bahwa paparan *blue*

Tabel 14. Hubungan Miopi dengan Durasi

Ukuran miopia tertinggi	$p = 0,570$
	$r = 0,063$
	$n = 83$

Uji Korelasi Spearman

light dapat mengurangi silindris (*astigmatism*).^[6]

Teori mengatakan kelainan refraksi disebabkan oleh jarak melihat yang semakin dekat sehingga menyebabkan semakin kuatnya akomodasi mata. Akomodasi yang terjadi secara terus menerus menyebabkan tonus otot siliaris menjadi tinggi dan lensa menjadi cembung akan menyebabkan miopia^[7]. Sesuai hasil analisis penelitian ini, tidak terdapat hubungan signifikan terhadap kelainan miopi dengan jarak penggunaan gawai. Hal tersebut sejalan dengan penelitian Fitri dan Suprayitno, yang juga menggunakan kuisisioner, mendapatkan hasil analisis hubungan jarak pandang *gadget* dengan ketajaman penglihatan didapatkan hasil $p \text{ value} = 0,317 > \alpha = 0,05$ menunjukkan bahwa ketajaman penglihatan pada anak sekolah dasar kelas 2 dan 3 tidak dipengaruhi oleh jarak pandang *gadget*^[8]. Berdasarkan uraian diatas disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara jarak pandang *gadget* dengan ketajaman penglihatan pada anak sekolah dasar kelas 2 dan 3 di SDN 027 Samarinda. Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Eksa et al., 2019, didapatkan 78 responden (93,9%) yang menggunakan gawai dengan jarak pandang <30 cm dan juga memiliki kelainan miopia, maka disimpulkan terdapat pengaruh antara jarak beraktivitas seperti membaca buku, melihat komputer/*gadget* terhadap

angka kejadian miopia (p value 0,001)^[9]. Penelitian Eksa menggunakan sampel yang sama dengan penelitian ini yaitu Mahasiswa kedokteran, namun data kelainan miopia pada penelitian Eksa diperoleh dengan cara pemeriksaan visus/ tajam penglihatan secara langsung menggunakan kartu Snellen sehingga data kelainan lebih valid.

4.2 Hubungan Posisi Penggunaan Gawai dengan Kelainan Refraksi

Penelitian ini menemukan bahwa responden yang menderita kelainan silinder didominasi oleh responden yang menggunakan gawai dengan posisi duduk yaitu sebanyak 11 responden (27,5%), 10 responden dengan posisi tiduran dan menderita kelainan silinder (24,4%). Tidak ada hubungan yang signifikan antara posisi penggunaan gawai dengan kelainan silinder. Sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Sumakul et al., mendapatkan hasil uji *chi square* pada hubungan posisi penggunaan gawai dan gangguan visus ($p = 0,329$) yang dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan bermakna antara posisi penggunaan gawai dengan gangguan visus^[10]. Seperti penelitian ini, Sumakul menggunakan kuesioner untuk memperoleh data penggunaan gawai secara individual dengan menilai lama, durasi dan posisi.

Setelah melakukan analisis tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kelainan miopi dengan posisi saat menggunakan gawai. Penelitian ini menemukan bahwa 41 responden (49,4%) menggunakan gawai dengan posisi tiduran dan juga menderita miopia. Hal tersebut dapat disebabkan penggunaan *gadget* dengan posisi tiduran akan membuat tubuh tidak relaks karena otot mata akan menarik bola mata ke arah bawah, mengikuti letak objek yang dilihat sehingga menyebabkan mata menjadi lebih berakomodasi. Mata yang berakomodasi terus menerus dalam waktu yang lama akan lebih cepat

menurunkan kemampuan melihat jauh^[11]. Sedangkan untuk penggunaan gawai dengan posisi duduk dan menderita miopia didapatkan 40 responden (48,2%). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Arsa, yang menggunakan kuesioner dengan menilai jarak, durasi dan posisi, selain itu juga mempertimbangkan genetik dari orang tua. Didapatkan hasil uji *chi square* p value sebesar 0,079 ($>0,05$) yang berarti tidak terdapat hubungan yang signifikan^[12]. Bertentangan dengan penelitian yang dilakukan Lubis dan Zubaidah, yang melakukan uji statistik *chi square* pada penggunaan *gadget* dalam posisi tidur, didapatkan p value sebesar 0,023 ($< 0,05$) yang berarti terdapat hubungan antara menggunakan *gadget* dalam posisi tidur dengan terjadinya kelainan refraksi, namun sampel yang digunakan merupakan siswa SMP^[13]. Berbeda pula dengan penelitian oleh Suparti, pada penelitiannya, didapatkan nilai probabilitas $p=0,012$ menunjukkan bahwa ada hubungan antara posisi pemakaian *smartphone* dengan kejadian miopia, hal tersebut berbeda karena sampel Suparti adalah anak TK^[14]. Perbedaan hasil penelitian ini disebabkan oleh perbedaan usia sampel.

4.3 Hubungan Durasi Penggunaan Gawai dengan Kelainan Refraksi

Pada penelitian ini didapatkan bahwa tidak ada pengaruh yang signifikan dari durasi penggunaan gawai dengan kelainan silinder. Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Czepita et al., mengatakan bahwa paparan *blue light* yang lebih sering berisiko menyebabkan astigmatisme ($p<0,01$), dengan jumlah sampel yang sangat besar yaitu 3377 sampel^[15]. Enira, dalam penelitiannya menganalisis hubungan antara durasi aktivitas melihat dekat dengan kelainan refraksi dengan uji *chi-square* didapatkan p value sebesar 0,017 maka ada hubungan yang

bermakna antara durasi aktivitas melihat dekat dengan kelainan refraksi di SD Muhammadiyah 16 Palembang^[16]. Perbedaan penelitian ini dengan penelitian Enira, dikarenakan penelitian Enira meneliti pengaruh pada siswa SD.

Dilaporkan bahwa saat kerja didepan komputer atau *gadget* lainnya dalam waktu berkepanjangan dibutuhkan upaya lebih untuk berakomodasi. Terdapat sedikit penambahan pada miopia pada *work induced transient myopia (pseudomyopia)*. Penelitian ini melaporkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kelainan miopi dengan durasi penggunaan gawai^[17]. Sama halnya dengan penelitian Bawelle et al., setelah menganalisis data diperoleh $p\text{ value} = 0,786$ ($p > 0,05$) demikian disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan antara durasi penggunaan *smartphone* dengan fungsi penglihatan^[18] dengan sampel yang sama dengan penelitian ini yaitu Mahasiswa kedokteran dan rancangan *cross-sectional*. Sejalan dengan Ernawati, pada penelitiannya mengatakan tidak ada pengaruh antar frekuensi lamanya menggunakan *gadget* terhadap penurunan tajam penglihatan pada anak usia sekolah ($p = 0.112$)^[19], didukung adanya kesamaan pada rancangan *cross-sectional* dan juga jumlah sampel yang tidak jauh berbeda. Hasil dari penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Staningrum, melaporkan bahwa dengan uji tes lambda terdapat hubungan yang signifikan dari durasi melihat layar ponsel, komputer, dan laptop terhadap perkembangan kelainan refraksi ($p = 0,029$) dengan kekuatan korelasi yang lemah ($r = 0,3$)^[20], perbedaan penelitian dengan penelitian Staningrum yaitu penelitiannya dilakukan pada tahun 2019 dengan lokasi di Malang. Eksa et al., pada penelitiannya mendapatkan bahwa ada pengaruh antara lama membaca buku, komputer/*gadget* terhadap angka kejadian miopia ($p\text{ value} 0,016$)^[21], hal tersebut karena

penelitian Eksa menilai kelainan dengan menggunakan pemeriksaan yang objektif (Tes Ketajaman Visus).

5. SIMPULAN

Kesimpulan dari penelitian ini adalah tidak ada hubungan antara kebiasaan paparan radiasi *blue light* dengan kelainan refraksi mata pada Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga angkatan 2018.

6. SARAN

Saran pada penelitian ini ditujukan untuk penelitian selanjutnya. Saran bagi penelitian selanjutnya adalah sebagai berikut :

1. Mempertimbangkan faktor-faktor lain yang mungkin mempengaruhi kelainan refraksi
2. Menentukan batasan waktu terakhir pemeriksaan kelainan refraksi pada optik atau bisa bekerja sama dengan optik agar hasil pemeriksaan lebih valid.
3. Menggunakan penilaian kelainan refraksi dengan penilaian yang objektif (Tes Ketajaman Visus)
4. Melakukan kuesioner sebelum dan sesudah tes ketajaman visus, agar bisa menilai perubahan kelainan refraksi setelah terpapar radiasi *blue light*

DAFTAR PUSTAKA

1. Atchison, D. A. (2018). Optics of the Human Eye. Encyclopedia of Modern Optics, 43–63. doi:10.1016/b978-0-12-803581-8.09773-3
2. Depkes RI. (2009). Gangguan Penglihatan Masih Menjadi Masalah Kesehatan. [online] Available at <http://www.depkes.go.id/index.php/berita/press-release/845-gangguan-penglihatanmasih-menjadi-masalah-kesehatan.html> [Accessed 16 May 2019]
3. Heiting, G. (2017). *Blue light: It's both bad and good for you*. [online] Allaboutvision.com. Available at: <https://www.allaboutvision.com/cvs/blue-light.htm> [Accessed 22 May 2019].

4. Woo, W. W., Lim, K. A., Yang, H., Lim, X. Y., Liew, F., Lee, Y. S., & Saw, S. M. (2004). Refractive errors in medical students in Singapore. *Singapore medical journal*, 45, 470-474.
5. Lee, J., Kim, S., Lee, S., Kim, H., Ahn, H., Li, Z. and Yoon, K., 2014. Blue Light-Induced Oxidative Stress in Human Corneal Epithelial Cells: Protective Effects of Ethanol Extracts of Various Medicinal Plant Mixtures. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 55(7), p.4119.
6. Rucker, F., Britton, S., Spatcher, M., & Hanowsky, S. (2015). Blue Light Protects Against Temporal Frequency Sensitive Refractive Changes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 56(10), 6121. doi:10.1167/iovs.15-17238
7. Kistiani, F., (2008), 'Faktor risiko yang berhubungan dengan terjadinya cacat mata miopia pada mahasiswa', *Jurnal UGM*, vol. 3, pp.78-84
8. Fitri, T. and Suprayitno, S., 2017. Hubungan Lama Penggunaan dan Jarak Pandang Gadget dengan Ketajaman Penglihatan pada Anak Sekolah Dasar Kelas 2 dan 3 di SDN 027 Kota Samarinda. [online] Available at: <<https://dspace.umkt.ac.id/handle/463.2017/192>> [Accessed 17 June 2020].
9. Eksa, D., Pratiwi, P. and Marni, M., 2019. PENGARUH AKTIVITAS MELIHAT JARAK DEKAT TERHADAP ANGKA KEJADIAN MIOPIA PADA MAHASISWA FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MALAHAYATI TAHUN 2019. 6(2).
10. Sumakul, J., Marunduh, S. and Doda, D., 2019. Hubungan Penggunaan Gawai dan Gangguan Visus pada Siswa SMA Negeri 1 Kawangkoan. [online] Available at: <<https://ejournal.unsrat.ac.id/index.php/ebiomedik>> [Accessed 15 June 2020].
11. Handriani, R., 2016. PENGARUH UNSAFE ACTION PENGGUNAAN GADGET TERHADAP KETAJAMAN PENGLIHATAN SISWA SEKOLAH DASAR ISLAM TUNAS HARAPAN SEMARANG TAHUN 2016. [online] Available at: <<http://eprints.dinus.ac.id/id/eprint/19107>> [Accessed 17 June 2020].
12. Arsa, D. M. (2018), 'Faktor Faktor Terjadinya Kelainan Refraksi pada Pelajar Kelas 3 SMP Al- Azhar di Kota Medan Tahun 2018', [Thesis] Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan.
13. Lubis, R. and Zubaidah, T., 2020. The relationship between the incidence of Myopia with the use of gadgets in students of Bersama Private Middle School Berastagi. [online] 5(1). Available at: <<https://talenta.usu.ac.id/abdimas/article/view/4029>> [Accessed 15 June 2020].
14. Suparti, S., 2017. Dampak Smartphone dengan Kejadian Myopia Pada Anak di TK Melati Sambiroto Semarang. *Medica Hospitalia*, 4(2), pp.121-125.
15. Czepita D, Gosławski W, Mojsa A, Muszyńska-Lachota I. Role of light emitted by incandescent or fluorescent lamps in the development of myopia and astigmatism. *Med Sci Monit*. 2004;10(4):CR168-CR171.
16. Enira, T., 2016. PREVALENSI DAN PENYEBAB KELAINAN REFRAKSI PADA ANAK USIA SEKOLAH DI SEKOLAH DASAR MUHAMMADIYAH 16 PALEMBANG. [online] Available at: <<http://repository.um-palembang.ac.id/id/eprint/8111/SKRIPSI631-1705095850.pdf>> [Accessed 17 June 2020].
17. Bogdănici CM, Săndulache DE, Nechita CA. Eyesight quality and Computer Vision Syndrome. *Rom J Ophthalmol*. 2017;61(2):112-116. doi:10.22336/rjo.2017.21
18. Bawelle, h., Lintong, F. and Rumampuk, J., 2016. Hubungan penggunaan smartphone dengan fungsi penglihatan pada mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado angkatan 2016. *Jurnal e-Biomedik (eBm)*, [online] 4(2). Available at: <<https://ejournal.unsrat.ac.id/index.php/ebiomedik/article/view/14865/14431>> [Accessed 18 June 2020].

19. Ernawati, W., 2015. PENGARUH PENGGUNAAN GADGET TERHADAP PENURUNAN TAJAM PENGLIHATAN PADA ANAK USIA SEKOLAH (6-12 TAHUN) DI SD MUHAMMADIYAH 2 PONTIANAK SELATAN. *Jurnal Proners*, [online] 3(1). Available at: <<http://jurnal.untan.ac.id/index.php/jmkeperawatanFK/article/view/10533/10151>> [Accessed 18 June 2020].
20. Staningrum, S., 2019. Hubungan Durasi Melihat Layar HP, Komputer Dan Laptop Terhadap Progresivitas Kelainan Refraksi Pada Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang. [online] Available at: <<http://eprints.umm.ac.id/id/eprint/47769>> [Accessed 17 June 2020].
21. Eksa, D., Pratiwi, P. and Marni, M., 2019. PENGARUH AKTIVITAS MELIHAT JARAK DEKAT TERHADAP ANGKA KEJADIAN MIOPIA PADA MAHASISWA FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MALAHAYATI TAHUN 2019. 6(2).

Penelitian

PERBANDINGAN EFEK PEMBERIAN EKSTRAK JINTAN HITAM (*NIGELLA SATIVA*) DAN TEMULAWAK (*CURCUMA XANTHORRHIZA*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR TIKUS YANG DIINDUKSI PARASETAMOL

Chairunna Amalia¹, Des Suryani², Humairah Medina
Liza Lubis³

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah
Sumatera Utara, Medan

²Departemen Histologi, Universitas Muhammadiyah
Sumatera Utara, Medan

³Departemen Patologi Anatomi, Universitas
Muhammadiyah Sumatera Utara, Medan

ABSTRAK

Latar Belakang: Parasetamol sebagai analgesik dan antipiretik yang paling sering digunakan, memiliki efek samping terbesar pada hati. Jintan hitam dan temulawak telah diteliti memiliki efek hepatoprotektor, namun belum ada peneliti yang membandingkan efektifitasnya sebagai hepatoprotektor. Karenanya, peneliti ingin mengetahui perbedaan efek antara keduanya.

Tujuan: Untuk membandingkan efektifitas pemberian jintan hitam (*Nigella sativa*) dan temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) sebagai hepatoprotektor terhadap gambaran histopatologi hepar tikus yang di induksi parasetamol.

Metode: Penelitian ini menggunakan hewan uji sebanyak 24 ekor tikus jantan galur wistar yang dibagi dalam 4 kelompok, yaitu: KN (aquades), KP (parasetamol), P1 (ekstrak jintan hitam 500mg/KgBB+ parasetamol 500mg/kgbb), dan P2 (ekstrak temulawak 500mg/kgBB+ parasetamol 500mg/kgbb) selama 7 hari. Pada hari ke delapan dilakukan pembuatan sediaan preparat histologi hepar dan diamati dibawah mikroskop, untuk menilai derajat kerusakan hepar tikus antar kelompok , kemudian dianalisis dengan uji *Kruskal Wallis* dan uji *Man Whitney*.

Hasil: Uji *Kruskal Walis*, menunjukkan terdapat perbedaan signifikan antar seluruh kelompok perlakuan. Selanjutnya pada uji *post hoc Mann- Whitney* dijumpai perbedaan bermakna antar kelompok KN dan KP, juga pada KP dengan P1 dan P2.

Kesimpulan: Efektivitas ekstrak jintan hitam dosis 500mg/KgBB sama dengan ekstrak temulawak dosis 500mg/KgBB.

Kata Kunci: Ekstrak jintan hitam, Ekstrak temulawak, Hepar, Parasetamol.

COMPARISON OF THE EFFECT OF BLACK CUMIN (NIGELLA SATIVA) AND TEMULAWAK (CURCUMA XANTHORRHIZA) EXTRACT IN HISTOPATHOLOGY OF RATS HEPAR INDUCED BY PARACETAMOL

ABSTRACT

Background: Paracetamol as the most commonly used analgesic and antipyretic has the biggest side effects on the liver. Black cumin and Temulawak have been investigated to have a hepatoprotector effect, but no researchers have compared its effectiveness as a hepatoprotector. Hence, the researchers wanted to see the difference in effect between the two.

Objective: To compare the effectiveness of administration of black cumin (*Nigella sativa*) and temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) as a hepatoprotector against the histopathological picture of rat liver induced by parasetamol.

Method: This study used 24 test animals of Wistar strain male rats divided into 4 groups, namely: negative control (aquades), positive group (paracetamol), treatment group 1 (black cumin extract 500mg / KgBB + paracetamol 500mg / kgbb), and treatment group 2 (temulawak extract 500mg / kgBB + paracetamol 500mg / kgbb) for 7 days, on the eighth day the animals were killed and made preparations for liver histology preparations and observed under a microscope, to assess the degree of liver damage between groups, then analyzed with the Kruskal Wallis test and the Man Whitney test.

Results: Kruskal Walis test, showed that there were significant differences between all treatment groups ($p > 0.05$). Furthermore, in the Mann-Whitney post hoc test, there were significant differences between the KN and KP groups, also in the KP with P1 and P2.

Conclusion: The effectiveness of black cumin extract dose of 500mg / KgBB is the same as temulawak extract dose of 500mg / KgBB

Keywords: Black cumin extract, Lliver, Paracetamol, Temulawak extract

1. PENDAHULUAN

Parasetamol merupakan salah satu obat yang memiliki efek hepatotoksik. Parasetamol saat ini merupakan obat paling umum yang digunakan di seluruh dunia, hampir selalu tersedia tanpa resep dokter, juga dapat digunakan di hampir semua usia.¹ Parasetamol merupakan obat pilihan pada pasien yang tidak dapat diobati dengan obat antiinflamasi non-steroid (NSAID), seperti orang dengan asma bronkial, penyakit tukak lambung, hemofilia, orang yang peka terhadap salisilat, anak-anak di bawah usia 12 tahun, wanita hamil atau menyusui, juga disarankan sebagai pengobatan lini pertama nyeri skala sedang yang terkait dengan osteoarthritis maupun pada nyeri otot dan tendon.² Dosis

terapi parasetamol maksimum yang disarankan adalah 4g/hari pada orang dewasa dan 50–75mg/kg/hari pada anak-anak. Konsumsi dosis tunggal lebih besar dari 7 g pada orang dewasa dan 150 mg/kg pada anak dianggap berpotensi toksik terhadap hati dan ginjal.³ Parasetamol dilaporkan memiliki efek samping terbesar pada hati karena parasetamol di metabolisme di hati dan juga ginjal sebagai organ pengekskresinya dengan menyebabkan terjadinya stres oksidatif.⁴ Pemberian parasetamol 500mg/kgBB pada tikus, ditemukan peningkatan enzim hati, yaitu *Alanine Aminotransferase* (ALT) dan *Aspartate Aminotransferase* (ASP) yang merupakan penanda fungsi hati.⁵

Selama beberapa dekade

terakhir, kemajuan pemahaman yang signifikan telah dibuat tentang mekanisme pensinyalan intraseluler yang menyebabkan kematian sel yang diinduksi oleh parasetamol pada hepatosit hewan percobaan dan manusia.⁶ Pada tikus, pemberian parasetamol dosis 100-150 mg/kgBB secara intraperitoneal, mengakibatkan sinusoid yang tidak teratur, vakuola sel parenkim, kongesti di vena centralis, dilatasi sinusoid, degenerasi hidrofilik ringan hepatosit, serta terdapat daerah basofilik dengan struktur tidak teratur di sitoplasma hepatosit.⁷ Penelitian lain menyatakan pemberian parasetamol 300 mg/kgBB selama 14 hari, mengakibatkan peningkatan *Serum Glutamic Pyruvate* (SGOT), *Serum Glutamate Oksaloasetate Transaminase* (SGPT), *Alkali Phosphatase* (ALP), dan bilirubin, yang menyebabkan kerusakan hati seperti nekrosis dan hilangnya struktur hepatosit, pembengkakan, degenerasi hidropik ringan, apoptosis, binukleasi, infiltrasi sel kuffer, dan perdarahan pada sel hati.⁸

Jintan hitam (*Nigella sativa*) merupakan herbal dengan latar belakang sejarah dan agama dan telah diuji oleh banyak peneliti. Penelitian lebih lanjut mengenai obat-obatan herbal ini telah membuktikan bahwa manfaat ekstrak jintan hitam salah satunya ialah sebagai hepatoprotektor.⁸ *Thymoquinone* yang merupakan kandungan utama jintan hitam memiliki kemampuan untuk menghambat peroksidasi lipid dan *Reactive Oxygen Spesies* (ROS), mengurangi stres oksidatif dan meningkatkan antioksidan dalam tubuh.⁹ Kuswah dkk mengatakan pemberian ekstrak jintan hitam 500 mg/kgBB selama 7 hari pada tikus yang diinduksi parasetamol, secara signifikan mampu mencegah kenaikan enzim hati dan total bilirubin.¹⁰

Peneliti lain juga menemukan bahwa pemberian ekstrak jintan hitam selama 14 hari dengan dosis 900mg/kgBB pada tikus yang diinduksi parasetamol 800mg/kgBB melalui intraperitoneal, efektif mengurangi efek toksik parasetamol, dengan meningkatkan aktivitas antioksidan dan menekan peroksidasi lipid dan

ROS.¹¹

Selain jintan hitam, temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) juga telah digunakan selama berabad-abad dalam sistem pengobatan tradisional untuk mengobati beberapa penyakit serupa seperti gangguan hati, dan juga beberapa penyakit lain seperti hepatitis dan diabetes. Temulawak telah banyak dikonsumsi sebagai suplemen makanan dan "jamu" di masyarakat Indonesia. Karenanya, temulawak dieksplorasi lebih lanjut untuk potensinya sebagai makanan fungsional untuk penyakit terkait hati.¹² Manfaat temulawak dapat ditemukan melalui bukti empiris pada Balai Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) melalui pengujian yang telah dilakukan secara in vitro, pengujian praklinis kepada binatang dan uji klinis terhadap manusia.¹³ Selain itu, dijumpai bahwa temulawak mengandung *curcumin* yang memiliki efek sebagai antioksidan mampu mencegah rusaknya sel hepar, meningkatkan *Gluthation S-transferase* (GST) dan mampu menghambat beberapa faktor proinflamasi sehingga dapat disimpulkan bahwa *curcumin* dapat dijadikan alternatif lain sebagai hepatoprotektor.¹⁴ Pada sebuah penelitian yang dilakukan pada sel HepG2215 manusia, dijumpai hasil bahwa temulawak memiliki efek anti-virus hepatitis bergantung pada dosis *curcumin* dan ditemukan bahwa pemberian *curcumin* pada dosis tinggi (1000-2000mg/hari) berefek hepatoprotektor serta tidak menimbulkan efek samping lain yang berbahaya bagi tubuh.¹⁵ Uji praklinis pada tikus yang diberikan temulawak selama 7 hari dengan dosis 500mg/kgBB, dapat mengurangi perlemakan hati dan secara signifikan menghambat peningkatan kadar ALT, ASP, dan ALP.¹² Pada penelitian lain, menyatakan pemberian temulawak 1600mg/kgBB selama 7 hari pada tikus yang diinduksi parasetamol, dapat mengurangi kerusakan sel ginjal tikus.¹⁶ Dengan adanya perbedaan dosis pada hasil praklinis dan klinis ini peneliti mengambil kesimpulan standar dosis yang telah terbukti sebagai hepatoprotektor pada manusia adalah 500mg/ kgBB.¹² Maka inilah yang

dianggap dosis standar temulawak sebagai hepatoprotektor.

Pengaruh hepatoprotektor jintan hitam dan temulawak telah banyak diteliti, namun dari hasil penelusuran literatur yang penulis cari, belum ada yang meneliti perbandingan jintan hitam dan curcuma sebagai hepatoprotektor, maka peneliti ingin mengetahui bagaimana perbandingan efek hepatoprotektor kedua herbal ini untuk melihat manakah yang lebih baik potensinya.

2. METODE

Penelitian ini dilakukan setelah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara dengan nomor No.340/KEPL/FKUMSU 2019, untuk menggunakan hewan sebagai subjek penelitian. Jenis penelitian ini adalah quasi experimental dengan rancangan *post test only controlled group* yang dilakukan pada Oktober 2019 sampai Desember 2019. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Unit Pengelola Hewan Laboratorium (UPHL) dan Laboratorium Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Medan. Subjek penelitian yang digunakan adalah tanaman jintan hitam (*Nigella sativa*) dan temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*). Hewan uji yang digunakan sebanyak 24 ekor tikus jantan galur wistar yang dibagi dalam 4 kelompok, yaitu: KN, KP, P1 (ekstrak jintan hitam 500mg/KgBB), dan P2 (ekstrak temulawak 500mg/kgBB). Semua kelompok di adaptasi selama 7 hari, lalu kelompok KN hanya diberi aquadest, KP diinduksi parasetamol dengan dosis 500mg/kgBB, P1 diberikan ekstrak jintan hitam 500mg/KgBB ditambah parasetamol 500mg/kgBB, P2 diberikan ekstrak temulawak 500mg/KgBB ditambah parasetamol 500mg/kgBB dan seluruhnya dilakukan selama 7 hari. Pada hari ke-15 dilakukan pembuatan sediaan preparat hepar

tikus menggunakan pewarnaan hematoxylin. Lalu selanjutnya dilakukan pengamatan dan penilaian gambaran histologi hepar tikus berdasarkan penjumlahan kerusakan sel yang mengalami degenerasi dan nekrosis, serta adanya proliferasi sel kupffer berdasarkan pengamatan deskriptif dan menggunakan kategori skoring. Nilai 0 jika <25% hati mengalami kerusakan, nilai 1 jika 25-50% hati mengalami kerusakan, nilai 3 jika 50-75% hati mengalami kerusakan, dan nilai 4 jika >75% hati mengalami kerusakan. Gambaran histopatologi dilihat pada 5 lapangan pandang dengan pembesaran mikroskop 400x. Pengamatan dilakukan oleh 2 orang secara bersama menggunakan mikroskop triokular yang terhubung dengan layar komputer, dan telah dikonfirmasi oleh bagian patologi anatomi. Kemudian data dianalisis dengan uji Kruskal Wallis dan uji Man Whitney, menggunakan program SPSS versi 22.

3. HASIL

Telah dilakukan penelitian dengan jumlah sampel 6 ekor tikus setiap kelompok dan 2 ekor tikus cadangan untuk setiap kelompok. Ada 3 tikus yang mati selama perlakuan, 2 tikus dari KP dan 1 tikus dari KN. Sebanyak 2 tikus tidak diketahui penyebab kematiannya. Hipotesis kematian tikus tersebut bisa karena stress selama masa adaptasi dan perlakuan, sedangkan 1 tikus lainnya mati post pemberian perlakuan, diduga ekstrak masuk bukan ke saluran cerna, melainkan masuk ke saluran pernafasan.

Hal tersebut tidak mempengaruhi hasil penelitian dikarenakan tikus yang mati merupakan tikus yang sebelumnya telah dicadangkan.

Bahan uji berupa ekstrak jintan hitam dan ekstrak temulawak yang telah terdaftar di BPOM. Uji Kualitatif fitokimia terhadap ekstrak temulawak dilakukan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

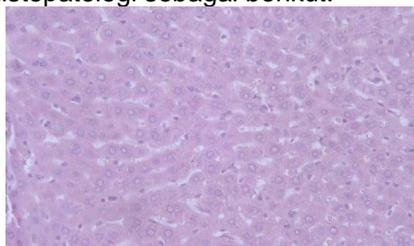
Tabel 1. Hasil Uji Fitokimia

Ekstrak Jintan Hitam dan
Temulawak Secara Kualitatif.

Parameter uji	Pengamatan	Hasil Uji	Metode
Jintan Hitam			
Uji Alkaloid	Endapan Coklat	+	Kualitatif
Uji Kuinon	Hitam	-	
Uji Flavonoid	Merah jingga	+	
Uji Steroid	Merah Kecoklatan	-	
Temulawak			
Flavonoid	Coklat		
Saponin	Terbentuk busa yang tidak tahan lama	-	
Alkaloid	Merah jingga	+	
Tanin	Merah Kecoklatan	+	
Steroid	Coklat	-	
Terpenoid	Atas coklat, Bawah merah	+	

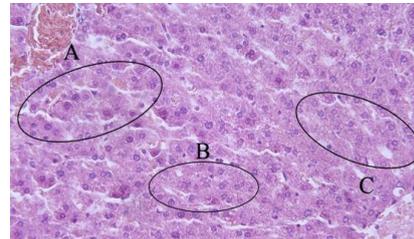
Berdasarkan tabel 1 terlihat bahwa jintan hitam mengandung alkaloid dan flavonoid, sedangkan uji quinon yang diharapkan sebagai hepatoprotektor menunjukkan hasil negatif. Pada temulawak dijumpai flavonoid, alkaloid tannin, dan terpenoid, sedangkan curcumin yang merupakan turunan fenol yang berperan sebagai hepatoprotektor tidak dapat dijumpai dikarenakan keterbatasan alat.

Pemeriksaan histopatologi hepar dilakukan di Laboratorium Histologi Universitas Sumatera Utara menggunakan mikroskop cahaya *Olympus* dengan perangkat lunak *TrueChrome III* dengan perbesaran 400x, diperoleh gambaran histopatologi sebagai berikut:



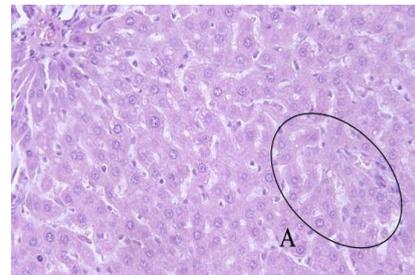
Gambar 1. (HE, 400x)

Gambaran histopatologi kelompok KN dengan derajat 0, tampak batas sel tegas, tidak dijumpai degenerasi, nekrosis, maupun proliferasi sel kupffer



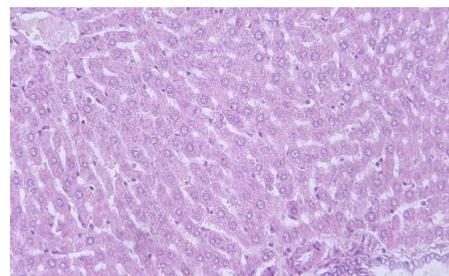
Gambar 2. (HE, 400x)

Gambaran histopatologi kelompok KP dengan derajat 3, terlihat batas antar sel tidak tegas, dijumpai perdarahan (A), tanda kerusakan sel berupa degenerasi & nekrosis (B), maupun proliferasi sel kupffer



Gambar 3. (HE, 400x)

Gambaran histopatologi kelompok P1 dengan derajat 1, terlihat perbaikan berupa berkurangnya jumlah sel yang mengalami degenerasi & nekrosis, maupun proliferasi sel kupffer, namun masih dijumpai perdarahan di beberapa wilayah (A).



Gambar 4. (HE, 400x)

Gambaran histopatologi kelompok P2 dengan derajat 0, tampak batas sel tegas, hampir tidak dijumpai degenerasi, nekrosis, maupun proliferasi sel kupffer (<25%).

Tabel 2. Hasil Skoring Histopatologi Hepar Tikus

No.	Kelompok			
	KN	KP	P1	P2
1	1	3	2	1
2	0	3	1	0
3	1	2	0	1
4	0	3	2	1
5	1	2	1	2
6	1	3	1	0

Keterangan KN : Kontrol negatif
KP : Kontrol Positif
P1 : Perlakuan 1
P2 : Perlakuan 2

3.1 Analisis Data

Pengamatan dilakukan dengan melihat gambaran histopatologi yang diperoleh pada sekitar porta triad pada tiap kelompok perlakuan dibandingkan dengan kontrol yang dilakukan oleh peneliti dan dikonfirmasi ke ahli patologi anatomi dan dilakukan secara *double blind*.

Tabel 3. Uji Kruskal-Wallis

Kelompok	N	P-Value
KN	6	0,003
KP	6	
P1	6	
P2	6	

Berdasarkan hasil uji Kruskal-Wallis pada Tabel 3, diperoleh nilai $p = 0,003 < 0,05$, maka disimpulkan terdapat perbedaan skoring yang signifikan di antara KN, KP, P1 dan P2. Selanjutnya digunakan uji *post hoc Mann-Whitney* untuk menguji apakah terdapat perbedaan skoring yang signifikan antar 2 kelompok.

Tabel 4. Uji Mann-Whitney

Perbandingan Skoring	P-Value
KN dan KP	$p = 0.003$
KN dan P1	$p = 0.206$
KN dan P2	$p = 0.715$
KP dan P1	$p = 0.007$
KP dan P2	$p = 0.005$
P1 dan P2	$p = 0.434$

Tabel 4, menunjukkan bahwa terdapat efek pemberian parasetamol terhadap gambaran histopatologi hepar tikus. Ekstrak jintan hitam dan ekstrak temulawak memiliki efek hepatoprotektor terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus yang diinduksi parasetamol dengan efektivitas yang sama.

4. PEMBAHASAN

Parasetamol pada penelitian memiliki efek merusak hati karena parasetamol dimetabolisme di hati dan juga ginjal sebagai organ pengekskresinya dengan menyebabkan terjadinya stres oksidatif.⁴ Fokus kerusakan pada penelitian ini terlihat pada zona disekitar porta triad, karena supply darah yang memasuki organ hepar terlebih dahulu memasuki daerah ini. Selanjutnya darah akan mengalir melalui sinusoid menuju vena sentralis sesuai dengan konsep asinus hati yang membagi area dari portal ke vena sentralis menjadi tiga zona. Zona 1 paling dekat dengan sumbu pendek dan suplai darah dari penetrasi cabang vena porta dan arteri hepatica. Zona ini sesuai dengan pinggiran lobulus klasik.¹⁷

Hasil analisis jumlah kerusakan histologi hepar menunjukkan parasetamol merusak hepar, yaitu dijumpai degenerasi dan nekrosis sel hepatosit, juga proliferasi sel Kupffer. Sebagaimana penelitian sebelumnya, dijumpai peningkatan enzim hati, yaitu *Alanine Aminotransferase* (ALT) dan *Aspartate Aminotransferase* (ASP) yang merupakan penanda kerusakan fungsi hati pada pemberian parasetamol

dengan dosis sama yaitu 500mg/kgBB pada tikus.⁵ Penelitian lain juga menunjukkan bahwa terjadi kerusakan berupa nekrosis, inflamasi, dan deposit kollagen berlebih pada gambaran histopatologi hepar dengan rerata gambaran histopatologi derajat 3, dibandingkan pada kelompok kontrol (tanpa perlakuan) dengan derajat 0. Selain itu, pada penelitian lain dengan pemberian parasetamol pada tikus, ditemukan pula beberapa indikator kerusakan lain pada hepar tikus percobaan, yaitu perdarahan, nekrosis dan dilatasi sinusoid hepar dengan pemberian parasetamol 50mg/kgBB secara injeksi.⁴ Kerusakan hati pada beberapa penelitian yang telah disebutkan sebelumnya terjadi dikarenakan adanya konversi parasetamol menjadi metabolit reaktif, *N-asetil- para-benzo-kuinon-imin* (NAPQI) dihati, yang paling terkait dengan hepatotoksisitas parasetamol. Kerusakan seluler yang disebabkan oleh NAPQI menyebabkan penipisan glutathione, dan menyebabkan penumpukan NAPQI dan kehadiran NAPQI dalam jumlah yang berlebihan dapat mengikat protein mitokondria hepatosit sehingga menghasilkan penurunan respirasi mitokondria, peningkatan stres oksidatif dan disfungsi mitokondria disertai depleksi simpanan ATP, serta melibatkan pembentukan radikal bebas toksik yang diproduksi di mitokondria, sehingga menyebabkan cedera oksidatif mempengaruhi fragmentasi DNA, hal tersebut terhubung langsung ke penghentian sintesis ATP. Semua modifikasi ini mengarah pada perubahan homeostasis, peningkatan permeabilitas membrane sel dengan konsekuensi pembengkakan seluler, karyolisis, vakuolisasi dan hilangnya elemen seluler (seperti alanine aminotransferase, ALT), yang mewakili beberapa indikator dari nekrosis hepatosit.¹⁸

Jintan hitam dapat mencegah kerusakan histologi hepar. Hal ini dikarenakan kandungan *Thimoquinone* didalamnya, walaupun secara kualitatif uji quinon pada jintan hitam ini tidak ditemukan, mungkin karena kadarnya yang terlalu sedikit sehingga tidak terdeteksi secara kualitatif, namun perkiraan lain adalah karena adanya

flavonoid dan alkaloid yang terdapat pada jintan hitam yang berperan sebagai antioksidan yang memiliki kemampuan untuk menghambat peroksidasi lipid dan *Reactive Oxygen Spesies* (ROS), mengurangi stres oksidatif dan meningkatkan antioksidan dalam tubuh.¹¹ Pada penelitian lain yang juga dilakukan pemberian jintan hitam dengan dosis sama yaitu 500mg/kgBB dengan pemberian melalui oral selama 7 hari, didapatkan bahwa jintan hitam dapat secara signifikan mencegah peningkatan enzim hati dan bilirubin total, penurunan tingkat GSH,¹⁰ Hal ini dikarenakan ekstrak jintan hitam dapat meningkatkan aktivitas antioksidan didalam tubuh dan menekan peroksidasi lipid serta ROS yang merupakan salah satu penyebab kerusakan sel sel hepar.¹¹

Ekstrak temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) pada penelitian ini melindungi hepar dari efek toksik parasetamol sejalan dengan penelitian sebelumnya, dengan metode yang sama dengan hasil dapat mengurangi perlemakan hati dan secara signifikan menghambat peningkatan kadar ALT, ASP, dan ALP.¹² Penelitian lain menunjukkan perbaikan pada nekrosis berat sel hepatosit di sekitar daerah sentrilobular dan hepatosit binuklear pada area midzone yang agak berbeda dengan penelitian ini, dimana pada penelitian ini kami menemukan regenerasi pertama pada area 1 dari zona asinus hati, yang yang menandakan adanya regenerasi sel hepatosit baru dengan pemberian 100mg/kgBB ekstrak temulawak terhadap tikus.²⁰

Hal itu dikarenakan kandungan *curcumin* pada temulawak memiliki efek sebagai antioksidan yang mampu mencegah rusaknya sel hepar, meningkatkan *Gluthation S-transferase* (GST) dan mampu menghambat beberapa faktor proinflamasi dengan cara dimediasi oleh *Superoxide Dismutase* (SOD) yang merupakan enzim antioksidan yang kemudian akan mengonversi O₂ menjadi produk yang kurang toksik.¹⁵ Kandungan yang sama seperti pada jintan hitam, yaitu flavonoid juga dapat mencegah resiko terjadinya penyakit kronik pada ginjal.¹⁹

Hasil analisis histologi hepar pada

ekstrak jintan hitam menunjukkan tidak ada perbedaan dengan ekstrak temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*). Hal tersebut menandakan kedua ekstrak tersebut memiliki efektivitas hepatoprotektor yang sama. Sejauh ini, belum dilakukan penelitian yang membandingkan efektifitas kedua bahan tersebut, namun hanya berfokus kepada pengembangan ekstrak temulawak, maka dari itu, penelitian tentang ekstrak jintan hitam sebagai hepatoprotektor dapat di kembangkan lebih jauh.

5. SIMPULAN

Dari penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa efektifitas hepatoprotektor jintan hitam sama dengan temulawak pada dosis 500mg/kgBB.

6. SARAN

1. Perlu dilakukan uji fitokimia pada kedua bahan perlakuan secara kuantitatif.
2. Perlu dilakukannya uji kappa untuk memastikan konsistensi dalam penilaian.
3. Perlu penelitian lebih lanjut terhadap bahan aktif jintan hitam sebagai hepatoprotektor.
4. Perlu dilakukan penambahan dosis dan waktu penelitian untuk penelitian yang akan datang, agar mencapai hasil proteksi yang maksimal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sharma CV, Mehta V. Parasetamol :mechanisms and update *Continuing Education Anaesthesia Critical Careand Pain*. 2014;14(4):153-158.
2. Benista MJ, Nowak JZ. Parasetamol : mechanism of action , applications and safety concern. *Polish Pharmaceutical Society*. 2014; 71(1):11-23.
3. Mazaleuskaya LL, Katrin S, Thorn CF, Fitzgerald GA, Altman RB, Klein TE. Pathways of acetaminophen metabolism at the therapeutic versus toxic doses. *Wolters Kluwer Health*. 2015:416-426.
4. Aksun S, Kahyaoglu F, Demirci B, Gokcimen A. The effect of Parasetamol exposure on hepatic and renal tissues during statin usage. *Turkish Journal Biochemistry*. 2019;44(1):113-120.
5. Tung BT, Hai NT, Son PK. Hepatoprotective effect of phytosome curcumin against parasetamol induced liver toxicity in mice. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2011:1-13.
6. Ramachandran A, Jaeschke H. Invited review acetaminophen toxicity : novel insights into mechanisms and future perspectives. *Gene Expression*. 2018;18:19-30.
7. Atac MS, Sezen SC, Bilge M,Isisk B, Arslan M, Comu FM, Kavutcu M, et al. Effect of acetaminofen versus lornoxicam administration on oxidative stressin rat hepatic and renal tissues. *Medical Science and Discovery*.2015.
8. Adam GO, Rahman M, Lee S, Kim GB, Kang HS, Kim JS, Kim SJ. Hepatoprotective effects of nigella sativa seed extract against acetaminophen-induced oxidative stress . *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2016:1-7.
9. Afdin RR, Quzwain F. Efek hepatoprotektor ekstrak jintan hitam (nigella sativa) terhadap kerusakan hepar tikus putih (rattus norvegicus) jantan galur sparague dawley yang diinduksi etanol. *Jambi Medical Journal*. 2018:6(1), 36-44
10. D K. Kushwah D, Salman MT, Singh P, Verma VK, Ahmad A. Protective effect of ethanolic extract of nigella sativa seed in parasetamol induced acute hepatotoxicity in vivo. *Pakistan Journal of Biological Science*. 2014.
11. Adam GO, Rahman MM, Lee S, et al. Hepatoprotective effects of nigella sativa seed extract against acetaminophen-induced oxidative stress. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2016;9(3):221-227.
12. Devaraj S, Ismail S, Ramanathan S, Yam MF. Investigation of antioxidant and hepatoprotective activity of standardized curcuma xanthorrhiza rhizome in carbon tetrachloride-induced hepatic damaged rats. *Scientific World Journal*. 2014.
13. Rosidi A, Khomsan Ali, Budi S, Hadi R, et al. Potensi temulawak(curcuma

- xanthorrhiza roxb) sebagai antioksidan. *Prosiding Seminar Nasional & Internasional*. 2014
14. Herlianto B, Mustika S, Pratomo B, Achmad H. Hepatoprotector in chronic hepatitis. *The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy*. 2014; 15(3):157-160
 15. Marinda FD. Hepatoprotective effect of curcumin in chronic hepatitis. *Jurnal Majority*. 2014;3:52-56
 16. Klarissa C. Uji efek pemberian ekstrak temulawak (curcuma xanthorrhiza roxb.) terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi parasetamol. [Skripsi]. Universitas Muhammadiyah Surakarta. 2016
 17. Jevan O. Physiology of the liver. *International Journal of Research in Pharmacy and Biosciences*. 2017; (October)
 18. Ellis H. *Anatomy of the liver*. Elsevier Ltd. 2011;29(12):589-592
 19. Eroschenko VP. *Atlas Histology Difiore Dengan Korelasi Fungsional*. Jakarta: EGC. 2010.
 20. Ross, Michael H, Gordon I Kaye, Pawlina W. *Histology a text and atlas*. North American: Lippincott Williams&Wilkin

Penelitian

PERBEDAAN RASIO TRIGLISERIDA/HIGH DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL (TG/HDL-C) PADA BALITA STUNTING DAN NON-STUNTING DI KECAMATAN GUNUNG SUGIH KABUPATEN LAMPUNG TENGAH

Ulfiah Fairuz Zhafirah¹

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

ABSTRAK

Pendahuluan: *Stunting* merupakan gangguan pertumbuhan dan perkembangan yang dialami anak-anak dikarenakan asupan gizi yang tidak adekuat, infeksi berulang, dan stimulasi psikososial yang tidak memadai. Kondisi stunting pada masa anak-anak menjadi salah satu faktor terjadinya sindrom metabolik saat remaja dan dewasa seperti obesitas, resistensi insulin, gangguan kardiometabolik, Diabetes mellitus, dan penyakit kardiovaskuler. Risiko tersebut dapat diukur dengan metode rasio Trigliserida (TG)/High-Density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C) (TG/HDL-C).

Metode: Desain penelitian ini adalah analitik komparatif *cross sectional* terhadap 26 balita *stunting* and 26 balita *non-stunting* umur 2 – 5 tahun. Data yang diambil berupa data primer yaitu hasil pemeriksaan darah berupa kadar TG dan HDL-C.

Hasil: Rerata rasio TG/HDL-C lebih tinggi pada balita *stunting* (3,8) dibanding rerata rasio TG/HDL-C pada balita *non-stunting* (1,94). Hasil *independent T-test* perbedaan rasio TG/HDL-C pada kedua kelompok adalah 0,000 ($p > 0,005$).

Simpulan: Terdapat perbedaan rasio TG/HDL-C yang bermakna pada balita *stunting* dan *non-stunting*.

Kata Kunci: HDL-C, Sindrom Metabolik, Stunting, Trigliserida

ABSTRACT

Background: *Stunting* is the impaired growth and development that children experience from poor nutrition, repeated infection, and inadequate psychosocial stimulation. Childhood stunting has been reported to increase the risk of metabolic syndrome later in life such as obesity, insulin resistance, cardiometabolic disease, Diabetes mellitus, and cardiovascular disease. It can be measured using TriGlycerides (TG) to High-Density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C) (TG/HDL-C) ratio method.

Methods: The design of this study is comparative analytic with cross sectional approach to 26 stunting and 26 non-stunting children aged from 2 – 5 years. The data taken is primary data of blood test result including TG and HDL-C.

Results: Mean of TG/HDL-C ratio in stunting children (3,8) is higher compared to non-stunting children (1,94). The independent T-test results for the TG/HDL-C ratio differences between the two groups are 0,000 ($p > 0,005$).

Conclusion: There is significant difference between TG/HDL-C ratio in stunting and non-stunting children.

Keywords: HDL-C, Metabolic Syndrome, Stunting, Triglycerides



1. PENDAHULUAN

Stunting atau perawakan pendek merupakan suatu kondisi status gizi yang dilihat dari hasil pengukuran tinggi badan dibandingkan dengan umur <-2 standar deviasi (SD) di bawah median standar pertumbuhan *World Health Organization*.^[1] Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 menunjukkan prevalensi balita *stunting* di Indonesia mencapai 37% (terdiri dari 18% sangat pendek dan 19,2% pendek) yang berarti terjadi peningkatan dari tahun 2010 (35,6%) dan tahun 2007 (36,8%).^[2] Provinsi Lampung berada di atas rerata nasional yaitu 42,64%. Kabupaten Lampung Tengah memiliki prevalensi paling tinggi yaitu 52,68% dengan jumlah terbesar 56,10% berada di Desa Buyut Udik Kecamatan Gunung Sugih.^[3]

Anak *stunting* memiliki gangguan sistem endokrin berupa kecepatan oksidasi lemak yang lebih rendah sehingga mengakibatkan lemak yang tidak teroksidasi akan tersimpan sebagai cadangan dan pada akhirnya menumpuk sehingga lebih berisiko tinggi mengalami obesitas. Obesitas memiliki risiko yang lebih kuat untuk mengalami resistensi insulin.^[4,5] Kadar Trigliserida (TG) yang tinggi dan *High Density Lipoprotein Cholesterol* (HDL-C) yang rendah merupakan salah satu penanda yang dapat dengan akurat merefleksikan risiko resistensi insulin dan gangguan metabolik.^[6] Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan untuk melihat profil lipid pada balita *stunting* usia 12-16 bulan ditemukan hasil kadar trigliserida, LDL, dan HDL yang abnormal jika dibandingkan dengan anak dengan gizi baik.^[7] Berdasarkan penjelasan tersebut, peneliti ingin mengetahui apakah terdapat perbedaan rasio Trigliserida/*High Density Lipoprotein- Cholesterol* (TG/HDL-C) pada balita *stunting* dan *non-stunting* di Kecamatan Gunung Sugih Kabupaten Lampung Tengah.

2. METODE PENELITIAN

Desain penelitian ini adalah analitik komparatif *cross sectional* yang

mana peneliti melakukan pengukuran berat badan, tinggi badan, trigliserida, dan HDL-C dengan penelitian yang dilakukan sebanyak satu kali. Penelitian ini telah dilakukan pada bulan Desember 2018 di Kecamatan Gunung Sugih Kabupaten Lampung Tengah dan Laboratorium Kesehatan Daerah Bandar Lampung. Perhitungan sampel pada penelitian ini dihitung dengan menggunakan rumus besar sampel analitik numerik tidak berpasangan. Didapatkan sampel minimal sebesar 26 orang untuk masing-masing kelompok. Pada penelitian ini peneliti menggunakan *consecutive sampling* dimana setiap sample yang berasal dari Gunung Sugih, Lampung Tengah yang memenuhi kriteria penelitian dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah yang diperlukan terpenuhi.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah balita usia 2-5 tahun, termasuk dalam golongan *stunting* dengan *z- score* TB/U <-2 SD berdasarkan grafik pertumbuhan WHO atau termasuk dalam golongan *non-stunting* dengan *z- score* >-2 SD berdasarkan grafik pertumbuhan WHO, dan bersedia menjadi subjek penelitian dibuktikan dengan persetujuan orang tua dalam *informed consent*. Adapun kriteria eksklusi adalah mengalami cacat fisik yang menyebabkan hilangnya bagian tubuh tertentu atau penyakit kongenital yang didiagnosis oleh dokter seperti sindrom turner, sindrom *noonan*, *achondroplasia*, dan lainnya yang secara bermakna berpengaruh pada tinggi badan balita, mengonsumsi obat anti hiperlipidemia, dan mengalami gangguan pembekuan darah.

Pemeriksaan sampel dilakukan di Laboratorium Kesehatan Daerah Bandar Lampung. Pemeriksaan kadar trigliserida menggunakan metode *glycerol-3-phosphate oxidase-phenol aminophenazone* (GPO-PAP) dan pemeriksaan *HDL-Cholesterol* dilakukan dengan metode *immunoinhibition*.

3. HASIL PENELITIAN

3.1. Karakteristik Subjek

Sampel pada penelitian ini merupakan balita *stunting* dan *non-stunting* di Kecamatan Gunung Sugih Kabupaten Lampung Tengah yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dengan jumlah 26 balita *stunting* dan 26 balita *non-stunting*.

Tabel 1. Karakteristik Subjek.

Status gizi	Laki-laki	Perempuan
<i>Stunting</i>	8 (30,8%)	18 (69,2%)
<i>Non-stunting</i>	10 (38,5%)	16 (61,5%)

Berdasarkan data distribusi jenis kelamin, jumlah sampel yang berjenis kelamin laki-laki sebanyak 8 balita (30,8%) *stunting* dan 10 balita (38,5%) *non-stunting*, sedangkan jumlah sampel yang berjenis kelamin perempuan sebanyak 18 balita (69,2%) *stunting* dan 6 balita (61,5%) *non-stunting*. Angka tersebut menunjukkan bahwa jumlah responden yang berjenis

kelamin perempuan lebih banyak daripada yang berjenis kelamin laki-laki baik pada kelompok *stunting* maupun *non-stunting*.

Data pada tabel 2 menunjukkan bahwa rerata kadar TG pada balita *stunting* yaitu 180,12 mg/dl dengan nilai minimum 87 mg/dl dan maksimum 317 mg/dl. Nilai tersebut lebih besar dari rerata kadar TG balita *non-stunting* yaitu 125,48 mg/dl dengan nilai minimum 41 mg/dl dan maksimum 228 mg/dl. Sedangkan rerata kadar HDL-C pada balita *non-stunting* yaitu 58,38 mg/dl dengan nilai minimum 21 mg/dl dan maksimum 87 mg/dl. Nilai tersebut lebih besar dari rerata kadar HDL-C balita *stunting* yaitu 50,38 dengan nilai minimum 38 mg/dl dan maksimum 49 mg/dl. Rerata rasio TG/HDL-C lebih tinggi pada kelompok *stunting* yaitu 3,8 dengan nilai minimum 1,69 dan maksimum 7,92 dibanding rerata rasio TG/HDL-C pada kelompok *non-stunting* yaitu 1,94 dengan nilai minimum 0,53 dan maksimum 5,09.

Tabel 2. Karakteristik Rata-rata Nilai Biokimia

Mean (Min – Max)	HDL		TG/HDL-C
TG			
<i>Stunting</i>	180,12 (87 – 317)	50,38 (38 – 49)	3,80 (1,69 – 7,92)
<i>Non-stunting</i>	125,48 (41 – 228)	58,35 (21 – 87)	1,94 (0,53 – 5,09)

Tabel 3. Distribusi Frekuensi Kadar Trigliserida

Status gizi		Kadar Trigliserida (mg/dl)	
		<125	≥125
<i>Stunting</i>		n (%)	n (%) 19 (73,08)
		7 (26,92)	6 (23,08)
<i>Non-stunting</i>		20 (76,92)	
Total		27 (51,92)	25 (48,08)

Tabel 4. Distribusi Frekuensi Kadar HDL-C

Status gizi		Kadar HDL-C (mg/dl)	
		<45	≥45
<i>Stunting</i>		n (%) 9	n (%) 17 (65,38)
		(34,62)	23 (88,46)
<i>Non-stunting</i>		3 (11,54)	
Total		12 (23,08)	40 (76,92)

Tabel 5. Distribusi frekuensi rasio TG/HDL-C

Status gizi		Rasio TG/HDL-C	
		<1,25	≥1,25
Stunting		n (%)	n (%)
	Non-stunting	0 (0)	26 (100)
		7 (26,92)	19 (73,08)
Total		7 (13,46)	45 (86,54)

Tabel 6. Hasil Uji *Independent T-test* Rasio TG/HDL-C

	Mean	p value	CI 95%`	
			Lower	Upper
Stunting	3,80	0,001	0,1787	0,4106
Non-stunting	1,94			

Tabel 3 menunjukkan distribusi frekuensi kadar trigliserida pada dua kelompok subjek. Nilai *cutoff* kadar trigliserida normal yaitu <125 mg/dl. Balita dengan kadar trigliserida tinggi (≥125 mg/dL) lebih banyak pada kelompok balita *stunting* (73,08%) dibanding kelompok balita *non-stunting* (23,08%). Namun, balita dengan kadar HDL-C normal (≥45 mg/dL) lebih banyak pada kelompok balita *non-stunting* (88,46%) daripada kelompok balita *stunting* (65,38%). Jumlah balita dengan kadar HDL-C normal pada dua kelompok lebih banyak dibanding balita dengan HDL-C rendah. Distribusi frekuensi kadar HDL-C pada dua kelompok subjek dapat dilihat pada tabel 4.

Jumlah balita dengan rasio TG/HDL-C ≥1,25 lebih banyak pada kelompok balita *stunting* dibanding balita *non-stunting*, yaitu 26 balita (100%) pada kelompok balita *stunting* dan 19 balita (73,08%) pada kelompok balita *non-stunting*. Jumlah balita dengan rasio TG/HDL-C ≥1,25 pada dua kelompok lebih banyak dibanding dengan rasio TG/HDL-C <1,25. Distribusi frekuensi rasio TG/HDL-C pada dua kelompok subjek ditunjukkan pada tabel 5.

Peneliti menggunakan uji statistik Kolmogorov-smirnov sebagai uji normalitas karena banyaknya sampel penelitian lebih dari 50 sampel. Peneliti mendapatkan hasil data terdistribusi normal setelah dilakukan satu kali metode logaritma, sehingga uji bivariat dapat dilakukan dengan metode *independent T-test*.

Hasil uji *independent T test* pada tabel 6 menunjukkan rerata rasio TG/HDL pada balita *stunting* sebesar 3,80 dan pada balita *non-stunting* sebesar 1,94 dengan interval perbedaan dalam taraf kepercayaan 95% antara 0,1787 sampai 0,4106 dan *p value* 0,0001 (*p*<0,05) dimana hasil tersebut menunjukkan terdapat perbedaan rasio TG/HDL-C yang bermakna pada balita *stunting* dan *non-stunting*.

4. PEMBAHASAN

Distribusi frekuensi responden berdasarkan jenis kelamin menunjukkan bahwa jenis kelamin perempuan mendominasi pada kedua kelompok sampel. Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Welasasih tahun 2010 menunjukkan ada hubungan antara jenis kelamin pada balita dengan kejadian *stunting*. Penelitian tersebut memaparkan bahwa balita berjenis kelamin perempuan lebih mungkin terkena *stunting* (76,92%).^[8]

Rerata kadar trigliserida kelompok balita *stunting* (180,12 mg/dL) lebih tinggi dari kelompok balita *non-stunting* (125,48 mg/dL). Jumlah balita *stunting* dengan kadar trigliserida tinggi juga lebih banyak dibanding balita *non-stunting*. Hal ini membuktikan bahwa kenaikan trigliserida lebih mudah dialami oleh balita *stunting* dibandingkan balita *non-stunting*. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa terjadi peningkatan pertukaran trigliserida dari VLDL dan kilomikron dengan LDL-C

dan HDL-C pada kadar trigliserida yang tinggi. Hal tersebut mengakibatkan peningkatan LDL-C dengan densitas kecil dan penurunan kadar HDL-C yang dapat berakibat pada kejadian aterosklerosis dan gangguan kardiovaskuler. Pertukaran trigliserida tersebut juga dapat menghasilkan partikel remnan dengan kandungan kolesterol yang lebih tinggi yang bersifat lebih aterogenik.[9]

Rerata kadar HDL-C lebih tinggi pada kelompok *non-stunting* (58,35 mg/dl) dibanding kelompok *stunting* (50,38 mg/dl) dan kadar HDL-C rendah ditemukan lebih banyak pada balita *stunting* dibandingkan balita *non-stunting*. Pada kondisi obesitas dimana terjadi kelebihan akumulasi lemak visceral dikaitkan dengan penyakit inflamasi tingkat rendah yang dapat menyebabkan infiltrasi makrofrag adiposa dan disfungsi metabolik, salah satunya dengan menurunnya kadar HDL-C. Berdasarkan penelitian sebelumnya, diketahui bahwa HDL-C merupakan lipoprotein yang memiliki hubungan negatif yang kuat dengan penanda inflamasi dibanding lipoprotein lain, dimana semakin tinggi level inflamasi, semakin rendah level HDL-C.[10]

Rerata rasio TG/HDL-C lebih tinggi pada kelompok *stunting* (3,80) dibanding kelompok *non-stunting* (1,94). Namun, sebanyak 86,54% balita pada dua kelompok memiliki rasio TG/HDL-C $\geq 1,25$. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa *cut off point* rasio TG/HDL-C sebesar 1,25 dapat memprediksi adanya risiko terhadap sindrom metabolik dan gangguan kardiometabolik pada balita.[11]

Hasil uji *independent T test* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan rasio TG/HDL-C yang bermakna pada balita *stunting* dan *non-stunting* di Kecamatan Gunung Sugih Kabupaten Lampung Tengah. Beberapa studi menyebutkan bahwa kondisi *stunting* memiliki risiko lebih besar untuk mengalami *overweight* atau obesitas di masa yang akan datang.[12] Hal ini didasarkan pada Hipotesis Barker, dimana kekurangan energi kronis akan mengubah struktur dan metabolisme tubuh secara permanen akibat dari

adaptasi tubuh terhadap kondisi kekurangan energi[13]

Tingginya rasio TG/HDL-C kemungkinan berkaitan erat dengan perubahan metabolisme pada individu *stunting* dimana oksidasi lemak lebih rendah daripada individu normal sehingga lebih mudah untuk mengalami peningkatan simpanan lemak yang dapat berakibat pada dislipidemia. Hal tersebut berpengaruh terhadap penurunan *insulin-like growth factor I* (IGF-I). Penurunan IGF-I berhubungan dengan peningkatan aktivitas hormon sensitif lipase menjadi hormon lipolitik yang berakibat pada peningkatan pelepasan asam lemak dan gliserol dari jaringan adiposa ke sirkulasi darah. Proses individu *stunting* untuk mengalami obesitas juga dapat dipengaruhi oleh faktor lain, seperti asupan energi dan lemak yang tinggi serta aktivitas fisik yang rendah.[7,14]

Pada penelitian sebelumnya di Brazil pada tahun 2012 yang dilakukan untuk melihat profil lipid pada balita *stunting* usia 12-16 bulan ditemukan hasil kadar trigliserida, LDL, dan HDL yang abnormal jika dibandingkan dengan anak dengan gizi baik.[7] Hubungan rasio TG/HDL-C dengan gangguan dan penyakit metabolisme tersebut dapat dijelaskan dengan tiga mekanisme. Pertama, rasio TG/HDL-C dapat merefleksikan partikel *Low Density Lipoprotein* (LDL-C) dengan densitas kecil, dimana partikel ini lebih bersifat aterogenik dibanding partikel LDL-C dengan densitas lebih besar.[15] Kedua, rasio TG/HDL-C berhubungan dengan peningkatan risiko gangguan kardiovaskuler walaupun level LDL-C berada dalam status rendah.[9] Ketiga, rasio TG/HDL-C teridentifikasi sebagai penanda yang akurat dari resistensi insulin dan sindrom metabolik yang dapat berpengaruh terhadap perubahan vaskuler.[16]

5. SIMPULAN

Dari hasil penelitian menunjukkan perbedaan rasio trigliserida (TG)/*High Density Lipoprotein-Cholesterol* (HDL-C) yang bermakna pada balita *stunting* dan

non-stunting di Kecamatan Gunung Sugih Kabupaten Lampung Tengah.

6. SARAN

Bagi peneliti selanjutnya perlu dilakukan kontrol terhadap faktor-faktor lain seperti asupan subjek sebelum pengambilan darah seperti asupan tinggi kolesterol serta meminta subjek untuk melakukan prosedur puasa selama 10-12 jam sebelum pengambilan darah dan mempertimbangkan faktor-faktor lain seperti resiko obesitas, riwayat sindrom metabolik pada keluarga, dan kondisi sosial ekonomi keluarga untuk mengurangi bias dalam penelitian dan perlunya dilakukan perbandingan dengan metode lainnya untuk mengukur risiko sindrom metabolik pada anak *stunting*. Bagi puskesmas atau kader setempat, perlu intervensi yang maksimal pada balita yang mengalami *stunting* sehingga dapat melakukan tumbuh kejar sesuai dengan perkembangannya.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. *Global Nutrition Targets 2025: Stunting Policy Brief*. 2014.
2. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. *Riset kesehatan dasar. Jakarta Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*. 2013.
3. Dinas Kesehatan Lampung Tengah. *Data 10 lokus desa stunting kabupaten Lampung Tengah. Gunung Sugih*. Dinas Kesehatan Lampung Tengah. 2018.
4. Leonard WR,dkk. *Reduced Fat Oxidation and Obesity Risks among The Buryat of Southern Siberia*. American Journal of Human Biology.2009; 21:664–670.
5. Todd AS,dkk. *Overweight and Obese Adolescent Girls: The Importance of Promoting Sensible Eating and Activity Behaviors from The Start of The Adolescent Period*. International Journal of Environmental Research and Public Health 2015; 12: 2306-2329.
6. Henry F, dkk. *Abdominal Obesity and Metabolic Syndrome Burden in Adolescents*. Journal of Clinical Densitom.2015
7. Hoffman DJ, Vitolo MR, Campagnolo PD. *Stunting in The First Year of Life Is Associated with Unfavorable Lipid Profile in Early Childhood*. Federation of American Societies for Experimental Biology. 2012;26:1
8. Welasasih D.W. *Faktor yang Berhubungan dengan Status Gizi Balita Stunting di Desa Kembangan Kecamatan Kebomas Kabupaten Gresik*. Universitas Airlangga. 2010
9. Boullart,A.C.I.,DeGraaf,J.&Stalenhoef,A.F. *Serum Triglycerides, HDL-C and Risk of Cardiovascular Disease*. Journal of Metabolism.2012;1821: 867–875.
- 10.Sofia,dkk. *The Impact of Adiponectin Levels on Biomarkers of Inflammation among Adolescents with Obesity*. Journal of Obesity Medicine. 2017; 5: 4-10.
- 11.Liang J. *Triglycerides and High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio Compared with Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance Indexes in Screening for Metabolic Syndrome in The Chinese Obese Children: A Cross Section Study*. BMC Pediatrics Journal; 2015; 15: 138
- 12.Wells, J. 2011. *The Thrifty Phenotype: An Adaptation in Growth Or Metabolism?*. Journal of Human Biology. 2011; 23: 65–75.
- 13.Boo H, Harding J. *The Developmental Origins of Adult Disease (Barker) Hypothesis: The Developmental Origins of Adult Disease (Barker) Hypothesis*. Journal of Metabolism. 2015; 4:3–14
- 14.Veiga GR,dkk. *Dyslipidaemia and Undernutrition in Children from Impoverished Areas of Maceió, State of Alagoas, Brazil*. International Journal of Environmental Research and Public Health.2010; 7:4139-4151
- 15.Sung, K., Reaven, G. & Kim, S. *Ability of The Plasma Concentration Ratio of Triglyceride/High-Density Lipoprotein Cholesterol to Identify Increased Cardiometabolic Risk in An East Asian Population*. Diabetes

Research and Clinical Practice
2014;5:4–9
16.Oliveira AC. *Is Triglyceride to High-Density Lipoprotein Cholesterol*

Ratio A Surrogates for Insulin Resistance in Youth? Journal of Health.2013;05:481–485.



Penelitian

TINGKAT PENGETAHUAN SISWA/SISWI SMA MUHAMMADIYAH 01 MEDAN MENGENAI PENURUNAN KETAJAMAN PENGLIHATAN

Maysaroh Ritonga¹, Zaldi²

- ¹. Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Medan
². Departemen Ilmu Mata, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Medan

ABSTRAK

Latar belakang: Pengetahuan merupakan hal yang penting untuk memilih tindakan yang akan dilakukan seperti dalam hal proses belajar dan mengajar. Kelainan refraksi merupakan gangguan mata yang paling sering terjadi ketika seseorang tidak dapat memfokuskan penglihatan dengan jelas pada suatu area terbuka yang mengakibatkan pandangan seseorang menjadi kabur. Terdapat beberapa faktor yang berperan dalam terjadinya kelainan refraksi yaitu faktor lingkungan yang memegang peranan penting pada terjadinya kelainan refraksi seperti kebiasaan beraktivitas dalam jarak dekat termasuk membaca, menggunakan komputer dan bermain video game.

Tujuan: Mengetahui tingkat pengetahuan siswa/siswi SMA Muhammadiyah 01 Medan mengenai penurunan ketajaman penglihatan.

Metode: Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian deskriptif dengan desain potong lintang (*cross-sectional*). Data diperoleh dengan menggunakan kuesioner tertutup yang kemudian data di proses menggunakan SPSS.

Hasil: Tingkat pengetahuan siswa/siswi SMA Muhammadiyah 01 Medan mengenai penurunan ketajaman penglihatan dalam kategori baik sebesar 77,9%.

Kesimpulan: Tingkat pengetahuan siswa/siswi kelas XII SMA Muhammadiyah 01 Medan mengenai penurunan ketajaman penglihatan tergolong dalam kategori baik.

Kata kunci: Tingkat Pengetahuan, Siswa SMA, Kelainan Refraksi.

LEVEL OF KNOWLEDGE OF STUDENT IN SMA MUHAMMADIYAH 01 MEDAN TO DECREASED VISUAL ACTIVITY

ABSTRACT

Background: Knowledge is important for choosing actions to be taken as in the case of learning and teaching. Refractive anomaly is the most common eye disorder, occurring when we cannot focus our eyes clearly on an open area, making a person's vision blurred. Several factors play a role in the occurrence of refractive disorders, namely environmental factors that play an important role in the occurrence of refractive disorders such as the habit of doing activities at close distance, including reading, using a computer, and playing video games.

Objective: This study was to determine the level of knowledge of students of Muhammadiyah 01 Medan High School on the decrease in visual acuity.

Method: The type of research used is observational, namely descriptive research with cross-sectional design. The data were obtained using a closed questionnaire and then the data were processed using SPSS.

Results: The level of knowledge of SMA Muhammadiyah 01 Medan students regarding the decrease in visual acuity in the good category was 77.9%.



Conclusion: *The level of knowledge of class XII SMA Muhammadiyah 01 Medan regarding the decrease in visual acuity is in the good category.*

Keywords: *Knowledge, Senior High School Students, Refraction Disorders*

1..PENDAHULUAN

Pengetahuan merupakan hal yang penting untuk memilih tindakan yang akan dilakukan seperti dalam hal proses belajar dan mengajar.¹ Penglihatan juga merupakan aspek terpenting dalam kehidupan, jika mengalami gangguan penglihatan maka dapat mengganggu aktifitas, baik dalam proses belajar mengajar ataupun dalam interaksi sosial. Masyarakat sering tidak memperhatikan kesehatan matanya sehingga banyak masyarakat yang mengalami penyakit mata dan apabila pengobatannya tidak adekuat dapat menyebabkan gangguan penglihatan salah satunya kelainan refraksi sampai kebutaan.² Tahun 2012 diperoleh data bahwa sebanyak 246.024 orang di dunia mengalami pengurangan daya penglihatan dan yang mengalami kebutaan sebanyak 39.365 orang di dunia.³

Kelainan refraksi atau ametropia merupakan kelainan pembiasan sinar pada mata sehingga sinar tidak difokuskan pada retina atau bintik kuning, tetapi dapat di depan atau di belakang bintik kuning dan mungkin tidak terletak pada satu titik yang fokus.⁴ Kelainan refraksi dikenal dalam bentuk miopia, hipermetropia dan astigmatisma. Kelainan refraksi pada mata yang tidak dikoreksi adalah suatu masalah utama di seluruh dunia. Data dari *VISION 2020*, suatu program kerjasama antara *International Agency for the Prevention of Blindness* dan *World Health Organization* memperkirakan 153 juta penduduk dunia mengalami gangguan visus akibat kelainan refraksi yang tidak dikoreksi. Anak yang mengalami gangguan tersebut sedikitnya 13 juta yang berusia 5-15 tahun dari 153 juta orang yang mengalami gangguan tersebut.⁵

Di Indonesia prevalensi kelainan refraksi menempati urutan pertama pada penyakit mata. Jumlah penderita kelainan refraksi di Indonesia hampir 25% dari populasi atau sekitar 55 juta jiwa.⁶ Menurut riskesdas prevalensi gangguan penglihatan yang sudah buruk pada anak umur >6 tahun secara

rasional 0,9%. Sedangkan gangguan penglihatan yang buruk tertinggi berada di Lampung (1,7%), Nusa Tenggara Timur dan Kalimantan Barat (1,6%). Penurunan penglihatan yang terendah berada di Yogyakarta (0,3%) dan Papua Barat dan Papua (0,4%).⁷

SMA Muhammadiyah 01 Medan merupakan sebuah Sekolah Menengah keatas di jalan Utama No.170 Kecamatan Medan Area. Sekolah ini merupakan salah satu SMA yang memiliki status swasta dan memiliki akreditasi A di Medan. Sekolah ini memiliki mempunyai siswa-siswi dari kelas 1 sampai 3 berjumlah 288 orang. Penelitian ini akan dilakukan pada siswa-siswa SMA karena lebih banyak menghabiskan waktunya untuk membaca, menonton tv, bermain video game, dan menggunakan komputer dan handphone. Siswa-siswi yang mengalami gangguan refraksi sering tidak mengeluhkan gangguan penglihatan. Siswa - siswi seharusnya memiliki pengetahuan untuk mendeteksi dini terjadinya penurunan ketajaman penglihatan.

Penelitian ini dilakukan pada siswa/siswi kelas XII SMA Muhammadiyah 01 Medan tahun ajaran 2019-2020, dimana penelitian pada anak tingkat SMA masih jarang dilakukan bahkan dengan judul penelitian ini belum banyak dilakukan di Sumatera Utara khususnya. Sehingga dapat menjadi data dasar bagi peneliti lain untuk jadi bahan perbandingan dengan melihat gambaran tingkat pengetahuan siswa/siswi kelas XII SMA Muhammadiyah 01 Medan mengenai penurunan ketajaman penglihatan. Informasi lainnya yang didapat yaitu tingkat pengetahuan siswa/siswi berdasarkan jenis kelamin.

2. METODE PENELITIAN

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian deskriptif dengan desain potong lintang (*cross-sectional*). Penelitian ini dilakukan di bulan Desember 2019 sampai Januari 2020.

Penelitian ini dilakukan di SMA Muhammadiyah 01 Medan. Dengan populasi target yaitu siswa/siswi dari SMA Muhammadiyah 01 Medan kelas XII. Total jumlah sampel siswa dan siswi kelas XII SMA yaitu 110 orang dengan metode penarikan sampel secara acak sederhana (*simple random sampling*) dan menggunakan rumus slovin.

$$n = \frac{N}{1 + N (d^2)}$$

$$n = \frac{110}{1 + 110 (0,05^2)}$$

$n = 86,27$ (dibulatkan menjadi 86 orang)

Keterangan:

n = jumlah sampel

N = total populasi, yaitu 110 orang

d = tingkat ketepatan relatif, yaitu 0,05

Sampel yang didapatkan dalam penelitian ini seluruhnya adalah siswa dan siswi kelas XII SMA yang berjumlah 86 orang pada tahun ajaran 2019 - 2020. Dari 86 responden dengan kriteria ditentukan melalui beberapa kriteria seperti kriteria inklusi dengan kriteria siswa dan siswi SMA Muhammadiyah 01 Medan yang bersedia menjadi responden dan mengisi kuesioner sedangkan untuk kriteria ekslusinya merupakan siswa dan siswi SMA Muhammadiyah 01 tidak hadir pada saat permohonan menjadi responden. Ada juga kriteria *drop out* dimana siswa dan siswi SMA Muhammadiyah 01 Medan yang tidak mengisi kuesioner dengan lengkap. Data diperoleh dengan cara memberikan kuesioner tertutup yang telah di validasi langsung diberikan kepada responden. Responden diberi waktu untuk mengisi kuesioner yang telah diberikan.

Data yang terkumpul dalam penelitian ini dianalisis secara univariat dengan menggunakan komputer dengan *Statistica Product and Service Solution* (SPSS). Analisa univariat dilakukan untuk melihat gambaran distribusi frekuensi yang kemudian hasil disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi.

3. HASIL PENELITIAN

Data yang diperoleh dari 86 responden siswa/siswi dari SMA Muhammadiyah 01 Medan kelas XII memenuhi kriteria inklusi sehingga data dapat dipergunakan serta diolah dan tidak didapatkan kriteria eksklusi maupun kriteria drop out dari sampel.

3.1 Gambaran Frekuensi Sampel Berdasarkan Jenis Kelamin

Tabel 1. Distribusi jenis kelamin dan usia

Jenis Kelamin	Frekuensi	Persentase %
Laki – Laki	44	51.2
Perempuan	42	48.8
Total	86	100.0

Usia	Frekuensi	Persentase %
16	17	19.8
17	61	70.9
18	7	8.1
19	1	1.2
Total	86	100.0

Berdasarkan tabel 1 dari 86 responden paling banyak didapatkan jenis kelamin laki- laki (51,2%) dan dengan responden berusia 17 tahun (70.9%)

3.2 Distribusi sampel berdasarkan tingkat pengetahuan

Tabel 2. Distribusi sampel berdasarkan tingkat pengetahuan

Status Pengetahuan	Frekuensi	Persentase %
Kurang	5	5.8
Cukup	14	16.3
Baik	67	77.9
Total	86	100.0

3.3 Distribusi Frekuensi Berdasarkan Jenis Kelamin dan Pengetahuan

Tabel 3. Distribusi frekuensi berdasarkan jenis kelamin dan pengetahuan

Jenis Kelamin	Pengetahuan			Total
	Kurang	Cukup	Baik	
Laki-laki	4 (9.1%)	7 (15.9%)	33 (75.0%)	44 (100%)
Perempuan	1 (2.4%)	7 (16.7%)	34 (81.0%)	42 (100%)
Total	5 (5.8%)	14 (16.3%)	67 (77.9%)	86 (100%)

Berdasarkan tabel 3 responden laki-laki maupun perempuan sama-sama memiliki tingkat pengetahuan baik yang paling tinggi.

3.4 Distribusi Frekuensi berdasarkan Usia dan Pengetahuan

Tabel 4. Distribusi frekuensi berdasarkan usia dan pengetahuan

Usia	Pengetahuan			Total
	Kurang	Cukup	Baik	
16	0 (0,0%)	3 (17,6%)	14 (82,4%)	17 (100%)
17	5 (8,2%)	10 (16,4%)	46 (75,4%)	61 (100%)
18	0 (0,0%)	0 (0,0%)	7 (100%)	7 (100%)
19	0 (0,0%)	1 (100%)	0 (0,0%)	1 (100%)
Total	5 (5.8%)	14 (16.3%)	67 (77.9%)	86 (100%)

Berdasarkan tabel 5 responden yang berusia 17 tahun yang paling banyak memiliki tingkat pengetahuan baik sebesar 75,4%.

4. PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan kuesioner yang berisi 20 pertanyaan dengan hasil tingkat pengetahuan kurang sebanyak 5 (5.8%) responden, pengetahuan cukup 14 (16.3%) responden dan tingkat pengetahuan baik 67 (77.9%) responden. Disimpulkan bahwa tingkat pengetahuan siswa dan siswi SMA Muhammadiyah 01 Medan mengenai penurunan ketajaman penglihatan dalam kategori baik. Hal ini disebabkan karena tingkat sekolah SMA

(sekolah menengah atas) kelas XII sudah mendapatkan pelajaran tentang penurunan ketajaman penglihatan dikelas maupun dari luar kelas. Pihak sekolah juga menyatakan bahwa di SMA tersebut sudah sering mendapatkan penyuluhan dari luar sekolah tentang kesehatan. Sekolah tersebut juga memiliki program tentang kesehatan mata. Hal ini menjadikan di SMA Muhammadiyah 01 Medan paling banyak responden tergolong dalam tingkat pengetahuan baik.

Berdasarkan jenis kelamin dengan tingkat pengetahuan siswa dan siswi SMA Muhammadiyah 01 Medan mengenai penurunan ketajaman penglihatan menunjukkan lebih banyak responden perempuan dengan tingkat pengetahuan baik sebanyak 34 (81.0%) responden dibandingkan dengan laki-laki sebanyak 33 (75.0%) responden.

Laki-laki lebih fokus pada kesuksesan secara kompetitif dan cenderung mengabaikan aturan demi kesuksesan maka hal ini tidak berbanding lurus dengan kemampuan kognitif seseorang. Sedangkan perempuan lebih berorientasi pada tugas dan kurang kompetitif. Perempuan lebih rajin, tekun dan teliti ketika diberi tugas atau mengerjakan sesuatu.⁸

Berdasarkan usia dengan tingkat pengetahuan siswa dan siswi SMA Muhammadiyah 01 Medan mengenai penurunan ketajaman penglihatan menunjukkan lebih banyak usia 17 tahun yang memiliki tingkat pengetahuan baik sebanyak 46 (75.4%) responden. Hal ini dikarenakan jumlah responden yang berumur 17 tahun lebih banyak yaitu 61 (70.9%) responden.

Usia seseorang juga berpengaruh terhadap daya tangkap dan pola pikir seseorang. Semakin bertambah usia maka semakin berkembang pula daya tangkap dan pola pikirnya, sehingga pengetahuan seseorang akan semakin baik.⁸

Penelitian ini tidak sejalan dengan peneliti Kuhapriya Selvarajah dilakukan di SMA Swasta Raksana di Kota Medan dengan hasil tingkat pengetahuan tentang kesehatan mata dalam kategori tingkat pengetahuan cukup sebanyak 62 (51.7%) orang diikuti dengan responden yang memiliki tingkat pengetahuan yang baik sebanyak 54

(45.0%) orang dan tingkat pengetahuan kurang sebanyak 4 (3.3%) orang.⁹

Penelitian ini sejalan dengan peneliti Fabiola C. Wulur dilakukan di SMP Frater Makassar diperoleh hasil sebanyak 16 orang responden laki-laki diinterpretasikan memiliki pengetahuan cukup tentang kesehatan mata (17,98%), sementara 33 responden laki-laki lainnya diinterpretasikan memiliki pengetahuan kurang tentang kesehatan mata (37,08%). Responden perempuan sebanyak 14 orang memiliki interpretasi pengetahuan terhadap kesehatan mata dalam kategori cukup (15,73%), sementara 26 orang responden perempuan memiliki interpretasi pengetahuan tentang kesehatan mata yang kurang (29,21%). Tidak ada responden yang memiliki interpretasi pengetahuan tentang kesehatan mata dalam kategori baik.¹⁰

Penelitian ini juga sejalan dengan yang dilakukan oleh Viany S. H. Lupa, J.S.M. Saerang dan Yamin Tongku yang dilakukan di SMA Negeri 7 Manado hasil dari penelitian tersebut yaitu berdasarkan jenis kelamin didapatkan pada responden perempuan tergolong kurang 38,8% dan responden laki-laki tergolong sangat kurang 19,4% sedangkan berdasarkan usia pengetahuan responden berdasarkan usia didapatkan usia 16 tahun berpengetahuan sangat kurang 19,6%, umur 17 berpengetahuan kurang 38,1%, dan umur 18 tahun berpengetahuan sangat kurang 0,6%.

Dalam penelitian ini tidak ditemukan adanya keterbatasan dalam penelitian. Bagi peneliti selanjutnya diharapkan dapat menambahkan jumlah pengambilan sampel, dan tidak hanya dengan metode satu kali pengambilan sampel (*cross sectional*) tetapi dapat diambil dua kali pengambilan sampel sehingga terlihat kemajuan dari pengetahuan siswa dan siswi mengenai penurunan ketajaman penglihatan. Selain itu, dapat dilakukan pemeriksaan visus terlebih dahulu sehingga dapat dihubungkan antara hasil pemeriksaan visus siswa dan siswi dengan tingkat pengetahuan siswa dan siswi. Bagi tenaga kesehatan diharapkan mengadakan penyuluhan tentang kesehatan mata di sekolah-sekolah agar para siswa dan siswi lebih tahu

bagaimana pentingnya menjaga kesehatan mata.

5. KESIMPULAN

Responden yang berjumlah 86 siswa/siswi SMA muhammadiyah 01 Medan kelas XII dan telah memenuhi kriteria penelitian diperoleh bahwa responden perempuan dengan kategori tingkat pengetahuan baik lebih banyak daripada responden laki-laki. Responden yang berumur 17 tahun dengan tingkat pengetahuan baik paling banyak diantara lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lupa VSH, Saerang JSM, Tongku Y. Gambaran Pengetahuan Siswa Kelas Xii Sma Negeri 7 Manado Terhadap Miopia. *e-CliniC*. 2016;4(1):4-7. doi:10.35790/ecl.4.1.2016.10979
2. Adile A V, Tongku Y, Rares LM. Kelainan refraksi pada pelajar SMA Negeri 7 Manado. 2016;4:2-5.
3. WHO. *Global Data on Visual Impairments 2010*. World Health Organization; 2012.
4. Ilyas H S. *Kelainan Refraksi Dan Koreksi Penglihatan*. Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2004.
5. WHO, IAPB. *Global Initiative for the Elimination of Avoidable Blindness: Action Plan 2006-2011*. World Health Organization; 2007.
6. Ratanna RS, Rares LM, Saerang JSM. Kelainan Refraksi pada Anak Di Blu RSU Prof. Dr. R.D. Kandou. *J e-CliniC*. 2014;2.
7. Kemenkes BP. Riset Kesehatan Dasar. *Director*. 2013;15(2):232-233. doi:10.22201/fq.18708404e.2004.3.66178
8. Widyaswara PA, Yuwono P. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Tingkat Pengetahuan Masyarakat dalam Mitigasi Bencana Alam Tanah Longsor. Published online 2017:305-314.
9. Selvarajah K. Tingkat pengetahuan pelajar sekolah menengah atas (SMA) terhadap

10. kesehatan mata di kota Medan.
Published online 2010.
Wulur FC. *Tingkat Pengetahuan
Siswa-Siswi Tentang Kesehatan*

Mata Di SMP Frater Makassar.
Vol 102.; 2017.
doi:10.1002/ejsp.2570



Penelitian

PERBANDINGAN HASIL FRAMINGHAM RISK SCORE (FRS) DAN QRISK2 PADA DEWASA USIA PRODUKTIF TERHADAP WHO CHART

Isra Sabrina,¹ Ika Krisnawati²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas
Kedokteran, Universitas Trisakti, Jakarta

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Universitas Trisakti,
Jakarta

ABSTRAK

Pendahuluan: FRS dan QRISK2 adalah algoritma penilaian risiko penyakit kardiovaskuler (PKV) yang direkomendasikan oleh *American Heart Assosiation* sebagai pedoman untuk deteksi dini risiko PKV dalam upaya menurunkan angka morbiditas dan mortalitas akibat PKV, sehingga penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana perbandingan hasil penilaian risiko PKV menggunakan FRS dan QRISK2 pada dewasa usia produktif di Jakarta.

Metode: Penelitian ini menggunakan studi uji diagnostik dengan desain potong lintang pada 173 responden di kelurahan Wijaya Kusuma, Grogol, Jakarta Barat pada bulan September-November 2018. Data penelitian adalah data primer berupa data diri beserta riwayat penyakit dan hasil pengukuran tekanan darah, kadar kolesterol, dan IMT. Semua data primer dihitung menggunakan kalkulator dalam jaringan FRS dan QRISK2 dan dianalisis menggunakan program SPSS.

Hasil: Didapatkan nilai ROC berurutan-turut FRS dan QRISK2 sebesar 0.60 dan 0.69. Kemudian untuk sensitifitas, spesifitas, nilai prediksi positive, dan nilai prediksi negative FRS sebesar 31%, 90%, 35%, dan 88%. Sementara itu untuk QRISK2 sebesar 58%, 81%, 34%, dan 91%. Sehingga dari hasil analisis dapat disimpulkan bahwa QRISK2 memiliki nilai kepercayaan lebih besar pada populasi dibandingkan FRS.

Kesimpulan: Penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan hasil prediksi risiko PKV menggunakan FRS dan QRISK2. Berdasarkan nilai sensitifitas dan spesifitas, didapatkan QRISK2 lebih baik dibandingkan FRS. Akan tetapi, berdasarkan nilai praduga positif dan negatif, FRS lebih baik dibandingkan QRISK2. Sehingga dapat disimpulkan pada penelitian ini, penggunaan FRS untuk prediksi risiko PKV pada layanan primer lebih baik dibandingkan QRISK2.

Kata kunci: PKV, *Framingham Risk Score*, QRISK2

COMPARISON OF FRAMINGHAM RISK SCORE (FRS) AND QRISK2 RESULT FOR ADULT IN PRODUCTIVE AGE TO WHO CHART

ABSTRACT

Background: Framingham Risk Score and QRISK2 are cardiovascular disease (CVD) risk prediction recommended by American Heart Association for early detection of CVD to reduce morbidity and mortality. The primary purpose of this research is to compare the result from FRS and QRISK2 for adult in productive age in Jakarta.

Method: This research is conducted using a cross-sectional diagnostic test. We collected primary data from 173 respondents in Wijaya Kusuma, Grogol, Jakarta Barat from September 2018 to November 2018. The data collected are medical history and results from blood pressure, cholesterol, and BMI. All the data entry is calculated by FRS and QRISK2 online calculator, then further analyzed by SPSS program.

Results: ROC value for FRS and QRISK2 are 0.60 and 0.69. The sensitivity, spesifity, positive predicting value, and negative predicting value for FRS are 31%, 90%, 35%, and 88%. In another hand, QRISK2 are 58%,81%, 34%, and 91%. This analysis shows that QRISK2 have a higher accuracy compared to FRS.

Conclusion: This research shows that there is a difference between FRS and QRISK2 in CVD risk calculation. QRISK2 have higher sensitivity and spesifity compared to FRS, but FRS have a better positive and negative predicting value compared to QRISK2. From this research we concluded that use FRS to predict CVD risk in primary care is better compared to QRISK2.

Key Words: CVD, Framingham Risk Score, QRISK2

1. PENDAHULUAN

Pencegahan terhadap penyakit kardiovaskuler merupakan tindakan terkoordinasi pada tingkat populasi yang ditargetkan pada individu. Salah satu tindakan pencegahan yang dapat dilakukan adalah penilaian terhadap risiko kejadian penyakit kardiovaskuler (PKV) melalui algoritma penilaian faktor risiko PKV. Adanya tindakan pencegahan primer terutama pada individu sehat diharapkan dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas akibat PKV. Disamping itu, dengan adanya pencegahan primer terhadap kejadian PKV dapat menurunkan biaya kesehatan secara efektif terutama pada populasi dengan risiko tinggi⁽¹⁾. Data WHO menyebutkan bahwa terdapat 17 juta orang di dunia meninggal akibat PKV dan lebih dari 3 juta kematian terjadi sebelum usia 60 tahun⁽²⁾. Di Indonesia, prevalensi penyakit jantung koroner sebesar 1,5%, sedangkan stroke 12,1%⁽³⁾.

Peningkatan kejadian PKV tidak luput dari adanya faktor risiko yang dapat dibedakan dalam 3 kelompok besar (WHO), yaitu faktor risiko pola hidup,

kardiometabolik, dan kelompok lainnya seperti usia dan jenis kelamin. Faktor risiko pola hidup dan kardiometabolik memiliki porsi peran yang besar dalam peningkatan risiko penyakit kardiovaskuler⁽³⁾. Dua kelompok faktor ini juga merupakan faktor risiko yang dapat dimodifikasi, sehingga jika dapat dikendalikan akan memberikan efek pada penurunan kejadian PKV⁽⁴⁾. Berdasarkan salah satu uji klinis hasil penelitian di Amerika Serikat oleh D'Agostino dkk, menunjukkan bahwa koreksi terhadap faktor risiko yang dapat dimodifikasi dapat mengurangi kemungkinan kejadian PKV⁽⁵⁾.

Canadian Cardiovascular Society merekomendasikan *Framingham Risk Score* (FRS) sebagai salah satu algoritma penilaian yang dapat digunakan untuk menghitung risiko kejadian PKV pada 10 tahun mendatang⁽⁶⁾. FRS merupakan salah satu algoritma penilaian risiko PKV; dikembangkan oleh Framingham Heart Study yang kemudian digunakan oleh praktisi klinis di dunia untuk membantu mengidentifikasi risiko PKV individu maupun dalam evaluasi pengobatan.

FRS adalah algoritma penilaian yang telah tervalidasi, baik untuk pria maupun wanita dalam populasi yang berbeda dan merupakan algoritma yang paling sering digunakan di dunia saat ini^(7-8,9). Berdasarkan hasil dari salah satu penelitian pada tahun 2014 (Sharmine selvarajah, dkk) disimpulkan bahwa FRS merupakan salah satu algoritma yang dapat digunakan pada populasi Asia terutama penilaian risiko PKV pada pria⁽⁹⁾, akan tetapi penelitian lain yang dilakukan di London pada tahun 2014 (Therese Tillin, dkk) menyebutkan bahwa FRS memiliki penilaian yang kurang baik pada wanita di Asia Selatan dan Afrika⁽¹⁰⁾.

Risiko PKV juga berkaitan erat dengan riwayat penyakit penyerta seperti penyakit ginjal kronis, fibrilasi atrium, reumathoid arthritis dan riwayat pengobatan tekanan darah yang dimuat pada algoritma QRISK2 sebagai alternatif penilain risiko PKV 10 tahun mendatang^(11,12). Berdasarkan salah satu penelitian yang dilakukan oleh Therese Tillin dkk (2014), ditemukan bahwa algoritma QRISK2 memiliki penilaian dan kalibrasi yang lebih baik terutama pada etnik Asia Selatan dan Eropa dibandingkan dengan algoritma FRS⁽¹⁰⁾. Adapun penelitian kohort lain yang dilakukan di United Kingdom oleh Tjeerd Pieter dkk (2014) dalam penilaian kinerja diskriminasi dan kalibrasi algoritma penilaian risiko 10 tahun PKV, didapatkan bahwa QRISK2 memiliki nilai yang lebih baik dibandingkan dengan FRS⁽¹³⁾. Akan tetapi, sebuah penelitian di India oleh Naveen Gerg dkk (2017) menemukan bahwa FRS merupakan algoritma yang memberikan hasil paling baik dalam penilaian risiko PKV terutama pada kelompok berisiko tinggi serta berguna untuk terapi pencegahan daripada QRISK2 dan algoritma penilaian risiko PKV lainnya⁽¹⁴⁾.

Penelitian lain yang dilakukan oleh Ofori Sandra O dkk menemukan bahwa algoritma prediski risiko PKV yang ideal adalah yang berasal dari populasi dimana algoritma tersebut akan digunakan, sehingga penggunaan diagram sederhana seperti diagram WHO *Chart* lebih direkomendasikan terutama untuk prediski risiko PKV pada negara berkembang⁽¹⁵⁾. Indonesia sendiri merupakan salah satu negara yang

memiliki perhitungan grafik WHO *Chart* secara langsung yang dikembangkan sesuai dengan demografi berdasarkan 14 sub-wilayah epidemiologis WHO⁽¹⁶⁾.

Baik FRS maupun QRISK2 merupakan rekomendasi kelas I dari *American Collage of Cardiology* dan *American Heart Assosiation* sebagai pedoman untuk deteksi dini risiko PKV^(11,17). Oleh sebab itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan hasil FRS dan QRISK2 terhadap risiko PKV pada dewasa usia produktif di Indonesia dan khususnya di Jakarta, sehingga dapat bermanfaat sebagai upaya pencegahan primer kejadian PKV melalui deteksi dini risiko PKV.

2. METODE

Rancangan penelitian yang digunakan adalah penelitian uji diagnostik dengan metoda pendekatan *cross sectional*, dimana peneliti hanya melakukan pengukuran satu kali untuk mendapatkan hasil pengukuran risiko PKV menggunakan *Framingham Risk Score* dan QRISK2 pada 173 responden di kelurahan Wijaya Kusuma, Grogol Petamburan, Jakarta Barat yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Penelitian ini menggunakan data primer berupa formulir data diri serta riwayat penyakit dan hasil pengukuran tekanan darah sitolik, kolesterol total, dan IMT. Kemudian data primer akan dianalisis menggunakan program SPSS untuk Mac. Parameter yang dinilai pada uji diagnostik ini adalah nilai sensitifitas, spesifitas, nilai duga positif, dan nilai duga negatif.

3. HASIL

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan pada 173 responden, didapatkan sebanyak 13.3% subjek penelitian yang memiliki risiko tinggi PKV berdasarkan algoritma FRS, sementara itu menggunakan algoritma QRISK2 didapatkan sebanyak 24.9%. Hasil analisis algoritma FRS terhadap WHO *Chart* didapatkan nilai *Reciever Operating Characteristic* (ROC) sebesar 0.60 dengan *Confident Interval* (CI) 95% yaitu nilai kepercayaan pada populasi sebenarnya sebesar 0.47-0.73. Selanjutnya untuk sensitivitas algoritma FRS didapatkan nilai sebesar 31%

dengan spesifitas sebesar 90%, nilai prediksi positif sebesar 35% dengan nilai prediksi negative sebesar 88%, rasio kemungkinan positif (*Likelihood Ratio Positive*/(LR +) didapatkan nilai sebesar 3, dan rasio kemungkinan negative (*Likelihood Ratio Negative*/LR-) didapatkan nilai sebesar 0.7. Sementara itu, hasil analisis algoritma QRISK2 terhadap WHO Chart didapatkan nilai *Receiver Operating Characteristic* (ROC) sebesar 0.69 dengan *Confident Interval* (CI) 95% yaitu nilai kepercayaan pada populasi sebenarnya sebesar 0.57-0.81. Selanjutnya untuk sensitivitas algoritma QRISK2 didapatkan nilai sebesar 58% dengan spesifitas sebesar 81%, nilai prediksi positif sebesar 34% dengan nilai prediksi negative sebesar 91%, rasio kemungkinan positif (*Likelihood Ratio Positive*/(LR +) didapatkan nilai sebesar 3, dan rasio kemungkinan negative (*Likelihood Ratio Negative*/LR-) didapatkan nilai sebesar 0.53.

4. PEMBAHASAN

Analisis data penelitian menggambarkan bahwa nilai sensitivitas algoritma FRS lebih rendah dibandingkan QRISK2 dengan makna proporsi individu yang memiliki risiko tinggi berdasarkan WHO (sebagai *gold standard*) yang diidentifikasi memiliki risiko tinggi oleh algoritma QRISK2 lebih banyak dibandingkan dengan algoritma FRS. Sementara itu, hasil analisis spesifitas menunjukkan bahwa algoritma FRS memiliki proporsi prediksi risiko rendah lebih baik dibandingkan dengan QRISK2. Kemudian hasil analisis PPV pada algoritma FRS dan QRISK2 menunjukkan bahwa algoritma FRS memberikan gambaran prediksi risiko tinggi yang lebih baik dibandingkan dengan QRISK2, sedangkan hasil analisis NPV menunjukkan bahwa algoritma QRISK2 memberikan gambaran kemungkinan prediksi risiko rendah yang lebih baik dibandingkan dengan FRS. Hasil analisis risiko kemungkinan positif atau *Likelihood Ratio Positive* (LR+) menunjukkan bahwa peluang populasi yang berisiko memiliki prediksi risiko PKV rendah, baik menggunakan algoritma FRS maupun QRISK2, yaitu 3 kali lebih besar dibandingkan dengan prediksi menggunakan *WHO Chart*, sedangkan

rasio kemungkinan negative atau *Likelihood Ratio Negative* (LR-) menunjukkan bahwa peluang populasi yang berisiko memiliki prediksi risiko PKV tinggi menggunakan algoritma FRS lebih besar dibandingkan dengan QRISK2 dan WHO. Salah satu penelitian kohort yang dilakukan oleh Pike Mindy M dkk selama 3 tahun pada rentang usia 30-75 tahun di USA menemukan bahwa QRISK2 memiliki nilai prediksi yang lebih baik dibandingkan FRS pada populasi yang berisiko tinggi⁽¹⁸⁾. Akan tetapi, penelitian yang dilakukan oleh Naveen Gerg dkk dengan metode *cross-sectional* menemukan bahwa di India hasil prediksi algoritma FRS memberikan hasil paling baik dibandingkan dengan algoritma lain, termasuk *WHO Chart* dan QRISK2⁽¹⁴⁾. Pada penelitian ini, ditemukan bahwa hasil analisis ROC menunjukkan bahwa algoritma QRISK2 memiliki hasil yang lebih baik dalam prediksi risiko tinggi PKV dibandingkan dengan FRS, meskipun kedua algoritma memiliki nilai prediksi diatas kurva ROC atau diatas nilai kepercayaan pada populasi lebih dari 50%.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Ofori Sandra N dkk bahwa algoritma penilaian risiko PKV yang ideal adalah yang berasal dari populasi dimana algoritma tersebut akan diterapkan⁽¹⁵⁾, maka untuk di Indonesia khususnya di Jakarta dapat disimpulkan bahwa penggunaan QRISK2 lebih baik dibandingkan FRS untuk populasi dengan risiko tinggi, sedangkan untuk populasi dengan risiko rendah FRS lebih baik dibandingkan QRISK2.

5. SIMPULAN

Terdapat perbedaan hasil penilaian risiko PKV menggunakan algoritma FRS dan QRISK2. Berdasarkan hasil analisis nilai ROC, dapat disimpulkan bahwa kedua algoritma memiliki nilai taraf kepercayaan diatas taraf kepercayaan populasi yaitu lebih dari 50% dan QRISK2 memiliki nilai yang lebih baik dibandingkan FRS. Meskipun demikian, berdasarkan analisis sensitivitas, spesifitas, PPV, dan NPV kedua algoritma ini belum memenuhi kriteria sebagai acuan standar baku penilaian risiko PKV.

DAFTAR PUSTAKA

1. Piepoli F Massimo, Hoes W Arno, Agewall Stefan, Albus Christian, Brotons Carlos, Catapano L Alberico, et al. 2016 European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Heart Journal* 2016; 37:2315-81. Accessed June 4, 2018
2. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Mendis S, Puska P, Norrving B editors World Health Organization in Collaboration with the World Heart Federation and World Stroke Organization, Geneva 2011:2-7
3. Riset Kesehatan Dasar 2013. Available at www.depkes.go.id/resources/download/general/Hasil%20Risksdas%202013.pdf. Accessed April 12, 2018
4. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Available at www.depkes.go.id/download.php?file.../pusdatin/infodatin/infodatin-jantung.pdf. Accessed April 12, 2018
5. D'Agostino RB, Pencina MJ, Massaro JM, Coady S. Cardiovascular Disease Risk Assessment: Insight from Framingham. *Global Heart* 2013;8(1):11-23. doi:10.1016/j.gheart.2013.01.001. Accessed April 12, 2018
6. Genest J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell N, Carpentier A, et al. 2009. Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult: 2009 recommendations. *Can J Cardiol* 2009;25:567-569. Accessed April 12, 2018
7. Khalili Davood, Hadaegh Farzad, Soori Hamid, Steyerberg Ewout W, Bazorgmanesh Mohammadreza, Azizi Fereidoun. Clinical Usefulness of The Framingham Cardiovascular Risk Profile Beyond Its Statistical Performance. *American Journal of Epidemiology* 2012;176(3):177-186. Accessed April 14, 2018
8. Chia Yook Chin, Gray Sarah YW, Ching Aiew M, Lim Hooi Min, Chinna Karuthan. Validation of The Framingham General Cardiovascular Risk Score in Multiethnic Asian Population: a Retrospective Cohort Study. *BMJ Open* 2015;5:e007324. Accessed April 14, 2018
9. Selvarajah Sharmini, Kaur Gurpreet, Haniff Jamaiyah, Cheong Kee Chee, Hiong Tee Guat, Bots Mivhiel L, et al. Comparison of The Framingham Risk Score, SCORE, and WHO/ISH Cardiovascular Risk Prediction Models in an Asia Population. *International Journal of Cardiology* 2014;176(1):211- Accessed April 15, 2018
10. Tillin Therese, Huges Alun D, Whincup Peter, Mayet Jamil, Sattar Naveed, McKeigue Paul M, et al. Ethnicity and Prediction of Cardiovascular Disease: Performance of QRISK2 and Framingham Scores in UK Tri-ethnic Prospective Cohort Study. *Heart* 2014;100:60-7. Accessed April 21, 2018
11. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Seikh Aziz, Brindle P. Predicting Cardiovascular Risk in England and Wales: Prospective Derivation and Validation of QRISK2. *BMJ* 2008;336:1475-82. Accessed April 21, 2018
12. Sohn C, Kim J, Bae W. The Framingham Risk Score, Diet, and Inflammatory Markers in Korean Men with Metabolic Syndrome. *Nutr Res Pract* 2012;6(3):246-253. doi: 10.4162/nrp.2012.6.3.246. Accessed April 14, 2018
13. Van Staa Tjeerd Pieter, Gulliford Martin, Ng Edmond S W, Goldacre Ben, Smeeth Liam. Prediction of Cardiovascular Risk Using Framingham, ASSIGN, and QRISK2: How Well DO They Predict Individual Rather than Population Risk?. *PLoS ONE* 2014;9(10): e106455. Accessed April 20, 2018
14. Garg Naveen, Muduli Subrat K, Kapoor Aditya, Tewari Satyendra, Kumar Sudeep, Khanna Roopali, et

- al. Comparison of Different Cardiovascular Risk Score Calculators for Cardiovascular Risk Prediction and Guideline Recommended Statin Uses. *Indian Heart Journal* 2017;69:458-63. Accessed Mei 1, 2018
15. Ofori Sandra N, Odia Osaretin J. Risk Assessment in The Prevention of Cardiovascular Disease in Low-resource Settings. *Indian Heart Jurnal* 2016;68(3):391-98. Accessed April 17, 2018
16. World Health Organization. WHO/ISH Risk Prediction Charts. Available at sh-world.com/downloads/.../colourcharts_24_Aug_07.pdf. Accessed June 4, 2018
17. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2010;122:e584–e636. Accessed April 12, 2018
18. Pike Mindy M, Decker Paul A, Larson Nicholas B, Sauver Jenniver L, Takahashi Paul Y, Roger Veronique L, et al. Improvement in Cardiovascular Risk Prediction with Electronic Health Records. *J Cardiovas Transl Res* 2016;9(3):214-22. Accessed Mei 1, 2018

Penelitian

UJI EFEKTIVITAS MADU DIBANDINGKAN DENGAN *POVIDONE IODINE* TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA SAYAT PADA MENCIT (*MUS MUSCULUS*)

M. Fahriza Winaldha Nasution,¹ Yenita,²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah
Sumatera Utara, Medan

²Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran,
Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Medan

ABSTRAK

Latar Belakang: Penyembuhan luka secara medis umumnya dapat dipercepat dengan pengolesan preparat antibiotik atau gel penutup luka salah satunya adalah *povidone iodine* 10%. Namun bahan tersebut berefek samping dan kurang ekonomis. Sehingga diperlukan alternatif yang lebih murah dan mudah didapat, salah satunya dengan pemberian madu. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan efektivitas perawatan luka menggunakan madu 50% dan 100% terhadap penyembuhan luka sayat dibandingkan dengan *povidone iodine* 10% .

Metode: Penelitian eksperimental uji hewan coba di laboratorium. Dalam penelitian ini digunakan 32 ekor mencit jantan yang dibagi ke dalam empat kelompok perlakuan selama maksimal 14 hari yaitu kelompok yang tidak diberi perlakuan (K-), *povidone iodine* 10% (K+), madu 50% (P1), dan madu 100% (P2). Luka iris dibuat sejajar dengan tulang punggung mencit dengan panjang 1,5 cm dan lebar 2 mm, kedalaman sampai jaringan subkutan. dilakukan pengamatan setiap hari untuk melihat tanda-tanda penyembuhan luka secara makros.

Hasil: Kelompok P2 didapati perbedaan waktu penyembuhan luka yang signifikan terhadap kelompok K+ selama 2,17 hari. Sedangkan kelompok P1 tidak ada perbedaan waktu penyembuhan luka yang signifikan terhadap kelompok K+.

Pembahasan: Dari uji efektivitas kelompok madu 50% dan *povidone iodine* 10% dibandingkan dengan kelompok madu 100% diperoleh $p < 0,05$, dimana waktu penyembuhan lebih cepat pada kelompok madu 100% daripada kelompok madu 50% dan *povidone iodine* 10%, hal ini berkaitan dengan efek fisik madu seperti keasaman, *osmotic*, kimia, dan aktivitas antimikroba merupakan sumber utama dalam penyembuhan luka.

Kesimpulan: Pemberian Madu 100% lebih efektif dalam menyembuhkan luka sayat dibandingkan dengan pemberian madu 50% dan *povidone iodine* 10%.

Kata Kunci: Luka sayat, Madu, *Mus musculus*, *Povidone iodine*

EFFECTIVITY TEST OF HONEY WITH POVIDONE IODINE ON THE HEALING OF CUTTING WOUNDS IN MICE (*MUS MUSCULUS*)

ABSTRACT

Background: Wound healing may be accelerated by an antibiotic preparation or wound covering gel can be applied medically, one of this is povidone iodine 10%. However, these materials have side effects and are less economical. Therefore, we need a cheaper and easier alternative, honey is one kind of option. Honey effects such as acidity, osmotic effects, chemical effects, and antimicrobial activity are the main sources in wound healing. This study aims to prove the effectiveness of wound treatment using 50% honey and 100% on wound healing compared to povidone iodine 10%.

Methods: Experimental study of animal was held in the laboratory. In this study, 32 male mice were divided into four treatment groups for a maximum of 14 days, namely the untreated group (K-), 10% of povidone iodine (K+), 50% of honey (P1), and 100% of honey (P2). The incised wound was made parallel to the mice's spine with a length of 1.5 cm and a width of 2 mm, depth to the subcutaneous tissue. Daily observations were carried out to see signs of macro wound healing.

Results: There was a significant difference time in wound healing between P2 group with the K+ group up to 2,17 days. While the P1 group had no significant difference time in wound healing to the K+ group.

Discussion: From the effectiveness test of the 50% honey and 10% povidone iodine groups compared to the 100% honey group, it was obtained $p < 0.05$, where the healing time in the 100% of honey group was faster than the 50% of honey group and 10% povidone iodine, This is related to the physical effects of honey such as acidity, osmotic, chemical, and antimicrobial activity which is the main source in wound healing.

Conclusion: 100% Honey is more effective in healing wound cuts than 50% honey and povidone iodine 10%.

Keywords: Honey, *Mus musculus*, Povidone iodine, The cut

1. PENDAHULUAN

Luka adalah terputusnya kontinuitas jaringan karena cedera atau pembedahan. Luka dapat diklasifikasikan berdasarkan struktur anatomis, sifat, lama penyembuhan, dan proses penyembuhan.^[1] Klasifikasi berdasarkan struktur lapisan kulit, meliputi: superfisial, yang melibatkan lapisan epidermis; *partial thickness*, yang melibatkan lapisan epidermis dan dermis; dan *full thickness* yang melibatkan epidermis, dermis, lapisan lemak, *fascia*, dan bahkan sampai ke tulang.^[2]

Dalam perawatan luka untuk mempercepat penyembuhan luka secara medis bisa dioles preparat antibiotik atau gel penutup luka. Sebelum gel penutup luka dan cairan antiseptik dengan berbagai merek di pasaran, secara tradisional sejumlah tanaman dan hewan

telah digunakan untuk penyembuhan luka dan mencegah peradangan.^[4] Tepi luka dapat dipertemukan dengan dijahit, namun untuk luka kecil atau sedang hal ini dinilai kurang ekonomis karena meskipun tanpa dijahit luka dapat sembuh dengan sendirinya apabila tidak ada infeksi yang menyertainya.^[5] Pada penyembuhan luka, ada beberapa faktor yang mempengaruhi, yaitu faktor internal dan faktor eksternal. Faktor eksternal penyembuhan luka antara lain seperti kebersihan, suhu, dan makanan, adapun faktor internal penyembuhan luka antara lain seperti usia dan jenis kelamin.^[6]

Dalam pedoman WHO, irigasi povidon-iodin lebih efektif untuk penyembuhan luka dibandingkan irigasi larutan normal saline.^[14] Namun disatu sisi kandungan dari *povidone iodine* 10% dapat menimbulkan iritasi pada luka,

saat proses penyembuhan luka berlangsung.^[4]

Cara yang disebutkan di atas tergolong kurang ekonomis, sehingga diperlukan terobosan untuk mencari alternatif lain yang lebih murah dan mudah didapat di sekitar kita, salah satunya dengan pemberian madu.^[5]

Madu merupakan sebuah cairan yang menyerupai sirup yang dihasilkan oleh lebah madu.^[7] Madu adalah larutan gula monosakarida yang terkonsentrasi, yang mengarah ke *hygroscopicity* dengan aktivitas air rendah. Ketika konsentrat madu diterapkan pada mikroorganisme, madu memiliki efek antimikroba. PH madu umumnya antara 3,2 dan 4,5. Tingkat pH yang relatif asam ini akan menghambat pertumbuhan banyak bakteri. efek fisik madu seperti keasaman, efek *osmotic*, dan efek kimianya seperti aktivitas antimikroba merupakan sumber utama dalam penyembuhan luka.^[8]

Madu digunakan untuk berbagai macam luka, di antaranya luka bakar dan bisul. Aplikasi madu pada luka tersebut dapat meningkatkan penyembuhan lebih cepat dengan menghilangkan infeksi, merangsang pertumbuhan jaringan, regenerasi, dan mencegah dehidrasi dari sebagian yang terinfeksi.^[8] Selain memiliki efek antimikroba, madu juga memiliki anti inflamasi dan meningkatkan *fibroblastik* serta *angioblastik*. Telah dilakukan penelitian terhadap kandungan madu menyebutkan bahwa unsur terbesar komponen madu adalah glukosa dengan kadar fruktosa paling besar (76,8%) disamping mineral dan vitamin.^[9]

Madu memiliki beberapa khasiat, termasuk menjadi makanan dan diet tambahan, dan dapat digunakan dalam produk kosmetik. Madu bisa menjadi bagian dari farmasi karena memiliki aktivitas antibakteri dan antioksidan.^[9] Dalam proses penyembuhan luka aktivitas antibakteri yang terkandung dalam madu akan menekan infeksi, aktifitas anti inflamasi akan mengurangi edema, serta daya regenerasi jaringannya diharapkan mempercepat proses kesembuhan luka.^[5]

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan efektivitas perawatan luka menggunakan madu 50% dan 100% terhadap penyembuhan luka sayat dibandingkan dengan *povidone iodine* 10%.

2. METODE

Penelitian eksperimental uji hewan coba di laboratorium untuk membandingkan efektivitas penyembuhan madu 50% dan 100% terhadap proses penyembuhan luka sayat dibandingkan dengan *povidone iodine* 10%.

Dalam penelitian ini Dilakukan observasi pada kelompok-kelompok eksperimen, dimana sampel dibagi menjadi 4 kelompok kemudian dilakukan pengamatan setiap hari untuk melihat tanda-tanda penyembuhan secara makros. Pengamatan ini dilakukan mulai awal perlakuan pemberian terapi sampai hari terakhir penyembuhan untuk mengetahui perubahannya.

Dalam penelitian ini digunakan 32 ekor mencit jantan yang dibagi ke dalam empat kelompok perlakuan yaitu tidak diberi perlakuan atau kontrol negatif (K-), diberi *povidone iodine* 10% (K+), diberi madu 50% (P1), dan diberi madu 100% (P2). masing-masing kelompok terdiri dari 8 ekor mencit yang terdiri dari 6 ekor mencit utama dan 2 ekor mencit cadangan jika mencit utama mati.

Masing-masing kelompok mencit dikandangan dalam 1 kandang yang terbuat dari bahan plastik. Semua mencit diberi pakan konsentrat 511R dan minum ad libitum. Pada bagian dasar kandang diberi sekam untuk menjaga suhu tetap optimal.

Sebelum penelitian di mulai, mencit diaklimatisasi selama 6 hari. Kemudian dibuat luka iris pada punggung tiap mencit dengan menggunakan *scalpel*. Luka iris dibuat sejajar dengan tulang punggung dengan panjang 1,5 cm dan lebar 2 mm, kedalaman sampai jaringan subkutan. Sebelum pembuatan luka, rambut sekitar punggung dicukur hingga bersih kemudian diusap dengan alkohol 70% untuk membersihkan kulit yang kotor.

Tabel 1. Waktu penyembuhan luka sayat.

Kelompok	Rata-rata lama penyembuhan luka sayat (hari)	Standar Deviasi	Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
K-	13,83	0,408	13,404	14,261
K+	10,50	0,547	9,925	11,074
P1	10,33	1,211	9,062	11,604
P2	8,33	0,516	7,791	8,875

Selanjutnya dilakukan perlakuan 2 kali sehari yaitu pagi dan sore selama 14 hari. Perlakuan dilakukan dengan menggunakan *cotton bud* kemudian dioleskan pada permukaan luka dengan sekali oles. Semua perubahan gambaran patologi anatomi berupa proses penyembuhan luka secara makros setiap harinya didokumentasikan. Lama waktu kesembuhan luka (hari) masing-masing kelompok perlakuan dicatat.

Data yang didapat dari setiap parameter (variabel) pengamatan dicatat dan disusun kedalam bentuk tabel. Data kuantitatif yang didapatkan, diuji kemaknaannya terhadap pengaruh kelompok perlakuan dengan bantuan program statistik komputer yakni program *Statistical Product and Service Solution* (SPSS). Apabila hasil uji normalitas dan homogenitas menunjukkan berbeda nyata $P > 0,05$ dilanjutkan dengan uji Anova, tetapi jika tidak berbeda nyata $P < 0,05$ maka dilanjutkan dengan uji Kruskal Wallis dan dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney untuk membandingkan antar kelompok.

3. HASIL PENELITIAN

Pada tabel 1. menunjukkan data waktu yang dibutuhkan untuk penyembuhan luka sayat pada sampel dari setiap kelompok penelitian. Luka dinilai secara klinis hingga tercapai epitelisasi sempurna.

Pada perlakuan K- diperoleh rata-rata waktu penyembuhan luka sayat dari 6 sampel adalah 13,83 hari. Pada perlakuan K+ diperoleh rata-rata waktu penyembuhan luka sayat dari 6 sampel adalah 10,50 hari. Pada perlakuan P1 diperoleh rata-rata waktu penyembuhan luka sayat dari 6 sampel adalah 10,33 hari. Pada perlakuan P2 diperoleh rata-rata waktu penyembuhan luka sayat dari 6 sampel adalah 8,33 hari. Didapati

waktu penyembuhan luka seiring dengan peningkatan konsentrasi madu yang digunakan.

Pada perlakuan K- diperoleh rata-rata waktu penyembuhan luka sayat dari 6 sampel adalah 13,83 hari. Pada perlakuan K+ diperoleh rata-rata waktu penyembuhan luka sayat dari 6 sampel adalah 10,50 hari. Pada perlakuan P1 diperoleh rata-rata waktu penyembuhan luka sayat dari 6 sampel adalah 10,33 hari. Pada perlakuan P2 diperoleh rata-rata waktu penyembuhan luka sayat dari 6 sampel adalah 8,33 hari. Didapati adanya tren positif dengan percepatan waktu penyembuhan luka seiring dengan peningkatan konsentrasi madu yang digunakan

Tabel 2. Hasil uji Mann-Whitney antara kelompok K- dan K+.

Kelompok	n	Mean	P
K-	6	13,83	0,002
K+	6	10,50	

Pada tabel 2. menunjukkan bahwa kelompok K- dibandingkan dengan K+ diperoleh $p < 0,05$ yang menunjukkan adanya perbedaan waktu penyembuhan yang signifikan antara kelompok K- dengan kelompok K+. Pada kelompok K+ waktu penyembuhan berlangsung lebih cepat daripada kelompok K-.

Tabel 3. Hasil uji Mann-Whitney antara kelompok K- dan kelompok P1.

Kelompok	n	Mean	P
K-	6	13,83	0,003
P1	6	10,33	

Pada tabel 3. menunjukkan bahwa kelompok K- dibandingkan dengan kelompok P1 diperoleh $p < 0,05$ yang menunjukkan adanya perbedaan waktu penyembuhan yang signifikan antara kelompok K- dengan kelompok P1. Pada

kelompok P1 waktu penyembuhan berlangsung lebih cepat daripada kelompok K-.

Tabel 4. Hasil uji Mann-Whitney antara kelompok K- dan P2.

Kelompok	n	Mean	P
K-	6	13,83	0,002
P2	6	8,33	

Pada tabel 4. menunjukkan bahwa kelompok K- dibandingkan dengan P2 diperoleh $p < 0,05$ yang menunjukkan adanya perbedaan waktu penyembuhan yang signifikan antara kelompok K- dengan kelompok P2.

Tabel 5. Hasil uji Mann-Whitney antara kelompok K+ dan kelompok P1.

Kelompok	n	Mean	P
K+	6	10,50	0,799
P1	6	10,33	

Pada tabel 5. menunjukkan bahwa kelompok K+ dibandingkan dengan kelompok P1 diperoleh $p > 0,05$ yang menunjukkan tidak adanya perbedaan waktu penyembuhan yang signifikan antara kelompok K+ dengan kelompok P1.

Tabel 6. Hasil uji Mann-Whitney antara kelompok K+ dan P2.

Kelompok	n	Mean	P
K+	6	10,50	0,003
P2	6	8,33	

Pada tabel 6. menunjukkan bahwa kelompok K+ dibandingkan dengan P2 diperoleh $p < 0,05$ yang menunjukkan adanya perbedaan waktu penyembuhan yang signifikan antara kelompok K+ dengan kelompok P2. Pada kelompok P2 waktu penyembuhan berlangsung lebih cepat daripada kelompok K+ .

Tabel 7. Hasil uji Mann-Whitney antara kelompok P1 dan kelompok P2.

Kelompok	n	Mean	P
P1	6	10,33	0,008
P2	6	8,33	

Pada tabel 7. menunjukkan bahwa kelompok P1 dibandingkan dengan P2 diperoleh $p < 0,05$ yang menunjukkan adanya perbedaan waktu penyembuhan yang signifikan antara kelompok P1

dengan kelompok P2. Pada kelompok P2 waktu penyembuhan berlangsung lebih cepat daripada kelompok P1 .

4. PEMBAHASAN

Dari uji efektivitas kelompok madu 50% dibandingkan dengan kelompok madu 100% diperoleh $p < 0,05$, menunjukkan adanya perbedaan waktu penyembuhan yang signifikan antara kelompok madu 50% dengan kelompok madu 100%. Pada kelompok madu 100%, dimana waktu penyembuhan berlangsung lebih cepat daripada kelompok madu 50%, efek fisik madu seperti keasaman, efek *osmotic*, dan efek kimianya seperti aktivitas antimikroba merupakan sumber utama dalam penyembuhan luka.^[8] Dimana pada saat konsentrasi madu diturunkan, maka efek fisik dan efek kimia madu sebagai antimikroba 50% lebih sedikit dibandingkan madu 100%.

Kelompok yang diberikan perlakuan dengan madu lebih cepat dibandingkan dengan kelompok K- dan kelompok yang diberi *povidone iodine* dalam penyembuhan luka perineum pada ibu postpartum, dimana terdapat faktor eksternal seperti kebersihan, suhu, dan makanan. Dan juga terdapat faktor internal seperti usia dan jenis kelamin, .^[6] Diah Wulandari dkk, menyebutkan bahwa madu multiflora 100% memberikan hasil yang terbaik dalam proses kesembuhan luka perineum pada ibu postpartum dibandingkan dengan *povidone iodine*.^[6]

Kelompok yang diberikan perlakuan dengan madu multiflora dan madu monoflora lebih cepat dibandingkan dengan kelompok kontrol dan kelompok yang diberi gentamicin 0,1%.^[10]

Diperoleh pengaruh pemberian madu terhadap penurunan TNF α dan ada pengaruh pemberian madu terhadap penyembuhan panjang dan lebar luka pada tikus galur wistar jantan. Kandungan gula yang tinggi pada madu mampu untuk menghambat pertumbuhan mikroba. Hal ini diyakini sebagai akibat dari efek osmotiknya, yang mencegah pertumbuhan bakteri sehingga mempercepat penyembuhan luka, kandungan gizi dan antioksidan, serta stimulasi kekebalan tubuh, dan senyawa tak dikenal lainnya.

Madu alami dan madu kemasan memiliki daya hambat terhadap pertumbuhan *Streptococcus beta hemolyticus Group A*. Madu alami memiliki daya hambat yang lebih kuat dibandingkan madu kemasan.^[11]

Madu adalah salah satu solusi alami yang sering digunakan dalam perawatan dan penyembuhan yang memiliki efek lebih cepat. Caranya dengan merangsang pertumbuhan jaringan dan efek epitelisasi.^[8]

Peranan madu dalam penyembuhan luka juga didukung oleh aktivitas antiinflamasi, antioksidan, serta kemampuan menstimulasi pengangkatan jaringan mati. Penggunaan madu untuk perawatan luka sebaiknya juga turut memperhatikan faktor dilusi oleh eksudat. Penetapan protokol standar penggunaan madu untuk perawatan luka sangat dianjurkan agar potensi madu dapat optimal.^[12]

Dari hasil penelitian uji efektivitas madu 100% dengan *povidone iodine* 10% dipengaruhi faktor internal dan eksternal dan kandungan madu 100% yang mengandung anti inflamasi, antimikroba dan antioksidan. Sehingga proses penyembuhan luka lebih cepat madu 100% daripada *povidone iodine* 10%.

Dari uji efektivitas kelompok kelompok *povidone iodine* 10% dibandingkan dengan kelompok madu 50% diperoleh $p > 0,05$ yang menunjukkan tidak adanya perbedaan waktu penyembuhan yang signifikan antara kelompok *povidone iodine* 10% dengan kelompok madu 50%.

Sesuai dengan penelitian Reni Puspita dkk, bahwa madu mengandung antioksidan dan gula yang tinggi. Sehingga gula pada madu tidak satu-satunya alasan untuk efek penyembuhan luka. Jika madu diencerkan dengan air untuk mengurangi kadar gula dan efek osmotiknya, hal itu masih bisa menghambat pertumbuhan bakteri yang menyebabkan infeksi luka.^[13]

Pemberian madu topikal efektif dalam mengontrol dan menghasilkan dasar luka bergranulasi bersih. Madu bekerja terutama sebagai medium hiperosmolar dan mencegah pertumbuhan bakteri. Madu juga memiliki viskositas tinggi yang membentuk sawar fisik dan menciptakan lingkungan basah;

sifat tersebut yang membantu dan mempercepat penyembuhan luka. Kandungan bahan makanan dari madu menambah persediaan bahan lokal yang mungkin membantu mempercepat reepitelisasi. Disamping itu, madu mengandung enzim katalase yang juga mempengaruhi proses penyembuhan luka.^[13]

Pada penelitian uji efektivitas madu 50% dengan *povidone iodine* 10% didapat waktu penyembuhan yang berbeda namun tidak signifikan dalam proses penyembuhan luka, hal ini dikarenakan madu 50% masih mengandung antioksidan dan gula yang mampu mempercepat proses reepitalisasi serta mengandung enzim katalase dalam proses penyembuhan luka.

5. SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan dapat diperoleh kesimpulan sebagai berikut:

Pemberian olesan madu 100% lebih efektif dalam menyembuhkan luka sayat dibandingkan dengan pemberian olesan madu 50% pada mencit dengan dosis masing-masing 2x/hari 1x oles.

Pemberian olesan madu 100% lebih efektif dalam menyembuhkan luka sayat dibandingkan dengan pemberian olesan *povidone iodine* 10% pada mencit dengan dosis masing-masing 2x/hari 1x oles. Hal ini dikarenakan Madu 100% mengandung lebih banyak antimikroba, antioksidan, antiinflamasi serta proses penyembuhan luka juga dipengaruhi oleh faktor internal dan eksternal.

Tidak ada perbedaan efektivitas penyembuhan luka sayat antara pemberian olesan madu 50% dan pemberian olesan *povidone iodine* 10% pada mencit dengan dosis masing-masing 2x/hari 1x oles.

6. SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut kepada manusia langsung untuk mengetahui apakah madu efektif dalam menyembuhkan luka sayat, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai variasi dan komposisi dosis terhadap madu dalam mempercepat penyembuhan luka sayat, dan juga perlu dilakukan lebih lanjut tentang perubahan yang terjadi secara mikroskopis pada proses penyembuhan luka sayat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jones RM. *ABC of Dermatology*. 6th ed. BMJ Books; 2014.
2. Kartika RW. *Perawatan Luka Kronis dengan Modern Dressing Teknik*. 2015;42(7):546-50.
3. Arisanty IP. *Konsep Dasar Manajemen Perawatan Luka*. EGC; 2014.
4. Rahmawati I. *Comparison of Acceleration Wound Treatment Using Chinese Scours Banana Leaves (Leucaena Glauca, Bentty and Povidone Iodine 10% in Guinea Pig's (Cavia Porcellus) Wound Growth Healing*. *J Wiyata*. 2015;2(1):227-34.
5. Gorda IW, Soma IG, Dharmayudha AAGO. *The Influence of honey in the incision wound recovery in mice (Mus musculus)*. 2011:1-5.
6. Wulandari D, Astuti WD. *Perbandingan Penyembuhan Luka Perineum Pada Ibu Postpartum Dengan Madu Vs Povidone Iodine Di Rb Amanda*. Yogyakarta. 2017.
7. Sakri FM. *Madu Dan Khasiatnya Suplemen Sehat Tanpa Efek Samping*. Yogyakarta: Diandra Pustaka Indonesia; 2015.
8. Rahmadi A. *Kitab Pedoman Pengobatan Nabi SAW Berdasarkan Tinjauan Hadist & Medis*. Wahyu Qolbu; 2019.
9. Jantakee K, Tragoolpua Y. *Activities of different types of thai honey on pathogenic bacteria causing skin diseases, tyrosinase enzyme and generating free radicals*. *Biol Res*. 2015;48:1-11.
10. Abdi AR. *Perbandingan Efektivitas Gentamisin dan Madu Terhadap Penyembuhan Luka Sayat Pada Mencit (Mus musculus) Strain Double Ditch Webster*. 2014.
11. Wineri E, Rasyid R, Alioes Y. *Artikel Penelitian Perbandingan Daya Hambat Madu Alami dengan Madu Kemasan secara In Vitro terhadap Streptococcus beta hemoliticus Group A sebagai Penyebab Faringitis*. 2013;3(3):376-80.
12. Gunawan NA. *Madu : Efektivitasnya untuk Perawatan Luka*. *Contin Prof Dev*. 2017;44(2):138-142.
13. Puspita R, Oenzil F, Desmiwati. *Pengaruh Pemberian Madu Asli Hutan Situnjung Terhadap TNF α Dan Penyembuhan Luka Pada Tikus Galur Wstar Jantan*. *J Kesehatan Andalas*. 2018;7(Supplement 2):30-3.
14. WHO. *Global guidelines on the prevention of surgical site infection*. 2016.
15. Rahman S, Rahmayani D. *Efektivitas Penggunaan Madu Campuran Terhadap Proses Penyembuhan Luka di Poli Kaki Diabetik Rumah Sakit Umum Daerah Ulin Banjarmasin Tahun 2016*. 2016;7:301-19.
16. Priscilla L. *Perbandingan Efektivitas Aplikasi Topikal Lidah Buaya (Aloe vera), Madu (Apis mellifera), dan Kombinasi Keduanya Terhadap Penyembuhan Luka Sayat Pada Kulit Mencit*. 2017.
17. Nurdiantini I, Prastiwi S, Nurmaningsari T. *Perbedaan Efek Penggunaan Povidone Iodine 10% dengan Minyak Zaitun terhadap Penyembuhan Luka Robek (Lacerated Wound)*. 2017;2(2).
18. Amiruddin A. *Al-Quran Tajwid Warna AL-MUASIR*. IV. Bandung: PT. Berkah Khazanah Intelektual; 2019.
19. Wijaya IMS. *Perawatan Luka Dengan Pendekatan Multidisiplin*. Ed. I. Yogyakarta: 2018.
20. Kasture A V., Wadodkar SG. *Pharmaceutical Chemistry - I*. Pune: Nirali Prakashan; 2015.

Penelitian

FAKTOR-FAKTOR KONVERSI BTA PENDERITA TB PARU DI RUMAH SAKIT UMUM HAJI MEDAN

Ayunda Pratiwi L. Tobing¹, Ance Roslina²

¹Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah
Sumatera Utara

²Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran
Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

ABSTRAK

Latar Belakang : Tuberkulosis (TB) paru adalah penyakit menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Beberapa yang menjadi faktor risiko terjadinya penyakit TB paru diantaranya adalah usia, jenis kelamin, riwayat OAT, penyakit penyerta seperti DM dan HIV, serta konsumsi rokok dan alkohol. Pemeriksaan biakan sputum merupakan *gold standard* yang digunakan dalam memantau pengobatan pada pasien TB. Evaluasi konversi BTA dari positif menjadi negatif bakteri *M. tuberculosis* merupakan indikator yang penting untuk memantau pengobatan pada pasien TB.

Tujuan : Mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi konversi BTA penderita TB paru di Rumah Sakit Umum Haji Medan.

Metode : Penelitian deskriptif ini menggunakan pendekatan *cross sectional* dengan mengumpulkan data rekam medis. Penelitian ini dilakukan pada bulan Januari 2018 – November 2019 dengan sampel sebanyak 71 yang ditegakkan berdasarkan hasil sputum positif dan terapi OAT minimal 2 bulan penanganan.

Hasil : hasil penelitian menunjukkan bahwa konversi BTA terbanyak terjadi pada usia 20-29 tahun (28,2%), berjenis kelamin perempuan (50,7%), tidak memiliki riwayat penyerta DM (70,4%), tidak memiliki riwayat penyerta HIV (94,4%), tidak memiliki riwayat OAT sebelumnya (100%), tidak merokok (72,4%), dan tidak mengkonsumsi alkohol (86,2%). Hasil tersebut juga dipengaruhi oleh kekebalan atau sistem imun yang baik dari setiap individu.

Kesimpulan : konversi BTA banyak terjadi pada usia muda, jenis kelamin perempuan, tidak memiliki riwayat DM dan HIV, tidak mempunyai riwayat OAT, tidak merokok dan menggunakan alkohol.

Kata Kunci : Faktor risiko, konversi BTA, TB paru



Factors of AFB Conversion In Patients With Pulmonary Tuberculosis In Haji General Hospital, Medan

ABSTRACT

Background : Pulmonary tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*. Some of the risk factors for pulmonary TB disease include age, sex, history of OAT, comorbidities such as DM and HIV and cigarette and alcohol consumption. Sputum culture examination is the gold standard used in monitoring treatment in TB patients. Evaluation of AFB conversion from positive to negative from the bacterium *M. tuberculosis* is an important indicator for monitoring treatment in TB patients.

Objective : To determine the factors that influence the BTA conversion of pulmonary tuberculosis patients in Haji Medan General Hospital.

Methods : The study was a descriptive study with cross sectional approach and collecting medical records, this study was conducted in January 2018 - November 2019 with a sample of 71 which was enforced based on positive sputum result and OAT therapy for at least 2 months of treatment.

Results : The results showed that the most BTA conversions occurred at the age of 20-29 years (28.2%), were female (50.7%), did not have a history of comorbid DM (70.4%), did not have a history of accompanying HIV (94, 4%), had no previous history of OAT (100%), did not smoke (72.4%), and did not consume alcohol (86.2%). The results are also influenced by the immunity or good immune system of each individual.

Conclusion : AFB conversion occurs mostly at a young age, female sex, no history of DM and HIV, no history of OAT, no smoking and alcohol use.

Keywords: Risk factors, AFB conversion, pulmonary tuberculosis

1. PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) paru atau biasa dikenal sebagai TBC merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri berbentuk batang yang bersifat tahan asam, yaitu *Mycobacterium tuberculosis*. Organ yang paling umum terinfeksi adalah paru-paru, akan tetapi bakteri tersebut dapat menginfeksi organ tubuh lainnya, seperti pleura, kelenjar getah bening (termasuk mediastinum dan/ atau hilus), selaput jantung (pericardium), tulang, kulit, abdomen, traktus genitourinarius, dan selaput otak. TB paru merupakan penyakit menular yang mengancam kesehatan masyarakat di seluruh dunia, terutama di negara berkembang. Penyakit infeksi ini dapat menular antar manusia melalui droplet individu yang terinfeksi TB paru.¹

Penyakit TB merupakan masalah yang cukup besar bagi Negara berkembang termasuk Indonesia, dan diperkirakan dapat terjadi pada 95% penderita TB paru, dimana sebanyak 75% dari penderita TB paru terjadi pada kelompok usia produktif (15-50 tahun). Pada tahun 2016, di Indonesia ditemukan sebanyak 156.723 kasus baru TB paru BTA (+), dengan jumlah kasus pada laki-laki sebanyak 61%, dan kasus terbanyak terjadi pada kelompok umur 45-54 tahun, yaitu sebanyak 19,82%.² Kasus baru TB paru BTA (+) di Sumatera Utara mencapai 105,02 per 100.000 dengan 3 kota tertinggi adalah Kota Medan sebesar 3.006 per 100.000, Kabupaten Deli Serdang sebesar 2.184 per 100.000, dan Simalungun sebesar 50 per 100.000.³ Faktor risiko penyakit TB paru diantaranya yaitu berdasarkan usia, jenis kelamin, status gizi, penyakit penyerta seperti DM dan HIV, serta konsumsi rokok dan alkohol.⁴ Penyakit penyerta seperti HIV dan diabetes juga dapat menyebabkan perburukan gejala dan meningkatkan keparahan pada TB karena sistem imun yang menurun, sehingga dapat memfasilitasi infeksi *M. tuberculosis* dan menimbulkan manifestasi penyakit TB.⁵

Hasil yang didapat dari Kemenkes RI 2015 dikaitkan dengan kebiasaan merokok, menunjukkan bahwa laki-laki lebih banyak terkena TB paru dibandingkan dengan perempuan. Pencapaian jumlah kasus TB yang tinggi dan rendahnya angka capaian

pengobatan (salah satunya karena putus obat) menyebabkan pengobatan TB membutuhkan waktu yang lama. Pengobatan yang tidak teratur, pemakaian OAT yang kurang tepat, maupun pengobatan yang terputus akan mengakibatkan resistensi bakteri *M. tuberculosis* terhadap OAT dan dapat menimbulkan terjadinya kekebalan ganda pada bakteri TB terhadap OAT.⁶ Pemeriksaan biakan sputum merupakan *gold standard* yang digunakan dalam memantau pengobatan pada pasien TB. Evaluasi konversi BTA dari positif menjadi negatif dari bakteri *M. tuberculosis* merupakan indikator yang penting guna memantau pengobatan pada pasien TB.⁷

Angka kejadian penyakit TB paru yang cukup tinggi di masyarakat inilah yang melatarbelakangi sehingga peneliti merasa perlu untuk mengetahui faktor-faktor konversi BTA penderita tuberkulosis paru di Rumah Sakit Umum Haji Medan berdasarkan usia, jenis kelamin, status DM, status HIV, riwayat OAT, kebiasaan merokok, dan konsumsi alkohol.

2. METODE

Jenis penelitian deskriptif yang menggunakan desain *cross sectional* ini dilakukan dengan mengumpulkan data rekam medis guna mengetahui konversi BTA pasien TB di Rumah Sakit Umum Haji Medan.

Sampel dipilih menggunakan metode *Simple Random Sampling* yang diambil dari bulan Januari 2018 – November 2019 dengan cara menetapkan anggota sampel yang sesuai kriteria inklusi dan eksklusi di Rumah Sakit Umum Haji Medan. Analisa data pada penelitian ini menggunakan Uji Univariat

3. HASIL

Penelitian yang dilakukan bulan Januari 2018 – November 2019 melalui rekam medis pasien TB Paru yang terdaftar di Rumah Sakit Umum Haji Medan menggunakan sampel sebanyak 71 responden. Kriteria inklusinya yaitu data rekam medis penderita TB paru yang ditegaskan berdasarkan hasil sputum positif dan terapi OAT (minimal 2 bulan penggunaan OAT).



Tabel 1. Distribusi Frekuensi dan Persentase berdasarkan Usia

Usia (tahun)	n (orang)	%
20-29	20	28.2
30-39	16	22.5
40-49	12	16.9
50-59	12	16.9
60-69	11	15.5
Total	71	100

Tabel 1. menunjukkan bahwa dari 71 responden yang mengalami konversi BTA paling banyak terjadi pada kelompok usia 20-29 tahun, yaitu 20 orang (28,2%), sedangkan paling sedikit berada pada kelompok usia 60-69 tahun, yaitu 11 orang (15,5%).

Tabel 2. Distribusi Frekuensi dan Persentase berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	n (orang)	%
Perempuan	36	50.7
Laki-Laki	35	49.3
Total	71	100

Tabel 2. menunjukkan bahwa penyakit TB paru lebih banyak terjadi pada perempuan, yaitu 36 orang (50,7%) apabila dibandingkan dengan laki-laki yang berjumlah sebanyak 35 orang (49,3%).

Tabel 3. Distribusi Frekuensi dan Persentase berdasarkan Status DM

Status DM	n (orang)	%
Tidak	50	70.4
Ya	21	29.6
Total	71	100

Tabel 3. menunjukkan bahwa konversi BTA lebih banyak terjadi pada individu yang tidak menyandang DM, yaitu sebanyak 50 orang (70,4%) jika dibandingkan dengan individu yang mengalami DM (21 orang atau 29,6%)

Tabel 4. Distribusi Frekuensi dan Persentase berdasarkan Status HIV

Status HIV	n (orang)	%
Tidak	67	94.4

Ya	4	5.6
Total	71	100

Tabel 4. diatas menunjukkan bahwa konversi BTA lebih banyak dialami oleh individu tanpa riwayat penyakit penyerta (HIV), yaitu sebanyak 67 orang (94,4%) daripada yang memiliki riwayat HIV (4 orang atau 5,6%).

Tabel 5. Distribusi Frekuensi dan Persentase berdasarkan Riwayat OAT

Riwayat OAT	n (orang)	%
Tidak	71	100
Ya	0	0
Total	71	100

Tabel 5. menunjukkan bahwa seluruh responden merupakan individu yang tidak memiliki riwayat OAT sebelumnya (100%).

Tabel 6. Distribusi Frekuensi dan Persentase berdasarkan Kebiasaan Merokok

Kebiasaan Merokok	n (orang)	%
Tidak	21	72.4
Ya	8	27.6
Total	29	100

Tabel 6. menunjukkan bahwa dari 29 responden yang ditinjau dari kebiasaan merokoknya, konversi BTA TB paru paling banyak terjadi pada individu yang tidak memiliki kebiasaan merokok, yaitu sebanyak 21 orang (72,4%).

Tabel 7. Distribusi frekuensi dan Persentase berdasarkan Konsumsi Alkohol

Konsumsi Alkohol	n (orang)	%
Tidak	25	86.2
Ya	4	13.8
Total	29	100

Tabel 7. menunjukkan bahwa dari 29 responden yang ditinjau dari konsumsi alkoholnya, konversi BTA TB paru paling banyak terjadi pada individu yang tidak mengonsumsi alkohol, yaitu sebanyak 25 orang (86,2%).



4. PEMBAHASAN

TB paru merupakan penyakit menular yang mematikan dan sampai saat ini masih menjadi perhatian masyarakat dunia termasuk Indonesia. TB dapat menular antar manusia melalui droplet individu yang terinfeksi TB paru. Bakteri *M. tuberculosis* dengan mudah menginfeksi sebagian masyarakat tetapi yang dapat berkembang menjadi penyakit hanya 10% sebab perkembangan infeksi menjadi suatu penyakit sangat bergantung pada kekebalan tubuh seseorang.⁸

Penelitian yang dilakukan melalui evaluasi rekam medis pasien TB paru di Rumah Sakit Umum Haji Medan periode 2018-2019 setelah pengobatan minimal 2 bulan menunjukkan bahwa konversi BTA lebih banyak terjadi pada usia muda (20-29 tahun) jika dibandingkan dengan usia tua (> 50 tahun). Hal tersebut dapat terjadi dikarenakan daya tahan tubuh pada individu usia tua yang mengalami penurunan. Hasil penelitian ini sesuai dengan yang dikemukakan oleh Manalu, yaitu seorang individu yang berusia > 50 tahun, sistem imunnya mengalami penurunan, sehingga ia menjadi rentan terinfeksi berbagai penyakit, salah satunya adalah penyakit TB paru.⁹

Konversi BTA apabila dievaluasi berdasarkan jenis kelamin, menunjukkan bahwa hal tersebut lebih banyak dialami oleh perempuan (50,7%) daripada laki-laki (49,3%). Hal tersebut tidak didukung oleh penelitian Utami yang mengemukakan bahwa tidak terdapat hubungan yang spesifik antara jenis kelamin dengan konversi BTA. Hasil penelitian yang bertentangan dengan sebelumnya diduga karena adanya pengaruh hormon estrogen yang dimiliki oleh perempuan. Hormon estrogen dapat meningkatkan sekresi INF- γ , sehingga respon imun meningkat dan mengakibatkan terjadinya konversi BTA.^{10 11}

Tabel 3 dan Tabel 4 menunjukkan bahwa konversi BTA TB paru lebih banyak dialami oleh individu yang tidak memiliki penyakit penyerta (komorbid), baik itu DM (70,4%) maupun HIV (94,4%). Utomo, Nugroho, dan Margawati juga mengemukakan bahwa terdapat hubungan antara status DM tipe 2 dengan status TB paru lesi luas.¹²

Menteri Kesehatan pada bulan Agustus tahun 2015 juga mengemukakan bahwa skrining DM pada TB dan DM harus dapat dilaksanakan di fasilitas kesehatan.¹³ Pada hasil penelitian yang diperoleh, diketahui bahwa konversi BTA terhadap HIV sebesar 5,6%. Hal ini dikarenakan HIV dapat mengakibatkan kerusakan sistem imunitas seluler secara luas, sehingga dapat memicu terjadinya infeksi oportunistik, seperti pneumonia ataupun TB.⁷

Keberhasilan konversi BTA dari positif menjadi negatif pada penderita TB paru yang belum pernah memiliki riwayat OAT sebelumnya, memiliki konversi BTA sebanyak 100%. Hal ini sesuai dengan penelitian Librianty bahwa seseorang yang mendapat 3 kali riwayat pengobatan OAT merupakan kelompok paling sedikit mengalami konversi BTA, yaitu sebanyak 81,2%.⁷ Parikh dkk dalam penelitiannya melaporkan bahwa pasien yang memiliki riwayat TB sebelumnya, kavitas di foto toraks, dan *bacterial load* 3+ secara signifikan konversinya menjadi lebih lambat.¹⁴ Penelitian yang dilakukan Mota dkk juga mendapatkan bahwa lamanya waktu konversi dahak/ sputum dipengaruhi oleh riwayat pengobatan TB MDR yang didapat pada pasien sebelumnya.¹⁵

Berdasarkan hasil penelitian dapat diketahui bahwa pasien TB paru yang tidak merokok mengalami konversi BTA sebanyak 88,7% sedangkan pasien yang merokok mengalami konversi BTA lebih rendah, yaitu sebesar 11,3%. Pasien TB paru yang mengonsumsi alkohol juga mempunyai konversi BTA yang rendah, yaitu sebesar 5,6% sedangkan yang tidak mengonsumsi alkohol mengalami konversi BTA sebesar 94,4%. Merokok dapat menyebabkan sistem imun di paru menjadi lemah, dan penurunan respon imun ini mempunyai korelasi dengan kandungan nikotin yang terdapat dalam rokok, sedangkan alkohol dapat mempengaruhi fungsi sel-sel yang memediasi respon imun terhadap mikroorganisme dan menurunkan sistem imun.

5. KESIMPULAN

Konversi BTA yang dialami pasien TB paru di Rumah Sakit Umum Haji Medan



pada bulan Januari 2018 – November 2019 paling banyak terjadi pada:

1. Usia muda (20-39 tahun), yaitu sebanyak 28,2%.
2. Perempuan, yaitu sebanyak 50,7%.
3. Individu yang tidak mengalami DM, yaitu sebanyak 70,4%.
4. Individu tanpa riwayat penyakit penyerta (HIV), yaitu sebanyak 94,4%.
5. Individu yang tidak memiliki riwayat OAT sebelumnya, yaitu sebanyak 100%.
6. Individu yang tidak memiliki kebiasaan merokok, yaitu sebanyak 72,4%.
7. Individu yang tidak mengonsumsi alkohol, yaitu sebanyak 86,2%.

6. SARAN

Penelitian ini masih memerlukan kajian lebih lanjut terkait faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi kejadian tuberkulosis paru terhadap konversi BTA dan diharapkan kepada puskesmas setempat untuk lebih aktif melakukan berbagai kegiatan penyuluhan tentang penyakit TB paru agar masyarakat dapat mengenal, mengetahui, menghindari faktor risiko, dan menanggulangi penyakit tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rikha Nurul Pertiwi, M.Arie Wuryanto DS. Hubungan Antara Karakteristik Individu, Praktik Hygiene dan Sanitasi Lingkungan Dengan Kejadian Tuberkulosis. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 2012;1(2).
2. Banowati M, Parwati I, Sukandar H, Ruslami R, Alisjahbana B, Wahyudi K. Faktor Intrinsik Yang Berhubungan Dengan Keberhasilan Pengobatan TB Paru. *The Indonesian Journal of Infection Diseases*. 2016;4(2).
3. Sutarjo US. *Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2017*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2018.
4. Fitriani E. Faktor Risiko Yang Berhubungan Dengan Kejadian Tuberkulosis Paru. *Unnes Journal of Public Health*. 2013;2(1).
5. Yusuf I. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Kejadian Tb Paru di Rumah Sakit Balai Paru kota Makassar [Skripsi]. Universitas Hasanuddin;2017.
6. Maulidia DF. Hubungan Antara Dukungan Keluarga dan Kepatuhan Minum Obat Pada Penderita Tuberkulosis Di Wilayah Ciputat Tahun 2014[Skripsi]. Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah Indonesia;2014.
7. Librianty N.Faktor Yang Mempengaruhi Lama Konversi Pada Pasien Tuberkulosis Multidrug Resistant[Skripsi]. Universitas Indonesia; 2015.
8. Sondak M, Porotu'o J, Homenta H. Hasil Diagnostik *Mycobacterium Tuberculosis* Dari Sputum Penderita Batuk \geq 2 Minggu Dengan Pewarnaan Ziehl Neelsen Di Puskesmas Paniki Bawah, Tikala Baru Dan Wonasa Manado. *Jurnal e-Biomedik (eBm)*. 2016;4(1)
9. Manalu SP. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Kejadian TB Paru Dan Upaya Penanggulangannya. *Jurnal Ekologi Kesehatan*. 2010;9(1).
10. Utami FA. Hubungan Usia, Jenis Kelamin, dan Tingkat Kepositifan Dengan Konversi Basil Tahan Asam Pasien Tuberkulosis Di Unit Pengobatan Penyakit Paru-Paru Pontianak Periode 2009-2012[Skripsi]. Universitas Tanjungpura; 2014.
11. Dale K, Tay E, Trauer JM, Trevan P, Denholm J. Gender Differences In Tuberculosis Diagnosis, Treatment And Outcomes In Victoria, Australia, 2002-2015. *International Journal of Tuberculosis Lung Disease*. 2017;21(12).
12. Utomo R, Nugroho HS, Margawati A. Hubungan Antara Status Diabetes Melitus Tipe 2 Dengan Status Tuberkulosis Paru lesi Luas. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*. 2016;5(4).
13. Mihardja L, Lolong DB, Ghani L. Prevalensi Diabetes Melitus Pada Tuberkulosis Dan Masalah Terapi. *Jurnal Ekologi Kesehatan*. 2016;14(4).
14. Parikh R, Nataraj G, Kanade S, Khatri V, Mehta P. time to sputum conversion in smear positive pulmonary TB patients on



category I DOTSS and delaying it.
JAPI.2012;60:22-6.
15. Mota P. C. Carvalho A, Valente
I, Braga R. Duarte R. Predictors of
delayed sputum smear and culture
conversion among a portuguese

population with pulmonary
tuberculosis. Rev Port Pneumol.
2012; 18 (2):72-9.



Penelitian

HUBUNGAN KADAR ASAM URAT DENGAN KEJADIAN PREEKLAMPSIA BERAT PADA IBU HAMIL DI RSUD DR. H ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG

Citara Tri Utami¹

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

ABSTRAK

Pendahuluan: Preeklampsia adalah sindrom kehamilan yang ditandai dengan hipertensi dan proteinuria setelah usia kehamilan 20 minggu, dan merupakan salah satu kegawatdaruratan obstetrik. Dibutuhkan suatu deteksi dini untuk diagnosis preeklampsia sehingga dapat menghindari prognosis yang buruk dari preeklampsia. Kadar asam urat selama kehamilan merupakan salah satu biomarker preeklampsia yang dapat digunakan sebagai penilaian diagnosis preeklampsia. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan kadar asam urat dengan kejadian preeklampsia berat di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

Metode: Rancangan penelitian ini adalah *case control*. Populasi kasus adalah ibu hamil dengan preeklampsia dan populasi kontrol adalah ibu hamil tanpa preeklampsia. Sampel kasus sebanyak 31 responden dan kontrol sebanyak 31 responden. Data preeklampsia didapatkan dari pemeriksaan anamnesis dan pemeriksaan fisik sedangkan data kadar asam urat didapatkan dari pemeriksaan laboratorium. Analisis bivariat menggunakan *Chi Square*.

Hasil: Kelompok kasus (ibu hamil dengan preeklampsia) memiliki kadar asam urat yang lebih tinggi (74,2%) daripada kelompok kontrol (ibu hamil tanpa preeklampsia) (35,5%). Berdasarkan analisis bivariat, didapatkan nilai $p= 0,0005$ dan OR 5,227 (CI 95% = 1,7-15,5).

Pembahasan: Kegagalan remodeling arteri spiralis yang abnormal pada preeklampsia menyebabkan iskemik seluler plasenta yang akan meningkatkan aktivitas Xantin Oksidase yang dapat meningkatkan produksi asam urat dari jaringan ibu, janin, atau plasenta.

Simpulan: Ibu hamil dengan preeklampsia berisiko lima kali lebih besar mengalami asam urat tinggi.

Kata Kunci: asam urat, kehamilan, preeklampsia

ASSOCIATION OF URIC ACID LEVEL WITH SEVERE PREECLAMPSIA IN PREGNANT WOMEN IN RSUD DR. H ABDUL MOELOEK LAMPUNG PROVINCE

ABSTRACT

Background: Preeclampsia is a syndrome of pregnancy after 20 weeks gestation and is one of obstetric emergencies. Early detection of preeclampsia is needed to avoid poor prognosis of preeclampsia. Uric acid level during pregnancy is a biomarker of preeclampsia that can be used as a diagnostic assessment of preeclampsia. The purpose of this study



is to know the association of uric acid level with severe preeclampsia in pregnant women in RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung Province.

Method: The design of this research is case control. Case population were pregnant women with preeclampsia and control population were pregnant women without preeclampsia. This case control study included 31 pregnant women with preeclampsia as case population and 31 women without preeclampsia as control. Diagnosis of preeclampsia obtained by measuring acid levels from laboratory test. Bivariate analysis is using Chi-Square analysis.

Results: The case group (pregnant women with preeclampsia) have higher uric acid levels (74.2%) than the control group (pregnant women without preeclampsia) (35.5%). Based on the bivariate analysis, the value of $p = 0.0005$ and OR 5.227 (95% CI = 1.7-15.5).

Discussion: The failure of abnormal spiral artery remodeling in preeclampsia causes placental cellular ischemia which will increase the activity of Xanthine Oxidase which can increase uric acid production from maternal, fetal, or placental tissues.

Conclusion: The result of this research is pregnant women with preeclampsia has a five times higher risk to have high level of uric acid.

Keywords: preeclampsia, pregnancy, uric acid

1. PENDAHULUAN

Preeklampsia adalah sindrom kehamilan yang memengaruhi banyak sistem organ, yang ditandai dengan hipertensi dan proteinuria setelah usia kehamilan 20 minggu. Angka kejadian preeklampsia diperkirakan mencapai 3-10% kehamilan di seluruh dunia dan termasuk penyebab utama kematian ibu hamil.^[1] Lebih dari 70% kematian ibu disebabkan oleh perdarahan, infeksi, aborsi yang tidak aman, persalinan terhambat, dan gangguan hipertensi pada kehamilan, termasuk preeklampsia dan eklampsia.^[2]

Preeklampsia merupakan salah satu kegawatdaruratan obstetrik yang mengancam jiwa, sehingga perlu penanganan cepat dan tepat untuk mencegah morbiditas dan mortalitas.^[3] Secara global, angka kejadian preeklampsia berkisar antara 5-7% pada kehamilan. Di negara berkembang seperti Indonesia, angkanya cukup tinggi yaitu sekitar 5-10% dari kehamilan.^[4] Brett dkk (2003), menyatakan bahwa preeklampsia adalah sindroma sistemik yang merupakan 3-5% komplikasi dari seluruh kehamilan dan berkontribusi terhadap tingginya tingkat morbiditas dan mortalitas pada ibu dan janin.^[5]

Pada wanita hamil dengan preeklampsia dapat terjadi perubahan hemodinamik, penurunan aliran darah ke ginjal, berkurangnya 50% kecepatan filtrasi glomerulus, terjadi peningkatan kepekaan terhadap zat vasopresor, penurunan renin-angiotensin, dan penurunan kadar prostaglandin E. Hal ini

menyebabkan penurunan ekskresi asam urat akibat peningkatan reabsorpsi di tubulus proksimal.^[6] Preeklampsia umumnya diawali dengan hiperurisemia yaitu peningkatan kadar asam urat sebelum menimbulkan onset manifestasi klinis pada awal kehamilan.^[7] Wanita yang menderita preeklampsia memiliki kecenderungan kadar asam urat, hemoglobin, dan kreatinin yang tinggi serta jumlah trombosit yang rendah, dan risiko seksio sesaria yang lebih tinggi.^[8]

Berdasarkan penelitian Bellomo dkk (2011), asam urat menjadi penanda utama preeklampsia, namun kadar asam urat pada trimester pertama menjadi penanda yang buruk untuk preeklampsia dengan sensitifitas $\approx 80\%$, tetapi spesifitas yang rendah untuk SGA (*Small for Gestasional Age*).^[8] Studi yang dilakukan Tejal dan Astha (2014) menyatakan bahwa pengukuran asam urat serum lebih baik untuk indikator preeklampsia daripada pengukuran tekanan darah pada wanita hamil dengan hipertensi.^[9] Berdasarkan penelitian Belloma dkk (2011), wanita hamil yang diduga mengalami hipertensi dalam kehamilan dengan asam urat serum $>309 \mu\text{mol/L}$ dan kenaikan $>113 \mu\text{mol/L}$ dari trimester pertama secara akurat dapat memprediksi perkembangan preeklampsia lebih lanjut.^[8]

Berdasarkan pusat data dan informasi kesehatan Republik Indonesia (2014), angka kematian ibu hamil akibat hipertensi dalam kurun waktu tahun 2010 sampai 2013 mengalami peningkatan. Angka kematian ibu hamil akibat



hipertensi pada tahun 2010 berkisar 21,5% sedangkan pada tahun 2013 sebesar 27,1%.^[10] Insidensi preeklampsia di Indonesia yaitu 3-10% (Manik dkk., 2017). Kasus kematian ibu hamil di Provinsi Lampung tahun 2015 akibat hipertensi sebesar 35 kasus.^[12] Sedangkan angka kejadian preeklampsia di RSUD Dr. H Abdul Moeloek Provinsi Lampung menunjukkan bahwa pada tahun 2013 terdapat 481 kasus dan pada tahun 2014 terdapat 337 kasus. Meskipun terjadi penurunan, namun angka kejadian preeklampsia di RSUD Dr. H Abdul Moeloek Provinsi Lampung masih cukup tinggi, sedangkan insidensi preeklampsia periode 1 Juli 2014 – 30 Juni 2015 menunjukkan 58,4% mengalami preeklampsia berat dan 41,6% mengalami preeklampsia ringan.^[11]

Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti tertarik untuk meneliti hubungan kadar asam urat dengan preeklampsia di RSUD Dr. H Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

2. METODE

Desain penelitian yang akan digunakan adalah *Case Control* untuk mengetahui hubungan kadar asam urat dengan kejadian preeklampsia berat pada ibu hamil. Populasi terjangkau yaitu seluruh ibu hamil dengan/tanpa kejadian preeklampsia berat di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H Abdul Moeloek Bandar Lampung pada bulan Oktober - November 2018. Terdapat 31 sampel kontrol dan 31 sampel kasus dengan teknik *consecutive sampling* dengan kriteria inklusi ibu hamil yang didiagnosis preeklampsia berat dan bersedia menjadi responden. Kriteria eksklusi yaitu ibu hamil yang memiliki kadar asam urat tinggi sebelum kehamilan berdasarkan hasil anamnesis responden dengan usia kehamilan di bawah 20 minggu, riwayat penyakit kronik (hipertensi kronik, TBC), penyakit gangguan ginjal, dan diabetes melitus. Kadar asam urat normal yang digunakan

dalam penelitian ini berdasarkan Desideri dkk (2014) yaitu 2,4-6 mg/dl,

Variabel bebas penelitian ini adalah asam urat. Variabel terikat adalah preeklampsia. Asam urat merupakan data skala kategorik dengan pembagian normal dan tinggi. Preeklampsia merupakan data skala kategorik dengan pembagian tidak preeklampsia dan preeklampsia.

Metode pengambilan data yaitu data primer, data asam urat dengan pemeriksaan *finger prick* dan preeklampsia berdasarkan rekam medis sebagai data sekunder. Data diambil setelah mendapatkan Persetujuan Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung No.3356/UN26.18/PP.05.02.00/2018 dan izin penelitian dari pihak RSUD Dr. H Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Pengolahan data dengan menggunakan uji *chi-square* dan dilanjutkan dengan *odds ratio*.

3. HASIL PENELITIAN

Hasil dari penelitian ini yaitu pada kelompok kasus (preeklampsia) terdapat sebanyak 23 (72,2%) ibu hamil dengan kadar asam urat tinggi dan sebanyak 8 (25,8%) ibu hamil dengan kadar asam urat normal. Sedangkan pada kelompok kontrol (tanpa preeklampsia) terdapat sebanyak 11 (35,5%) ibu hamil dengan kadar asam urat tinggi dan sebanyak 20 (64,5%) ibu hamil dengan kadar asam urat normal dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Responden Berdasarkan Kadar Asam Urat

Kadar Asam Urat	Kasus	%	Kontrol	%
Tinggi	23	74,2	11	35,5
Normal	8	25,8	20	64,5
Total	31	100	31	100

Tabel 2. Hubungan Kadar Asam Urat dengan Preeklampsia

		Diagnosis pasien		Total	P	OR (CI 95%)
		Preeklampsia	Tidak preeklampsia			
		%	%			
Asam urat	Tinggi	72,2	35,5	34	0,005	5,277 (1,7-15,5)
	Normal	25,8	64,5	28		
	Total	100	100	62		

Pada tabel 2, ibu hamil dengan preeklampsia sebagian besar memiliki kadar asam urat tinggi (74,2%), sedangkan yang memiliki kadar asam urat normal memiliki angka kejadian preeklampsia yang lebih rendah (25,8%). Hasil uji statistik dengan *chi-square* diperoleh nilai *p value* = 0,005 sehingga $p \leq 0,05$ maka H_0 ditolak. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa ada hubungan yang signifikan antara kadar asam urat dengan kejadian preeklampsia berat. Nilai *Odds Ratio* (OR) diperoleh nilai 5,227 (CI 95% 1,7-15,5), maka dapat disimpulkan ibu hamil dengan preeklampsia berisiko lima kali lebih besar mengalami asam urat tinggi.

4. PEMBAHASAN

Hasil penelitian yang didapat pada penelitian ini adalah pada kelompok kasus (preeklampsia) terdapat sebanyak 23 (72,2%) ibu hamil dengan kadar asam urat tinggi dan sebanyak 8 (25,8%) ibu hamil dengan kadar asam urat normal, sedangkan pada kelompok kontrol (tanpa preeklampsia) terdapat sebanyak 11 (35,5%) ibu hamil dengan kadar asam urat tinggi dan sebanyak 20 (64,5%) ibu hamil dengan kadar asam urat normal.

Patokan kadar asam urat normal yang digunakan dalam penelitian ini berdasarkan Desideri dkk (2014) yaitu 2,4-6 mg/dl, sehingga pada penelitian ini ibu hamil dengan asam urat normal menggunakan rentang 2,4-6 mg/dl dan ibu hamil dengan kadar asam urat tinggi adalah >6 mg/dl. Dari penelitian ini didapatkan bahwa secara keseluruhan jumlah ibu hamil dengan kadar asam urat yang tinggi lebih banyak dibandingkan dengan ibu hamil dengan kadar asam urat yang normal, yang mana ibu hamil dengan kadar asam urat tinggi sebanyak

34 orang (54,8%) ibu hamil sedangkan sisanya 28 orang (45,2%) ibu hamil memiliki kadar asam urat yang normal.

Kadar asam urat selama kehamilan ditentukan oleh asupan purin dalam makanan serta produksi metabolik asam urat oleh ibu dan janin, serta ekskresi oleh ginjal dan saluran gastrointestinal. Gangguan pada salah satu atau beberapa faktor tersebut dapat mengubah kadar asam urat serum. Pada kehamilan normal terjadi perubahan sistem hemodinamik berupa hemodilusi karena penambahan volume plasma yang lebih besar sehingga terjadi peningkatan aliran darah ginjal yang meningkatkan klirens ginjal untuk asam urat, ureum, dan kreatinin.^[11]

Pengukuran kadar asam urat bertujuan sebagai biomarker preeklampsia pada ibu hamil, terutama pada ibu hamil yang memiliki risiko tinggi hipertensi. Di luar negeri pengukuran asam urat sebagai biomarker preeklampsia sudah banyak dilakukan sebagai deteksi dini preeklampsia. Meskipun demikian, rekomendasi ini belum diadopsi secara luas di Indonesia.

Hasil penelitian ini sejalan dengan Diwan dkk (2011) yang menunjukkan ada korelasi positif antara kadar asam urat serum yang tinggi dan tekanan darah diastolik yang tinggi dengan $p < 0,02$.^[13] Penelitian lain yang relevan adalah yang dilakukan Singh dkk (2018), menyimpulkan bahwa kadar asam urat pada ibu hamil dengan preeklampsia lebih tinggi dibandingkan ibu hamil tanpa preeklampsia ($p < 0,05$) sehingga terdapat hubungan yang bermakna antara kadar asam urat dengan kejadian preeklampsia.^[14] Hal ini sejalan dengan penelitian Zangana dan Hamadamen (2018), disimpulkan bahwa



terjadi peningkatan kadar asam urat serum pada wanita hamil dengan preeklampsia dan efek yang signifikan pada janin dan morbiditas serta mortalitas perinatal.^[15] Namun, jika melihat hasil penelitian oleh Pettit dan Brown (2012), tidak semua penelitian menunjukkan korelasi antara peningkatan kadar asam urat dengan hasil maternal dan neonatal yang merugikan.^[16]

Preeklampsia disebabkan oleh ketidakseimbangan antara faktor angiogenik dan anti angiogenik. Hipotesis sentral menunjukkan hasil preeklampsia dari remodeling arteri spiral yang rusak sehingga mengarah ke iskemik seluler di plasenta, yang pada akhirnya menghasilkan ketidakseimbangan antara faktor anti-angiogenik dan pro-angiogenik. Ketidakseimbangan faktor anti-angiogenik yang menyebabkan disfungsi endotel yang luas sehingga memengaruhi semua sistem organ ibu dan terhambatnya pertumbuhan janin.^[17]

Hiperurisemia terjadi pada 16% wanita dengan hipertensi gestasional tanpa proteinuria dan 75% wanita dengan preeklampsia yang terdiagnosis secara klinis.^[7] Peningkatan asam urat menyebabkan penurunan laju filtrasi glomerulus dan hipovolemia.^[18] Selain itu, peningkatan asam urat serum bisa disebabkan oleh penyakit hipertensi, kardiovaskuler, penyakit ginjal, disfungsi endotel, dan inflamasi sehingga menyebabkan gangguan pada janin.^[19] Peningkatan asam urat sering mendahului manifestasi klinis penyakit, termasuk penurunan laju filtrasi glomerulus. Hipovolemia merupakan perubahan awal preeklampsia, sehingga meningkatkan reabsorpsi asam urat yang dapat meningkatkan konsentrasi asam urat serum, namun peningkatan asam urat mendahului pengurangan volume plasma.^[18] Peningkatan produksi asam urat dari jaringan ibu, janin, atau plasenta disebabkan oleh proses kerusakan jaringan yang meningkat (misalnya peningkatan ketersediaan substrat) dan/atau peningkatan aktivitas XO (Xantin Oksidase) juga dapat menjelaskan peningkatan konsentrasi asam urat. Rangsangan spesifik yang bertanggung jawab atas peningkatan aktivitas XO pada wanita preeklampsia tidak jelas. Kemungkinan peran cedera

iskemia-reperfusion plasenta sehingga mengurangi kapasitas antioksidan dan stres oksidatif.^[7]

Hiperurisemia pada pasien dengan gangguan hipertensi kehamilan merupakan faktor risiko yang kuat untuk beberapa komplikasi ibu dan perinatal.^[20] Pada ibu hamil dengan preeklampsia cenderung ditemukan kadar asam urat tinggi dalam darah dan dapat dijadikan sebagai indikator perburukan ibu dan bayi.^[21]

Asam urat adalah salah satu tes laboratorium yang paling umum yang dilakukan pada pasien preeklampsia. Kadar asam urat pada preeklampsia telah dieksplorasi secara ekstensif sejak tahun 1917. Diketahui bahwa peningkatan terjadi pada preeklampsia dibandingkan dengan kehamilan normal. Beberapa alasan menjelaskan peningkatan kadar asam urat pada preeklampsia. Pertama, vasokonstriktor seperti angiotensin II dikaitkan dengan penurunan sekresi urat ginjal, penurunan aliran darah ginjal dan penurunan filtrasi glomerulus. Kemudian diikuti dengan penurunan klirens asam urat. Kedua, preeklampsia ditandai dengan invasi trofoblas yang buruk, yang memperburuk hipoksia, spesies oksigen reaktif (ROS), dan stres oksidatif. Hipoksia merangsang produksi asam laktat, yang menghalangi sekresi asam urat. Lebih lanjut, peningkatan retensi asam urat meningkatkan aktivitas simpatis, sehingga menurunkan kerja sistem angiotensin dan memperburuk hipertensi yang ada pada preeklampsia. Asam urat serum meningkat secara signifikan dalam kehamilan hipertensi dibandingkan dengan kelompok tanpa hipertensi serta dapat menentukan tingkat keparahan dalam kehamilan dengan hipertensi.^[24]

Penulis menyadari ada keterbatasan penelitian ini, yaitu tidak diukurnya kadar asam urat rutin sebelum terjadinya kehamilan sehingga tidak dapat menentukan besar pengaruh kadar asam urat terhadap prognosis preeklampsia berat.

5. SIMPULAN

Terdapat hubungan kadar asam urat dengan kejadian preeklampsia pada ibu hamil di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung, sehingga asam urat



dapat menjadi penilaian diagnosis preeklampsia.

6. SARAN

Berdasarkan kesimpulan yang telah diberikan di atas, maka saran yang dapat dijabarkan oleh peneliti adalah:

- Kadar asam urat terbukti berhubungan dengan kejadian preeklampsia berat sehingga pengukuran kadar asam urat bisa diaplikasikan pada ibu hamil yang berisiko mengalami preeklampsia.
- Perlu adanya penelitian lebih lanjut mengenai seberapa besar *cut off* atau nilai batas kadar asam urat terhadap prognosis preeklampsia berat.

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terima kasih penulis ucapkan kepada dr. Rodiani, SpOG, dr. Nurul Utami, dan dr. Intanri Kurniati, Sp.PK yang telah membantu dalam proses penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Duley L. The Global Impact Of Pre-Eclampsia And Eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33(3):130–7.
2. WHO, WORLDBANK. Trends in Maternal Mortality : 1990 to 2010. Organization [Internet]. 2012;32(5):1–55. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241500265_eng.pdf
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Rencana operasional promosi kesehatan ibu dan anak. Jakarta: Pusat promosi kesehatan; 2010.
4. Departemen Kesehatan RI. Profil kesehatan Indonesia 2005. Jakarta: Departemen Kesehatan RI 2007; 2007.
5. Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Annu Pathol Mech Dis.* 2010;5:173–92.
6. Sumanti N, Noormartany, Alamsyah M. Kadar Asam Urat Serum sebagai Biomarker Preeklamsi Serum Levels of Uric Acid as a Biomarker in Preeclampsia. *Mkb [Internet].* 2013;45(2):98–104. Available from: journal.fk.unpad.ac.id/index.php/mkb/article/download/89/pdf_28
7. Bainbridge SA, Roberts JM. Uric Acid as a Pathogenic Factor in Preeclampsia. *Placenta.* 2008;29(SUPPL A):67–72.
8. Bellomo G, Venanzi S, Saronio P, Verdura C, Narducci PL. Prognostic Significance of Serum Uric acid in Women With Gestational Hypertension. *Hypertension.* 2011;58(4):704–8.
9. Tejal P, Astha D. Relationship of Serum Uric Acid Level to Maternal and Perinatal Outcome in Patients with Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Gujarat Med J.* 2014;69(2):1–3.
10. Kementerian Kesehatan RI. Infodatin Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI [Internet]. Pusat Data dan Informasi Kementrian Kesehatan RI: Penyebab Kematian Ibu. 2014. p. 8. Available from: www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/infodatin-ibu.pdf
11. Manik IN, Sari RDP, Wulan AJ. Hubungan Status Preeklampsia dengan Kejadian Perdarahan Postpartum pada Ibu Bersalin di RSUD Dr H Abdul Moeloek Provinsi Lampung Periode 1 Juli 2014 - 30 Juni 2015. *Majority.* 2017;6:51–7.
12. Dinas Kesehatan Pemerintah Provinsi Lampung. Profil Kesehatan Provinsi Lampung Tahun 2015. 2016. 1–252 p.
13. Diwan J, Shah C, Dixit R, Anand AK. A Comparative Study of Serum Uric Acid Level in Normal Pregnancy , and Pregnancy Induced Hypertension. *IJMEDPH.* 2011;1(1):39–42.
14. Singh AK, Kumar R, Singh VK, Srivastava S, Sharma A. Serum uric acid levels in pregnancy induced hypertension preeclampsia. *Int J Clin Biochem Res.* 2018;5(3):365–8.
15. Zangana JM, Hamadamen AI.



- Serum Uric Acid as a Predictor of Perinatal Outcome in Women with Pre-Eclampsia. *Int J Med Res Heal Sci.* 2018;7(3):168–74.
16. Pettit F, Brown MA. The management of pre-eclampsia: What we think we know. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2012;160(1):6–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.09.049>
17. Gathiram P, Moodley J. Pre-eclampsia : its pathogenesis and pathophysiolgy. *Cardiovasc J Afr.* 2016;27(2):71–8.
18. Gallery E, Hunyor S, Gyory A. Plasma volume cntraction: a significant factor in both pregnancy-assiciated hypertension (pre-eclampsia) and chronic hypertension in pregnancy. *Q J Med.* 1979;48:593–602.
19. Khurshid R, Shamsi A, Fayyaz I, Zia M. Maternal Serum Uric Acid Level during Pregnancy : A Biomarker for Preeclampsia. *PJMHS.* 2016;10(2):413–6.
20. Kondareddy T, Prathap T. Uric acid as an important biomarker in hypertensive disorders in pregnancy. *Int J Reprod Contraception, Obstet Gynecol.* 2016;5(12):4382–4.
21. Bellomo G. Serum uric acid and pre-eclmpsia: an update. *Expert Riviews.* 2014;5(3).
22. Toshniwal S, Lamba AR. Serum uric acid as marker of severity of pre-eclampsia. *Int J Reprod Contraception, Obstet Gynecol.* 2017;6(11):4915–7.
23. Saleh F, Shukar-ud-din S, Soomro N. Serum uric acid as predictor model for pre eclampsia. *Dep Obstet Gynaecol Unit II Dow Univ Heal Sci Karachi.* 2010;26(3):246–51.
24. Khaliq OP, Konoshita T, Moodley J, Naicker T. The Role of Uric Acid in Preeclampsia : Is Uric Acid a Causative Factor or a Sign of Preeclampsia ? *Curr Hypertens Rep.* 2018;20:80.
25. Niraula A, Lamsal M, Majhi S, Khan SA, Basnet P. Significance of Serum Uric Acid in Pregnancy Induced Hypertension. *J Natl Med Assoc* [Internet]. 2017;1–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnma.2017.01.009>



Penelitian

EFEK ADULTISIDA MINYAK ATSIRI BUNGA CENGKEH (*SYZYGIVM AROMATICUM*) SEBAGAI BAHAN ANTI NYAMUK ELEKTRIK TERHADAP NYAMUK *Aedes Aegypti*

Muhammad Faris¹, Novyan Lusiyana²

¹Mahasiswa Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran,
Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta

²Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran,
Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta

ABSTRAK

Latar Belakang: Bentuk sediaan insektisida elektrik banyak diminati masyarakat. Akan tetapi, penggunaan bahan insektisida kimiawi berdampak terhadap lingkungan dan kesehatan. Minyak atsiri bunga cengkeh memiliki sifat sebagai insektisida alami terhadap nyamuk dewasa *Aedes aegypti*. Oleh karena itu, minyak atsiri bunga cengkeh dapat dikembangkan sebagai bahan alternatif pengendalian vektor Demam Berdarah Dengue (DBD) dalam bentuk sediaan elektrik.

Tujuan: Mengetahui efek adultisida minyak atsiri bunga cengkeh sebagai bahan anti nyamuk elektrik terhadap nyamuk *Aedes aegypti*.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian *true experimental* dengan *post-test only with control group design*. Penelitian ini terdiri dari 2 kelompok kontrol dan 4 kelompok uji dengan variasi konsentrasi minyak atsiri bunga cengkeh sebesar 12%, 27%, 48%, 79%. Nyamuk dipaparkan selama 60 menit dalam kandang uji lalu dipindahkan ke *holding tube*, dibiarkan selama 24 jam dan dihitung persentasenya. Pengulangan uji dilakukan sebanyak empat kali dan hasilnya dianalisis dengan uji Kruskal-Wallis dan uji Probit.

Hasil: Persentase rerata mortalitas nyamuk pada kontrol negatif, kontrol positif, konsentrasi 12%, 27%, 48% dan 79% secara berurutan adalah 0%, 100%, 8%, 33%, 45%, 61% dengan uji statistik $p = 0,011$ ($p < 0,05$). Uji probit menunjukkan $LC_{50} = 5,288$ dan $LC_{90} = 7,837$.

Kesimpulan: Minyak atsiri bunga cengkeh (*Syzygium aromaticum*) memiliki efek adultisida terhadap nyamuk *Aedes aegypti* dalam bentuk anti nyamuk elektrik.

Kata kunci: *Aedes aegypti*, anti nyamuk elektrik, cengkeh, minyak atsiri



ADULTICIDAL EFFECT OF CLOVE FLOWER ESSENTIAL OIL (*SYZYGium Aromaticum*) AS AN ELECTRICAL LIQUID VAPORIZER MATERIAL TO *Aedes Aegypti*

ABSTRACT

Background: Liquid vaporizer forms were used greatly by people, but the chemical material in it cause an impact on the environment and health. Essential oil of clove flower was proved as a natural adulticide against *Aedes aegypti*, so it can be developed as an alternative material to control the dengue vector in liquid vaporizer form.

Objective: To determine effect adulticide of clove flower essential oil as an electrical liquid vaporizer agent against *Aedes aegypti*

Method: This research was a true experimental study with a post-test only control group design. This research consists of 2 control and 4 test groups with variation in concentration of clove flower essential oil were 12 %, 27%, 48%, 79 %. Mosquitoes were exposed for 60 minutes in a test cage then transfer to the holding tube and left for 24 hours. The percentage of mortality was calculated. The test was repeated four times and the results were analyzed using Kruskal Wallis and Probit test.

Result: The average percentage of mosquito mortality in negative control, positive control, concentration of 12%, 27%, 48%, and 79% were 0%, 100%, 8%, 33%, 45%, 61% respectively. The statistical test of $p = 0,011$ ($p < 0.05$) with probit shows $LC_{50} = 5,288$ and $LC_{90} = 7,837$.

Conclusion: Clove flower (*Syzygium aromaticum*) essential oil had a potential adulticide effect against *Aedes aegypti* in the form of an electrical liquid vaporizer.

Keywords: *Aedes aegypti*, clove, electrical liquid vaporizer, essential oil

1. PENDAHULUAN

Demam Berdarah Dengue (DBD) adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh satu dari empat virus dengue. Penyakit ini merupakan penyakit paling berbahaya yang diperantarai^[1] dan ditularkan melalui nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* yang ditemukan di daerah tropis dan subtropis^[2]. Pada pertengahan musim hujan, kasus DBD dapat terus meningkat hingga terjadi kejadian luar biasa (KLB) karena kondisi tempat perkembangbiakan nyamuk juga meningkat^[2]. Penyakit ini juga mudah menular karena beberapa faktor, seperti pertumbuhan penduduk yang cepat, mobilisasi penduduk yang tinggi, dan perilaku manusia yang kurang memperhatikan kebersihan lingkungan. Faktor lain dari penyakit ini mudah menular adalah kondisi ekonomi masyarakat. Masyarakat dengan ekonomi rendah lebih berisiko terkena penyakit DBD terkait kemampuan penyediaan tempat tinggal yang layak dan sehat, pasokan air minum dan pembuangan sampah^[3]. Mengetahui faktor risiko dari penyakit DBD sangat penting untuk melakukan strategi kontrol secara efektif^[4].

Tatalaksana dan vaksin spesifik untuk penyakit DBD hingga saat ini belum ditemukan^[1] sehingga upaya pencegahan masih dilakukan secara konvensional. Upaya preventif yang dilakukan oleh masyarakat adalah 3M Plus yang meliputi menguras, menutup, mengubur dan usaha lainnya^[2]. Kekurangan dari metode 3 M Plus adalah memerlukan partisipasi yang tinggi dari masyarakat dalam pengendalian vektor nyamuk dan bila tidak diikuti dengan partisipasi yang baik dari masyarakat maka hasilnya kurang maksimal^[1]. Upaya pengendalian vektor lainnya dengan menggunakan bahan-bahan kimia yang memiliki sifat insektisida, seperti malation, permetrin^[5], piretroid^[6], dan temefos. Insektisida tersebut dapat diaplikasikan dalam bentuk pengasapan atau *foging*, semprot, *spray*, elektrik, maupun ditaburkan dalam kontainer^[7]. Namun, penggunaan bahan kimia pada insektisida dapat menimbulkan bahaya terutama resistensi insektisida dan pencemaran lingkungan^[8]. Selain itu, penggunaan bahan kimia yang berlebih juga memiliki efek negatif terhadap kesehatan, seperti neurotoksik, dermatitis, dan alergi (baru²). Penemuan



bahan baru diperlukan untuk mengendalikan vektor penyakit demam berdarah yang lebih aman pada lingkungan. Salah satunya adalah dengan menggunakan tanaman yang mengandung senyawa yang terbukti sebagai bioinsektisida.

Cengkeh (*Syzygium aromaticum*) merupakan tanaman asli Maluku, Indonesia yang tergolong dalam famili *Myrtaceae*^[9]. Cengkeh biasa digunakan sebagai bumbu masakan dan tanaman herbal di Negara Asia. Cengkeh memiliki aroma yang khas yang berasal dari senyawa eugenol. Eugenol dapat ditemukan pada bagian daun, batang dan bunga cengkeh. Senyawa eugenol dapat diekstraksi melalui proses pembentukan minyak atsiri dengan metode hidrodistilasi dan maserasi. Senyawa ini memiliki sifat anestetik, antiseptik, dan antimikroba^[10]. Pada penelitian Sekar, 2017 minyak atsiri dari campuran cengkeh, sereh, dan kayu manis menunjukkan efek penolakan terhadap nyamuk penyebab dengue (baru1). Penelitian lain Harismah, 2017 menunjukkan sediaan tinta dari minyak atisir cengkeh dan sereh memiliki efek perlindungan 1-5 jam sebagai penolak nyamuk *Aedes aegypti*^[11]. Manfaat eugenol juga telah diketahui sebagai larvasida terhadap nyamuk *Ae. aegypti*, *Annopheles subpictus*, *Aedes albopictus* dan *Culex. tritaeniorhynchus*^[12]. Pada penelitian Handito, 2014 ekstrak daun cengkeh sediaan nyamuk elektrik mampu membunuh nyamuk *Aedes aegypti* dengan LC50 yaitu 43,709% dan LC90 yaitu 49,069%^[13].

Sudut pandang peneliti, belum ada penelitian menggunakan bunga cengkeh dengan pelarut aquades sebagai alternatif bahan nyamuk elektrik. Padahal kandungan senyawa eugenol pada bunga cengkeh lebih tinggi dari pada bagian batang dan daun. Oleh karena itu, peneliti berinisiatif melakukan penelitian untuk melihat efek adultsida dari minyak atsiri bunga cengkeh (*Syzygium aromaticum*) pada nyamuk *Aedes aegypti* sebagai bahan baru anti nyamuk elektrik. Penelitian ini penting dilakukan sebagai upaya mendapatkan bahan anti nyamuk baru yang alami dan aman terhadap lingkungan serta manusia.

2. METODE

2.1 Desain dan Lokasi Penelitian

Penelitian telah memperoleh surat kelayakan uji yang dikeluarkan oleh Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran UII dengan nomor 4/Ka.Kom.Et/70/KE/IX/2018

Penelitian merupakan *true experimental* dengan rancangan *post-test only with control group design*. Penelitian dilakukan di Laboratorium Parasitologi, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dan pembuatan minyak atsiri dilakukan di *Center Essential Oil Study* (CEOS) di Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam UII.

2.2 Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi penelitian adalah nyamuk spesies *Aedes aegypti* dewasa jantan dan betina. Subyek penelitian adalah nyamuk *Aedes aegypti* yang dibagi menjadi 6 kelompok. Kelompok K 1 (kelompok kontrol negatif dengan minyak zaitun), kelompok K2 (kontrol positif dengan transflutrin 12,38 g/dL), kelompok A, B, C, D adalah kelompok perlakuan dengan variasi konsentrasi minyak atsiri bunga cengkeh. Penelitian terdiri dari dua uji, pendahuluan dan utama. Uji pendahuluan dilakukan satu kali dengan enam kelompok konsentrasi untuk mengetahui adanya efek adultsida dan variasi konsentrasi. Selanjutnya dipilih konsentrasi dari hasil uji pendahuluan dan digunakan pada uji utama. Uji utama dilakukan sebanyak empat kali dengan konsentrasi yang dipilih setelah hasil uji pendahuluan keluar. Peneliti memilih konsentrasi 12%, 27%, 48% dan 79 % yang digunakan untuk uji utama. Teknik pengambilan sampel adalah *simple random sampling* dengan jumlah sampel penelitian yang digunakan setiap kelompok adalah 25 ekor nyamuk dengan pengulangan 4 kali sehingga membutuhkan sebanyak 600 ekor nyamuk.

2.3 Bahan dan Alat Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian antara lain hati ayam, air, sukrosa 10%, minyak atsiri cengkeh, minyak zaitun, transflutrin 12,38 g/dL, dan mencit. Alat yang digunakan adalah ruang uji berukuran 30 cm³, kandang



nyamuk berukuran 30 cm³, aspirator nyamuk, alat hidrodistilasi, botol vial, higrometer, mikro pipet, kertas saring, kapas, dan gelas ukur.

2.4 Koleksi dan Tahap Penelitian

Minyak atsiri cengkeh diperoleh dengan metode hidrodistilasi uap dengan pelarut aquades. Setiap 1 kg bunga cengkeh yang sudah dikeringkan dimasukkan ke dalam ketel air mendidih 15 L. Kemudian dipanaskan hingga mencapai suhu 100°C selama 3-4 jam. Setelah itu, cairan hasil pemanasan dilewatkan melalui kondensor minyak atsiri sehingga terpisah antara sisa air dan minyak menjadi minyak atsiri cengkeh murni.

Pemeliharaan nyamuk dilakukan di Laboratorium Parasitologi FK UII. Telur nyamuk didapatkan di Laboratorium lalu dimasukkan dalam nampan berisi air bersih. Telur nyamuk ditunggu hingga menetas menjadi larva selama kurang lebih 1-7 hari. Hati ayam kering diberikan sebagai makanan larva hingga berkembang menjadi pupa. Pupa dipindahkan ke dalam gelas dan dimasukkan dalam sangkar nyamuk hingga berkembang menjadi nyamuk dewasa. Nyamuk dewasa jantan diberi makan larutan sukrosa 10% dan nyamuk dewasa betina diberi darah mencit yang dimasukkan dalam kandang selama 1 jam setiap hari.

2.5 Uji Pendahuluan dan Uji Utama

Uji pendahuluan dan uji utama menggunakan pedoman WHO, 2009^[14] dan penelitian Handito, 2014 dengan mengganti jenis bahan anti nyamuk elektrik. Uji pendahuluan memiliki tujuan untuk mengetahui efek aduatsida dan variasi konsentrasi minyak atsiri yang dapat menghasilkan persentase mortalitas nyamuk *Aedes aegypti*. Uji ini dilakukan di Laboratorium Parasitologi FKUII dengan variasi konsentrasi yang digunakan antara lain 15%, 30%, 45%, 60%, 75%, dan 90%.

Uji utama dilakukan setelah analisis probit uji pendahuluan diperoleh dan didapatkan hasil konsentrasi 12%, 27 %, 48% dan 79 % untuk uji utama. Sebanyak 25 ekor nyamuk diambil menggunakan aspirator dan dimasukkan ke kandang uji berukuran 20cm x 20 cm x 20 cm berbahan transparan. Diberi

paparan anti nyamuk elektrik selama 60 menit dan dipindahkan ke *holding tube* selama 24 jam. Dicatat jumlah kematian dan percobaan dilakukan sesuai jumlah replikasi.

2.6 Analisis Data

Persentase kematian nyamuk yang diperoleh akan diolah dengan uji statistik Kruskal Wallis karena data tidak berdistribusi normal. Analisis dilanjutkan dengan uji Mann--Whitney untuk mengetahui kelompok yang memiliki perbedaan signifikan. Analisis probit kemudian dilakukan untuk mendapatkan hasil LC₅₀ dan LC₉₀.

3. HASIL PENELITIAN

3.1 Uji Pendahuluan

Penelitian ini terdiri dari beberapa tahap, yaitu pembuatan minyak atsiri, uji pendahuluan, dan uji utama. Pembuatan minyak atsiri bunga cengkeh dengan metode distilasi uap pelarut aquades yang dipanaskan selama 3-4 jam menghasilkan sebanyak 45 mL. Uji pendahuluan dengan variasi konsentrasi 15%, 30%, 45 %, 60%, 75%, 90%.

Hasil uji pendahuluan dilanjutkan dengan analisa probit. Hasil probit disajikan dalam Tabel 2. Konsentrasi pada LC₅₀ (126,584) keatas tidak dapat digunakan karena konsentrasi melebihi 100% dimana pembuatan konsentrasi minyak atsirinya akan susah sehingga dipilih konsentrasi yang lebih rendah. Terpilih konsentrasi 12%, 27%, 48% dan 79% untuk uji utama.

Tabel 2. Analisa probit uji pendahuluan

No	Parameter	Konsentrasi (%)
1	LC ₁₀	11,979
2	LC ₂₀	26,910
3	LC ₃₀	48,237
4	LC ₄₀	79,424
5	LC ₅₀	126,584
6	LC ₆₀	201,745

3.2 Uji Utama

Uji utama dilakukan pada suhu 23°C-30°C dan kelembapan rata-rata 65%-90%. Nyamuk *Aedes aegypti* dibagi menjadi enam kelompok, yaitu kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Kelompok kontrol terdiri dari K1 dan K2, yaitu kontrol negatif dan positif. Kelompok perlakuan terdiri dari



kelompok A, B, C, dan D dengan konsentrasi 12%, 27%, 48 % dan 79% secara berurutan. Kematian nyamuk diperoleh dengan menghitung nyamuk yang tidak bergerak kembali setelah 24 jam di dalam *holding tube*.

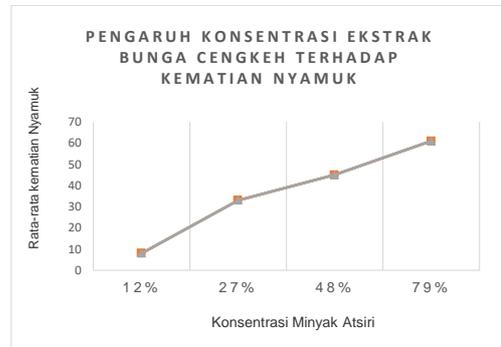
Rata-rata mortalitas tertinggi ada pada kelompok D dengan konsentrasi 79%, sedangkan yang terendah adalah kelompok A dengan konsentrasi minyak atsiri 12%. Rerata mortalitas pada seperti terlihat dari Gambar 1. Pada kelompok kontrol negatif yang berisi minyak zaitun tidak ada nyamuk yang mati dan pada kelompok kontrol positif yang berisi *transfluthrin* mortalitasnya 100%.

Analisa probit pada uji utama kemudian dilakukan dengan memasukkan jumlah kematian nyamuk dengan konsentrasi ekstrak, didapatkan hasil *Lethal Concentration*, LC_{50} dan LC_{90} yaitu 54,074% dan 247,927%, seperti terlihat pada (Tabel 3).

4. PEMBAHASAN

4.1 Penyulingan Minyak Atsiri Bunga Cengkeh

Peneliti menggunakan metode distilasi uap dengan pelarut air pada ekstraksi cengkeh. Metode ini dipilih karena sering digunakan di Indonesia dengan kelebihan biaya produksi yang tidak mahal, digunakan untuk bahan yang tidak larut air^[15] dan mendapatkan minyak dengan kadar eugenol tinggi hingga 89 %^[16]. Didapatkan hasil penyulingan sebanyak 45 mL minyak atsiri dengan bahan baku 1 kg bunga cengkeh sehingga didapatkan rendeman minyak 4,5% dihitung sebagai mL per 1000 gram bahan.



Gambar 1. Pengaruh konsentrasi minyak atsiri bunga cengkeh terhadap kematian nyamuk *Aedes aegypti*

Pada penelitian sebelumnya, ekstraksi minyak atsiri daun cengkeh didapatkan hasil sebesar 76,411 gram dengan metode maserasi pelarut etanol dengan bahan baku 1500 gram^[13]. Penelitian lainnya menyebutkan isolasi minyak bunga cengkeh selama 8 jam menggunakan metode distilasi uap mendapatkan 17,27 gram dengan rendeman 8,6 %^[17]. Perbedaan hasil penyulingan ini dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu waktu pengolahan, metode isolasi, jenis, asal bahan,^[17] dan persiapan bahan sebelum penyulingan.^[16]

4.2 Lethal Concentration

Lethal Concentration 50% (LC_{50}) dan *Lethal Concentration* 90% (LC_{90}) adalah suatu ukuran untuk mengukur daya toksisitas suatu insektisida berdasarkan jumlah kematian hewan uji nyamuk *Aedes aegypti* pada konsentrasi

Tabel 3. Uji Statistik Probit pada Uji Utama

No	Paramater	Konsentrasi (%)	Nilai Batas	
			Batas bawah	Batas atas
1	LC_{10}	11,794	7,671	15,524
2	LC_{20}	19,892	15,008	24,184
3	LC_{30}	28,999	23,795	34,069
4	LC_{40}	40,018	34,062	47,291
5	LC_{50}	54,074	45,861	66,731
6	LC_{60}	73,068	60,163	96,642
7	LC_{70}	100,833	79,268	145,746
8	LC_{80}	146,995	108,489	237,851
9	LC_{90}	247,927	166,444	472,514

bahan uji. *Lethal Concentration* 50% pada penelitian ini adalah 54,074 % yang berarti membutuhkan minimal 54% konsentrasi minyak atsiri bunga cengkeh untuk membunuh sebanyak 50% nyamuk yang diuji dan LC₉₀ didapatkan hasil 247,927 % sehingga pada penelitian tidak didapatkan konsentrasi yang dapat membunuh 90% kematian hewan uji karena hasil LC₉₀ menunjukkan nilai diatas 100%. Efek aduatisida cengkeh juga terjadi pada penelitian Ramar et.al, 2017 dengan konsentrasi 10%, pelarut aseton dan sediaan *impregnated paper*. Penelitian tersebut menghasilkan efek *knock down* 100% selama 1 jam dan kematian nyamuk sebanyak 100% selama 24 jam^[18]. Pada penelitian Handito, 2014 didapatkan nilai LC₅₀ dan LC₉₀ dari ekstrak daun cengkeh adalah 43,71 % dan 49,07%. Sehingga disimpulkan ekstrak daun cengkeh memiliki efektivitas lebih tinggi daripada ekstrak bunga cengkeh^[13]. Padahal kandungan senyawa eugenol lebih tinggi pada bunga daripada daun cengkeh. Hal ini dimungkinkan karena pada penelitian ini menggunakan pelarut aquades, dimana senyawa eugenol lebih sulit teruap.

Selain memiliki efek aduatisida, cengkeh juga memiliki sifat larvasida dan *repellent*. Penelitian Osanloo et al., 2018 menunjukkan bahwa cengkeh memiliki aktivitas insektisida utamanya terhadap stadium larva dengan LC₅₀ = 57 ppm dan LC₉₀ = 86 ppm terhadap *Ae. Aegypti*^[12]. Pada penelitian Fayemiwo, 2014 *S. aromaticum* memiliki efek larvasida pada larva *Aedes aegypti* dengan LC₅₀ adalah 92,56 mg/L dan LC₉₅ adalah 137,8 mg/L^[19]. Efek larvasida juga didapatkan dari penelitian Devita, 2014 tentang penggunaan residu minyak atsiri bunga cengkeh pada larva instar III nyamuk *Aedes aegypti* dengan konsentrasi 0,3% v/v dan 3% v/v^[20]. Efek larvasida merupakan kerja sinergis dari senyawa campuran pada cengkeh, seperti falvonoid, alkaloid, dan monoterpen. Senyawa flavonoid memiliki target enzim acetilkolinesterase pada pertumbuhan larva. Sedangkan, senyawa alkaloid, dan monoterpen bekerja pada Na-K-ATPase atau kanal Na⁺ dan K⁺.^[12]

Penelitian Tan et.al, 2019 tentang efek *repellent* cengkeh India

menunjukkan bahwa konsentrasi 5 kali lipat dari ekstrak cengkeh asli, 0,06 g/mL menunjukkan efek kurang efektif daripada 1% DEET. Hal ini menunjukkan dibutuhkan konsentrasi yang tinggi untuk menghasilkan efek penolak nyamuk^[21]. Penelitian Sekar, 2017 juga menunjukkan efek baik penolak nyamuk dari campuran cengkeh, sereh, dan kayu manis sediaan cair dengan konsentrasi 10%. Menghasilkan efek penolak nyamuk memerlukan kombinasi dari beberapa jenis tanaman. Efek *repellent* dari cengkeh dimungkinkan hasil dari aroma yang kuat setelah dijadikan minyak atsiri^[22],^[21]. Penting untuk memilih pelarut yang mudah menguap sehingga senyawa aktif tanaman juga mudah diuapkan dan memberikan efek *repellent*.^[21]

Penelitian-penelitian tersebut menunjukkan bahwa cengkeh memiliki efek insektisida, aduatisida, dan penolak nyamuk baik sebagai campuran dengan senyawa lain ataupun berdiri sendiri sehingga perlu penelitian lanjutan untuk mengetahui efek mana yang lebih dominan dimiliki cengkeh.

Nilai LC₅₀ dan LC₉₀ diperoleh dari analisis probit yang menunjukkan semakin besar konsentrasi minyak atsiri bunga cengkeh semakin besar juga kematian nyamuk uji. Hal ini didukung dengan penelitian Handito et al, 2014 yang menunjukkan pada waktu 5 menit dibutuhkan LC₅₀ yaitu 72,56% dan pada waktu 60 menit dibutuhkan LC₅₀ = 27,9%. Hal ini berarti semakin besar konsentrasi daun cengkeh, semakin cepat efek kematian nyamuk pada pengamatan, semakin sedikit pula konsentrasi yang dibutuhkan^[13]. Pada penelitian Mulyani et al, 2013 juga menunjukkan semakin besar konsentrasi daun cengkeh pada sediaan dupa yaitu 80%, semakin besar juga efek penolak nyamuk yaitu 98%^[23]. Pada penelitian ini juga didapatkan hasil serupa, konsentrasi terendah yang digunakan adalah 12 % dengan hasil kematian nyamuk rata-rata yaitu 8% dan semakin besar konsentrasi semakin banyak juga kematiannya dengan konsentrasi tertinggi 79% dengan kematian rata-rata 61%. Mortalitas pada kontrol negatif yang berisi minyak zaitun pada beberapa pengulangan menunjukkan hasil yang



sama, yaitu tidak ada mortalitas sehingga minyak zaitun tidak memiliki efek adultisida dan dapat digunakan sebagai pelarut bahan anti nyamuk.

4.4 Efek Adultisida Minyak Atsiri

Efek adultisida ekstrak minyak atsiri bunga cengkeh diduga disebabkan oleh senyawa yang terkandung di dalamnya. Berdasarkan analisis kandungan minyak atsiri cengkeh menggunakan metode GC-MS menunjukkan kandungan cengkeh terdiri dari senyawa humulena, α -kubebena^[19] eugenol, saponin, tannin, dan flavonoid. Menurut da Silva, 2015 senyawa tersebut memiliki efek larvasida dan pencegah oviposisi dari nyamuk *Aedes aegypti* sehingga nyamuk tidak dapat berkembang^[24]. Selain itu, kandungan senyawa terbesar yang terkandung adalah eugenol. Senyawa ini dapat merusak mukosa kulit nyamuk. Kerusakan pada kutikula nyamuk akan menyebabkan terganggunya sistem pernapasan nyamuk^[25].

Pada penelitian Pratheeba, 2019 ekstrak daun Pavetta tomentosa dan Tarenna asiatica memiliki kandungan saponin, flavonoid dan alkaloid berdasarkan analisis GC-MS^[26] dimana pada tinjauan pustaka Handito, 2014 minyak atsiri bunga cengkeh juga mengandung senyawa saponin dan tannin yang merupakan senyawa fitokimia dan kandungan senyawa yang bertanggungjawab pada efek larvasida dan adultisida terhadap *Aedes aegypti*^[13].

Nilai LC₅₀ dan LC₉₀ pada penelitian Handito, 2014 dengan ekstrak daun cengkeh memiliki hasil yang lebih baik. Padahal konsentrasi senyawa aktif pada daun lebih rendah daripada bunga cengkeh. Hal ini dimungkinkan karena penggunaan pelarut yang berbeda. Menggunakan pelarut mudah teruap menyebabkan senyawa aktif teruap secara sempurna yang memberikan efek lebih baik.

5. SIMPULAN

Penelitian ini menyimpulkan bahwa minyak atsiri bunga cengkeh (*Syzygium aromaticum*) memiliki efek adultisida terhadap nyamuk *Aedes aegypti* dalam bentuk sediaan *liquid*

vaporizer dengan nilai LC₅₀ dan LC₉₀ adalah 54,074 % dan 247,927%.

6. SARAN

Minyak atsiri bunga cengkeh memiliki potensi sebagai adultisida alami. Akan tetapi, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut menggunakan pelarut lain, seperti alkohol atau etanol dan kombinasi tanaman lain dalam satu famili dengan cengkeh untuk mendapatkan kandungan senyawa aktif dan efek adultisida yang lebih tinggi. Penelitian lanjutan juga perlu dilakukan untuk mengetahui spesies nyamuk lain yang terpengaruh dengan efek adultisida. Bentuk sediaan lainnya juga dapat diteliti apakah menghasilkan efek yang lebih bagus atau tidak seperti sediaan dupa dan *spray* yang banyak digunakan masyarakat..

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih ditujukan pada Departemen Parasitologi FK UII terkait pelaksanaan penelitian. Ucapan ini juga ditujukan kepada kepala dan staf *Center of Essential Oil Study* (CEOS) FMIPA UII

DAFTAR PUSTAKA

1. Sanyaolu A. Global Epidemiology of Dengue Hemorrhagic Fever: An Update. *J Hum Virol Retrovirology* 2017;5(6).
2. Ditjen PP & PL Kemenkes RI. InfoDatin Kementerian Kesehatan RI. Kemenkes RI2014;(September):1-3.
3. Candra A. Dengue Hemorrhagic Fever Epidemiology, Pathogenesis, and Its Transmission Risk Factors. *Aspirator J Vector Borne Dis Stud* 2010;2(2):110-9.
4. Liu J, Tian X, Deng Y, Du Z, Liang T, Hao Y, et al. Risk factors associated with dengue virus infection in Guangdong province: A community-based case-control study. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16(4):1-12.
5. Mulyaningsih B, Umniyati SR, Satoto TBT, Diptyanusa A, Nugrahaningsih DAA, Selian Y. Insecticide resistance and mechanisms of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in



- Yogyakarta. *J thee Med Sci (Berkala Ilmu Kedokteran)* 2018;50(01):24–32.
6. Satoto TBT, Satrisno H, Lazuardi L, Diptyanusa A, Purwaningsih, Rumbiwati, et al. Insecticide resistance in *Aedes aegypti*: An impact from human urbanization? *PLoS One* 2019;14(6):1–13.
 7. Harburguer L, Beltrán G, Goldberg L, Goldberg L, Zerba E, Licastro S, et al. A new strategy for *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) control with community participation using a new fumigant formulation. *J Med Entomol* 2011;48(3):577–83.
 8. Ninditya VI, Purwati E, Utami AT, Marwaningtyaz AS, Fairuz NK, Hamid PH. Adulticide Efficacy of *Artemisia vulgaris* L. against *Aedes aegypti* L. *J ILMU DASAR* 2019;20(2):123.
 9. Wael S, Mahulette F, Wilhelmus Watuguly T, Wahyudi D. Pengaruh Ekstrak Daun Cengkeh (*Syzygium aromaticum*) terhadap Limfosit dan Makrofag Mencit Balb/c. *Jalan Yos Sudarso No 338 Serangan* 2018;23(2):79–83.
 10. Martianasari R, Hamid PH. Larvicidal, adulticidal, and oviposition-deterrent activity of *Piper betle* L. essential oil to *Aedes aegypti*. *Vet World* 2019;12(3):367–71.
 11. Harismah K, Vitasari D, Mirzaei M, Fuadi AM, Aryanto YH. Protection capacity of mosquito repellent ink from citronella (*Cymbopogon nardus* L.) and clove leaf oils (*Syzygium aromaticum*) against *Aedes aegypti*. *AIP Conf Proc* 2017;1855.
 12. Osanloo M, Sedaghat MM, Esmaeili F, Amani A. Larvicidal activity of essential oil of *Syzygium aromaticum* (clove) in comparison with its major constituent, eugenol, against *Anopheles stephensi*. *J Arthropod Borne Dis* 2018;12(4):361–9.
 13. Sasono Handito, Endah Setyaningrum, Tundjung T H. Jurusan Biologi FMIPA, Universitas Lampung Jl. Prof.Dr. SoemantriBrojonegoro No. 1, Bandarlampung, Lampung, Indonesia, 35145. *J Ilm* 2014;2(2):91–6.
 14. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines for laboratory and field testing of mosquito larvicides. *World Heal Organ [Internet]* 2005;1–41. Available from: http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/WHO_CDS_WHOPES_GCDPP_2005.13.pdf?ua=1
 15. Pratiwi L, Rachman MS, Hidayati N. Ekstraksi Minyak Atsiri Dari Bunga Cengkeh Dengan Pelarut Etanol Dan N-Heksana. *Univ Res Colloq* 2016;655–61.
 16. Batiha GES, Alkazmi LM, Wasef LG, Beshbishy AM, Nadwa EH, Rashwan EK. *Syzygium aromaticum* L. (myrtaceae): Traditional uses, bioactive chemical constituents, pharmacological and toxicological activities. *Biomolecules* 2020;10(2).
 17. Henny Prianto, Rurini Retnowati UPJ. Isolasi dan karakterisasi dari minyak bunga cengkeh (*Syzygium aromaticum*) KERING HASIL DISTILASI UAP. *Kim Student J* 2013;1(2):269–75.
 18. Ramar M, Ignacimuthu S, Manonmani P, Murugan K. Adulticidal Activity of Botanical Oils By Impregnated Paper Assay Against *Culex quinquefasciatus* Say. *Int J Pharm Pharm Sci* 2017;9(5):156.
 19. Fayemiwo KA, Adeleke MA, Okoro OP, Awojide SH, Awoniyi IO. Larvicidal efficacies and chemical composition of essential oils of *Pinus sylvestris* and *Syzygium aromaticum* against mosquitoes. *Asian Pac J Trop Biomed* 2014;4(1):30–4.
 20. N, Devita, S I. *JKKI*, Vol.6, No.3, September-Desember 2014. *Kedokt dan Kesehat Indones* 2014;6(3):137–47.
 21. Tan K, Faierstein GB, Xu P, Barbosa RMR, Buss GK, Leal WS. A popular Indian clove-based mosquito repellent is less effective against *Culex quinquefasciatus* and *Aedes aegypti* than DEET. *PLoS One*



- 2019;14(11):1–13.
22. Sekar M, Rahim FNA. Formulation and evaluation of novel and natural mosquito repellent liquid to prevent dengue mosquitoes. *Annu Res Rev Biol* 2017;18(1):1–6.
23. Sereh IC, Dan C, Sebagai J, Nyamuk P, Mulyani S, Mulyaningsih B, et al. Lemongrass, Cloves, Orange Leaves As Insence Combustible for *Aedes Aegypti* Repellant. Lemongrass, Cloves, Orange Leaves As Insence Combust *Aedes Aegypti* Repellant 2015;18(3):195–200.
24. Da Silva RCS, Milet-Pinheiro P, Da Silva PCB, Da Silva AG, Da Silva MV, Do Amaral Ferraz Navarro DM, et al. (E)-Caryophyllene and α -humulene: *Aedes aegypti* oviposition deterrents elucidated by gas chromatography-electrophysiological assay of commiphora leptophloeos leaf oil. *PLoS One* 2015;10(12):1–14.
25. Sarma R, Adhikari K, Mahanta S, Khanikor B. Combinations of Plant Essential Oil Based Terpene Compounds as Larvicidal and Adulticidal Agent against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *Sci Rep* 2019;9(1):1–12.
26. Pratheeba T, Taranath V, Sai Gopal DVR, Natarajan D. Antidengue potential of leaf extracts of *Pavetta tomentosa* and *Tarenna asiatica* (Rubiaceae) against dengue virus and its vector *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *Heliyon* [Internet] 2019;5(11):e02732. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02732>



Penelitian

EFEK PROTEKTIF MINYAK ZAITUN TERHADAP HISTOPATOLOGI LAMBUNG TIKUS PUTIH YANG DIINDUKSI ALKOHOL 14%

Muhammad Reqza Pratama¹

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Pendahuluan: Konsumsi alkohol yang tidak terkontrol dapat menyebabkan kerusakan pada mukosa lambung, karenanya diperlukan proteksi yang rendah efek samping. Minyak zaitun kaya antioksidan untuk melindungi tubuh dari sisa metabolisme dan radikal bebas. Penelitian ini dilakukan untuk melihat pengaruh pemberian minyak zaitun terhadap gambaran histopatologi lambung tikus yang diinduksi alkohol.

Metode: Penelitian ini menggunakan teknik eksperimental laboratorium. Desain yang digunakan dalam penelitian ini adalah *post-test control group design* dengan sampel 30 tikus putih jantan yang di *random sampling* menjadi 5 kelompok selama 14 hari, yaitu: Kelompok kontrol negatif (K-) yang diberikan aquades 2 ml, kelompok kontrol positif (K+) diinduksi alkohol 14% 2,4 ml, kelompok perlakuan 1 (P1) diinduksi alkohol 14% 2,4 ml dan minyak zaitun dengan dosis 0,27 ml, kelompok perlakuan 2 (P2) diinduksi alkohol 14% 2,4 ml dan minyak zaitun dengan dosis 0,54 ml, dan kelompok perlakuan 3 (P3) diinduksi alkohol 14% 2,4 ml dan minyak zaitun dengan dosis 1,08 ml. Data dianalisis dengan uji *Non-parametric* Kruskal-Wallis.

Hasil: Pada kelompok K- mukosa lambung tampak normal, tidak ditemukan sel radang dan erosi. Pada kelompok K+ ditemukan perubahan berupa, erosi dan ulserasi pada beberapa bagian mukosa lambung. Pada kelompok P1 tampak deskuamasi, erosi dan ulserasi pada beberapa bagian mukosa lambung, secara umum nampak lebih baik dari kelompok K+. Pada Kelompok P2 masih nampak deskuamasi dan erosi pada beberapa bagian mukosa, ulserasi sudah tidak ditemukan. Pada Kelompok P3 nampak deskuamasi dan Erosi namun lebih sedikit dari P2, tidak ditemukan ulserasi.

Kesimpulan: Terdapat efek protektif minyak zaitun terhadap histopatologi lambung tikus putih yang diinduksi alkohol 14%.

Kata Kunci: Alkohol, Minyak zaitun, Mukosa lambung

PROTECTIVE EFFECTS OF OLIVE OIL ON GASTRIC HISTOPATOLOGICAL DESCRIPTION OF WHITE RAT INDUCED BY 14% ALCOHOL

Abstract

Introduction: Uncontrolled consumption of alcohol can cause damage to gastric mucosa. Olive oil is rich in antioxidants to protect body from metabolic waste and free radicals. This study was conducted to see the protective effect of olive oil on gastric histopathological white rat induced by alcohol.

Methods: This study was laboratory experimental. The design was post-test control group with 30 white rats as sample randomly divided into 5 groups: The negative control group (K-) was given 2ml of distilled water, positive group (K+) use alcohol 14% 2.4 ml, treatment group (P1) was induced alcohol 14% 2.4 ml and olive oil at dose of 0.27 ml, treatment group 2 (P2) was induced alcohol 14% 2.4 ml and olive oil with a dose of 0.54 ml, and treatment group 3 (P3) induced alcohol 14% 2.4 ml and olive oil at a dose of 1.08 ml. The data were analyzed by using the Non-parametric Kruskal-Wallis test.

Results: Group K-, the gastric mucosa was normal, no inflammation and erosion. Group K+, there was erosion and ulceration were found in several parts of gastric mucosa. In



group P1, there was desquamation, erosion and ulceration of several parts of the gastric mucosa, generally look better than K+. In group P2 there still desquamation and erosion on several parts mucosa, no ulceration. In group P3 there still desquamation and erosion less than P2 group, there no ulceration.

Conclusion: There is a protective effect of olive oil on gastric histopathology of white rats induced by 14% alcohol.

Keywords: Alcohol, Gastric mucosa, Olive oil

1. PENDAHULUAN

Alkohol merupakan zat cair tidak berwarna, mudah menguap dan terbakar, dan bila dikonsumsi memiliki perasaan nyaman, hangat, dan memabukkan¹ Alkohol dimanfaatkan sebagai disinfektan, bakterisida, antiseptik, obat sedatif dan depresan³.

Alkohol dapat merusak organ tubuh dan sistem saraf pusat manusia⁴. Alkohol yang dikonsumsi juga mempengaruhi sekresi HCl, menurunkan produksi prostaglandin sebagai barier mukosa, dan mengganggu motilitas lambung karena adanya peningkatan dari mediator inflamasi⁵.

Kerusakan pada lambung disebabkan oleh metabolisme dari alkohol itu sendiri, didalam tubuh alkohol yang dikonsumsi akan mengalami biotransformasi menjadi asetaldehid dengan bantuan *alkohol dehydrogenase* (ADH) yang ditemukan di hati dan lambung⁶. Asetaldehid oleh ALDH akan dirubah menjadi asam asetat yang selanjutnya akan masuk ke siklus *crabs*⁷.

Selama proses biotransformasi etanol menjadi *asetaldehid*, ion hidrogen ditransfer ke *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD⁺) untuk membentuk nikotinamida adenosin dinukleotida hidrogen (NADH), proses oksidasi dari alkohol akan menyebabkan produksi NADH meningkat. Peningkatan NADH akan membatasi regenerasi glutathione (GSH), yang akan meningkatkan stres oksidatif. Peningkatan NADH dan asetil-KoA mendukung terjadinya sintesis asam lemak dan peningkatan badan keton, yang memperparah asidosis laktat⁸.

Stres oksidatif terjadi akibat tingginya kadar radikal bebas dibandingkan antioksidan. Hal ini akan mengaktifasi enzim pro-apoptotik. Radikal bebas memiliki satu atau lebih molekul yang tidak berpasangan.

Molekul radikal bebas sangat reaktif untuk membentuk radikal bebas yang lainnya secara terus menerus dengan mengambil molekul-molekul dari sel-sel disekitarnya menyebabkan kerusakan sel⁷.

Untuk mencegah terjadinya kerusakan tersebut diperlukan peranan proteksi, salah satunya adalah minyak zaitun yang memiliki khasiat mencegah berbagai penyakit seperti; tekanan darah tinggi (hipertensi), demam, pengerasan pembuluh darah (arteriosklerosis), kanker payudara, kanker rahim. Minyak zaitun kaya akan antioksidan yang berfungsi untuk melindungi tubuh dari sisa metabolisme dan radikal bebas yang dapat merusak sel tubuh⁹.

Berdasarkan uraian diatas peneliti tertarik melakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian minyak zaitun sebagai tindakan protektif terhadap lambung akibat konsumsi alkohol berlebih dengan melihat gambaran histopatologi lambung tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* yang diinduksi alkohol.

2. METODE

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorium dengan desain *post-test control group design* menggunakan 30 tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* yang berasal dari Balai Penelitian Veteriner (BALITVET) Institut Pertanian Bogor dengan usia 6-12 minggu dan berat badan 160-240gram. dipilih secara acak dan dibagi menjadi 5 kelompok.

Alkohol yang digunakan dalam penelitian ini berdasarkan penelitian sebelumnya adalah alkohol dengan konsentrasi 14% dengan dosis 2,4 ml diberikan dalam waktu 14 hari secara peroral sebagai penginduksi untuk kerusakan lambung pada tikus putih. Pembuatan alkohol 14% ini setelah



melalui proses pengenceran dari alkohol berkonsentrasi 96%¹⁰.

Pemberian minyak zaitun diberikan berdasarkan dosis aman minyak zaitun yang dikonsumsi oleh manusia, yaitu 2 kali sehari 1 sendok makan yaitu sebanyak 30 ml dalam sehari, kemudian dikonversikan ke hewan coba tikus dengan berat dengan berat badan manusia 70 kg¹¹. Dengan berat tikus rata-rata adalah 200 gram, didapatkan dosis pemberian tikus putih adalah dengan dosis bertingkat yaitu 0,27 ml, 0,54 ml, dan 1,08 ml diberikan setiap hari selama 14 hari.

Tikus di aklimatisasi selama 7 hari, kemudian tikus dikelompokkan menjadi 5 kelompok yaitu kelompok K- hanya diberikan akuades, Kelompok K+, P1, P2, dan P3 diberikan alkohol konsentrasi 14% dengan dosis 2,4 ml/hari. Sedangkan, untuk kelompok P1, P2, dan P3 ditambahkan pemberian minyak zaitun dengan dosis berturut 0,27 ml, 0,54 ml, dan 1,08 ml selama 14 hari, yang kemudian di-*euthanasia* menggunakan metode *cervical dislocation*, dilakukan laparotomi dan diambil lambung tikus untuk dibuat sediaan mikroskopis. Jenis sediaan histopatologis yang dibuat adalah sediaan mukosa lambung dengan pewarnaan hematoxylin eosin (H&E), lalu dilakukan pembacaan melalui mikroskop dengan perbesaran 40x.

Hasil pembacaan kemudian diskoring melalui 5 lapang pandang dengan skor 0 tidak terjadi perubahan, skor 1 terjadi deskuamasi epitel, skor 2 erosi epitel mukosa. skor 3 ulserasi epitel berupa lesi atau defek mukosa muskularis sampai ke submucosa ataupun bagian lebih dalam lagi. Hasil skoring kemudian diuji analisis statistik menggunakan program SPSS.

3. HASIL PENELITIAN

Hasil penelitian berupa pengamatan histopatologis dan skoring kerusakan histopatologi lambung yang diambil nilai tertinggi dari lima lapang pandang pengelihatan. Total skor kerusakan mukosa lambung pada tiap sampel kemudian dilakukan uji normalitas *Shapiro-Wilk* untuk menilai normalitas datanya menggunakan program statistik SPSS. Uji normalitas *Shapiro-Wilk*, dianggap bermakna

apabila $p > 0,05$. Total skor dan hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk* disajikan pada tabel 1 dan 2.

Pada hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk* didapatkan $p < 0,05$, pada sebagian besar kelompok. Sehingga data secara menyeluruh tidak terdistribusi normal, maka selanjutnya dilakukan transformasi data menggunakan Log10 dan diuji normalitas kembali, pada K- tidak terjadi distribusi atau tidak didapatkan nilai p ; pada kelompok K+ didapatkan $p = 0,026$; pada kelompok P1 didapatkan $p = 0,006$; pada P2 didapatkan $p = 0,313$; pada kelompok P3 didapatkan $p = 0,006$. Berdasarkan data tersebut maka dapat disimpulkan bahwa data tidak terdistribusi normal. Oleh sebab itu, uji parametric *One-way ANOVA* tidak dapat digunakan, sehingga uji hipotesis yang dapat digunakan dalam penelitian ini adalah uji non parametric Kruskal-Wallis

Uji Kruskal-Wallis adalah suatu analisis untuk menguji hipotesis komperatif variable numeric yang sebaran datanya tidak terdistribusi normal. Hasil uji Kruskal-Wallis pada penelitian ini menunjukkan $p = 0,00$ ($p < 0,05$), dari hasil tersebut disimpulkan bahwa pemberian minyak zaitun berpengaruh pada lambung tikus putih yang diinduksi alkohol. Hasil uji Kruskal-Wallis tersaji pada tabel 3.



Tabel 1. Skor kerusakan lambung

Kelompok Perlakuan	Skor Kerusakan Lambung Tiap Lapang Pandang					Total Skor	Rerata Skor
	1	2	3	4	5		
	K -	1	0	0	0		
	2	0	0	0	0	1	
	3	0	0	0	0	0	
	4	0	0	0	1	0	
	5	0	0	0	0	0	
K +	1	3	3	3	3	3	2,56
	2	2	3	2	2	3	
	3	3	2	2	3	2	
	4	3	2	3	2	2	
	5	2	3	3	3	2	
P 1	1	2	2	2	1	3	2,12
	2	2	2	3	3	1	
	3	2	3	2	2	2	
	4	2	2	3	2	2	
	5	2	3	1	2	2	
P 2	1	2	1	1	1	2	1,56
	2	2	1	2	2	1	
	3	1	1	2	1	2	
	4	2	1	1	2	2	
	5	2	2	2	2	1	
P 3	1	1	1	1	1	1	1,12
	2	2	1	1	1	1	
	3	1	1	1	1	1	
	4	2	1	1	1	1	
	5	1	1	2	1	1	

Tabel 2. Uji normalias *shapiro-wilk*

	K-	K+	P1	P2	P3
K-	-	0,07	0,07	0,08	0,07
K+	0,07	-	0,07	0,08	0,07
P1	0,07	0,07	-	0,08	0,07
P2	0,08	0,08	0,08	-	0,08
P3	0,07	0,07	0,07	0,08	-

Tabel 3. Hasil uji hipotesis kruskal-wallis

	Total Skor
Kruskal-Wallis H	23.265
df	4
Asymp. sig.	,000

Setelah uji Kruskal-Wallis dinyatakan bermakna ($p < 0,05$), selanjutnya dilakukan uji *Post Hoc Man Whitney* untuk menganalisis hubungan pada berbagai kelompok sampel. Hasil uji *Man Whitney* tersaji pada table 4.

Tabel 4. Hasil analisis uji *post hoc mann whitney*

Kelompok Perlakuan	<i>Shapiro - Wilk</i> P sig
K-	0,006
K+	0,021
P1	0,006
P2	0,314
P3	0,006

*Hasil analisis uji statistik *mann whitney* bermakna apabila $p < 0,05$

Berikut merupakan gambaran histopatologi lambung tikus putih pada masing-masing kelompok:

- Kelompok K-**
Gambaran histopatologi lambung kelompok K-, mukosa lambung tampak normal. Tidak ditemukan sel radang dan erosi di lima lapang pandang, namun deskuamasi tampak pada sedikit lapang pandang mukosa lambung.
- Kelompok K+**
Gambaran histopatologi lambung kelompok K+, tampak adanya perubahan pada mukosa lambung berupa, tampak adanya erosi dan ulserasi pada beberapa bagian mukosa lambung dalam 5 lapang pandang.
- Kelompok P1**
Gambaran histopatologi lambung tikus pada kelompok P1, tampak adanya deskuamasi maupun erosi pada beberapa bagian mukosa lambung, selain itu masih dapat ditemukan adanya ulserasi pada sedikit mukosa lambung. Secara

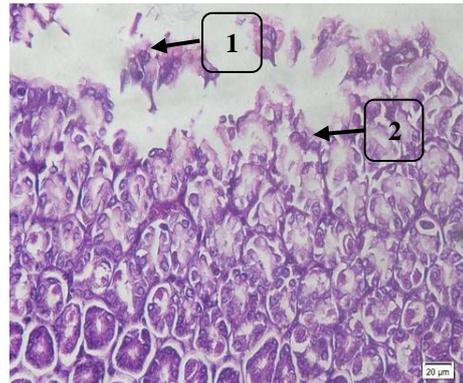
umum nampak lebih baik dibandingkan kelompok K+.

d. Kelompok P2

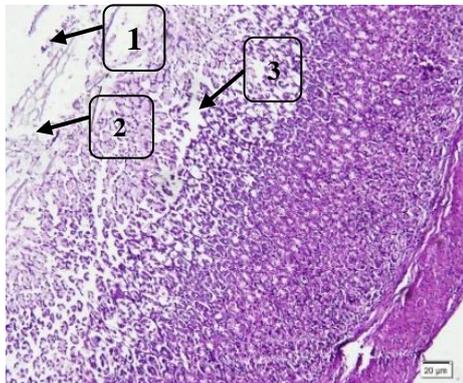
Gambaran histopatologi lambung tikus pada kelompok P2, masih nampak adanya deskuamasi maupun erosi pada beberapa bagian mukosa, namun sudah tidak ditemukan adanya ulserasi.

e. Kelompok P3

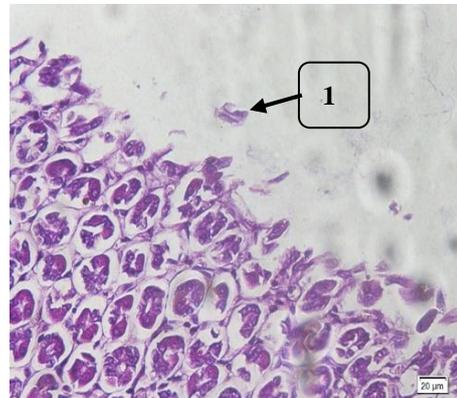
Gambaran histopatologi lambung tikus pada kelompok P3, masih nampak adanya deskuamasi pada beberapa bagian mukosa lambung. Masih dapat ditemukan adanya erosi, namun lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok P2. Tidak ditemukan adanya ulserasi pada 5 lapang pandang.



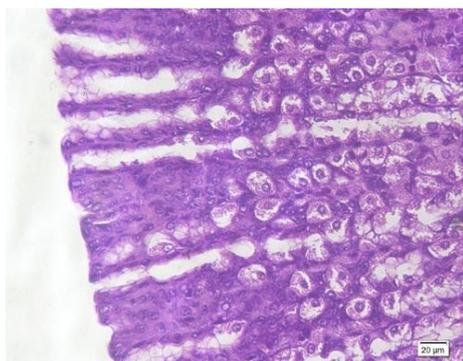
Gambar 3. Gambaran histopatologis lambung tikus putih kelompok perlakuan 1 (P1) (Perbesaran mikroskop cahaya 40x) Keterangan 1. Deskuamasi, 2. Erosi



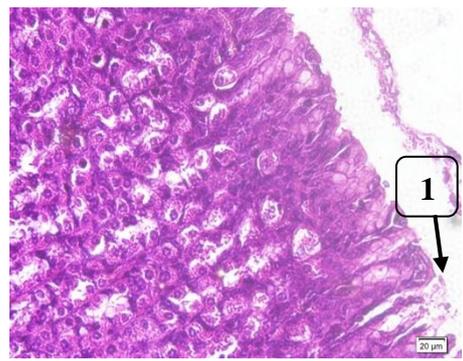
Gambar 1. Gambaran histopatologi mukosa lambung tikus putih kelompok K+ (Pembesaran mikroskop 40x).



Gambar 4. Gambaran histopatologi lambung tikus putih kelompok P2 (Perbesaran mikroskop cahaya 40x) Keterangan 1. Deskuamasi



Gambar 2. Gambaran histopatologi lambung tikus putih kelompok kontrol positif (K+) (Perbesaran mikroskop 10x) Keterangan 1. Deskuamasi 2. Erosi 3. ulserasi



Gambar 5. Gambaran histopatologi lambung tikus putih kelompok perlakuan 3 (P3) (Perbesaran mikroskop cahaya 40x) Keterangan 1. Deskuamasi

4. PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil pengamatan secara mikroskopis menunjukkan bahwa kelompok kontrol K- memiliki rata-rata skor kerusakan mukosa lambung yang sebesar 0,08. Akuades dan makanan yang diberikan kepada tikus bukan merupakan bahan iritan. Namun, dari kelompok K-, terdapat sedikit mukosa lambung tikus yang mengalami perubahan berupa deskuamasi pada mukosa lambung. Secara keseluruhan pada kelompok K- masih tampak normal.

Seharusnya tidak didapatkan kerusakan pada mukosa lambung pada kelompok K- yang tidak diberikan perlakuan karena akuades bukan bahan iritan. Dalam penelitian Khakim (2017) Kelompok kontrol yang diberikan akuades dapat mengalami perubahan karena adanya pengaruh variabel diluar kendali peneliti. Variabel luar yang dapat berperan seperti psikologis tikus atau kondisi awal tikus sebelum diberikan kontrol akuades. Selain itu, pola dan perilaku tikus juga dapat dipengaruhi oleh perubahan lingkungan. Tikus dengan teknik random sampling dapat menjadi stress seperti cemas dan hiperaktif. Dalam Penelitian Sanchez et al, (2002) ketika tikus mengalami stress maka aktivitas sitosol akan meningkat sehingga menimbulkan efek pada sel lambung.

Hasil analisis mikroskopik preparat lambung kelompok K+ menunjukkan kerusakan lambung paling tinggi dibandingkan dengan kelompok lain dengan rerata skor sebesar 2,56. Kerusakan sawar mukosa lambung merupakan dampak dari konsumsi alkohol secara berlebihan karena menyebabkan penetrasi alkohol ke mukosa lambung¹³. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh kololu dkk pada tahun 2014 dengan pemberian alkohol 7%, 14%, 43%, dan 70% dalam jangka waktu 5 hari menyebabkan kerusakan mukosa lambung tikus berupa erosi, sel radang, metaplasia intestinal dan pelebaran pembuluh darah yang keparahannya bertambah seiring dengan tingginya konsentrasi alkohol¹⁰.

Kerusakan lambung akibat kontak langsung dengan alkohol dalam konsentrasi tinggi dan terus menerus akan meningkatkan radikal bebas sehingga terjadi stres oksidatif. Lalu akan

mengaktivasi enzim pro-apoptotik. Radikal bebas memiliki satu atau lebih molekul yang tidak berpasangan. Molekul radikal bebas sangat reaktif untuk membentuk radikal bebas yang lainnya secara terus menerus dengan mengambil molekul dari sel disekitarnya menyebabkan kerusakan sel⁷. Stres oksidatif mempengaruhi sekresi HCl, menurunkan produksi prostaglandin sebagai barier mukosa, menginduksi adanya ulkus pada mukosa, dan mengganggu motilitas lambung karena adanya peningkatan dari mediator inflamasi histamin dan leukotrin¹⁵.

Hasil analisis mikroskopis kelompok P1 menunjukkan perbaikan atau tampak sedikit lebih baik dibandingkan dengan kelompok K+. Meskipun terjadi penurunan rata-rata skor kerusakan namun secara makroskopis masih terlihat banyak tanda dari erosi dan masi nampak ulserasi pada sedikit mukosa lambung. Hal ini disebabkan karena dosis minyak zaitun yang diberikan adalah dosis rendah sehingga belum menunjukkan perbaikan yang bermakna.

Hasil analisis mikroskopis kelompok P2 menunjukkan perbaikan atau penurunan rata-rata skor kerusakan mukosa lambung, yaitu sudah tidak ditemukan adanya ulserasi namun masih nampak adanya erosi pada beberapa bagian mukosa lambung. Minyak zaitun kaya akan antioksidan yang dapat mencegah terjadinya stress oksidatif. Alkohol merupakan penyebab terjadinya stress oksidatif, senyawa antioksidan akan bereaksi dengan radikal bebas melalui mekanisme donasi sel atom hidrogen yang akan mengisi atom pada radikal bebas yang tidak berpasangan, sehingga senyawa antioksidan akan mengisi atom pada radikal bebas yang tidak berpasangan¹⁶.

Hasil analisis mikroskopis kelompok P3 menunjukkan perbaikan atau penurunan rerata kerusakan mukosa lambung dibandingkan dengan kelompok K+ berupa deskuamasi pada beberapa bagian mukosa lambung dan sudah tidak tampak adanya erosi dan ulserasi. Pada penelitian didapatkan perbaikan gambaran histopatologi mukosa lambung tikus sesuai dengan peningkatan dosis pemberian minyak zaitun. Dengan menggunakan minyak

zaitun 0,27ml/hari selama 14 hari sudah dapat ditemukan sedikit perbaikan mukosa lambung kemudian dosis dinaikan dua kali lipat menjadi 0,54ml/hari dan 1,08ml/hari walaupun sudah terjadi perbaikan namun belum dapat mengembalikan mukosa lambung menjadi seperti K- atau normal kembali.

5. KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa terdapat efek protektif minyak zaitun terhadap histopatologi lambung tikus putih yang diinduksi alkohol, berupa perbaikan mukosa lambung disetiap perlakuan yang diberikan.

6. SARAN

Diharapkan untuk penelitian selanjutnya dapat mengembangkan organ lain yang diteliti seperti hati dan usus dan dapat dikembangkan dengan memberikan perbandingan antara minyak zaitun dengan obat-obatan yang dapat melindungi mukosa lambung.

Diharapkan penelitian selanjutnya secara spesifik dapat membedakan antioksidan pada minyak zaitun yang paling berpengaruh terhadap pemberian alkohol pada lambung.

DAFTAR PUSTAKA

1. Almatsier S. 2010. Prinsip dasar ilmu gizi. Jakarta: Gramedia pustaka utama.
2. Wibisono AS. 2011. Pengelolaan pasien dengan aquired immunodeficiency syndrome akibat infeksi HIV, Indonesian Journal of Intensive Care Medicine. 1(3).
3. Makiyah S, Soedjono A, Marsetyawan. 2005. Intensitas fluoresensi neuron neuron dopaminergik di area ventralis tegmenti setelah pemberian alkohol secara kronis pada tikus (*rattus norvegicus*). Mutiara Medika: Yogyakarta.
4. Utina. SS. 2012. Alkohol dan pengaruhnya terhadap kesehatan mental. Jurnal: IAIN Sultan Amai Gorontalo. 5(2)
5. Dewi AK. 2013. Gambaran mikroskopis ginjal tikus putih (*rattus sp.*) Jantan dewasa setelah pemberian etanol kronis. 33-6.
6. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. 2007. Buku ajar patologi. Edisi 7; ali Bahasa, Brahm U, Pendt; editor Bahasa Indonesia, Huriawati Hartanto, Nurwany Darmaniah, Nanda Wulandari.ed.7-Jakarta: EGC.
7. Avalos SM, Molina AS. 2010. Cellular and mitochondrial effects of alcohol consumption. Int. J. Environ. Res. Public Health. 7(12): 4281–304.
8. Haseba T, Ohno Y. 2010. A new view of alcohol metabolism and alcoholism-role of the high Km class III alcohol dehydrogenase (ADH3). International Journal of Environmental Research and Public Health. 7: 1076-92.
9. Ahmad SB. 2010. Manfaat minyak zaitun. Sukarta: Thibbia.
10. Kololu DF, Lintong PM, Loho L. 2014. Gambaran histopatologis lambung tikus wistar (*Rattus Novergicus*) yang diberikan alkohol. Jurnal e-Biomedik: 2(2):442-51.
11. Kusumawati D. 2004. Bersahabat dengan hewan coba. Gajah Mada Press. Yogyakarta.
12. Khakim JL. 2007. Pengaruh jus buah pepaya (*carica papaya*) terhadap kerusakan histologis lambung mencit yang diinduksi aspirin. Universitas Sebelas Maret. Surakarta.
13. Sanchez O, Arnau A, Pareje M, Poch E, Ramirez I, Soley M. 2002. Acute stress induced tissue injury in mice; differences between emotional and social stress. Cell stress society international. Barcelona. Hlm. 50(3): 82-119.
14. Fernandez-Checa JC, Kaplowitz N. 2005. Hepatic mitochondrial glutathione: transport and role in disease and toxicity. Toxicol Appl Pharmacol. 204(3):263-73.
15. Dewi AK. 2013. Gambaran mikroskopis ginjal tikus putih (*rattus sp.*) Jantan dewasa setelah pemberian etanol kronis. 33-6.
16. Hanani E, Mun'im A, Sekarini R. 2005. Identifikasi senyawa antioksidan dalam spons *callyspongia sp* dari kepulauan seribu. Majalah Ilmu Kefarmasian: 2(3):127-33.



MINI REVIEW: PATOFISIOLOGI ACUTE MOUNTAIN SICKNESS

Muhammad Orri Baskoro

Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas
Indonesia

ABSTRAK

Pendahuluan: *Acute mountain sickness* (AMS) adalah kelainan neurologis yang biasanya menyerang pendaki gunung yang berada di ketinggian akibat hipoksia kronis pada tekanan parsial oksigen rendah. Walaupun seringkali bersifat *self-limiting*, AMS dapat menyebabkan edema pulmonal dan serebral yang dapat bersifat fatal. Popularitas pendakian gunung yang meningkat dan mudahnya akses beberapa tahun terakhir menyebabkan peningkatan jumlah pendaki yang berisiko mengalami bahaya AMS.

Pembahasan: Rendahnya tekanan oksigen pada ketinggian akan memicu 4 mekanisme refleks: respons ventilasi hipoksia, respons ventilasi hiperkapnia, vasodilatasi pembuluh otak terhadap hipoksia, dan vasokonstriksi pembuluh darah otak terhadap hipokapnia. Kejadian ini akan memicu pembengkakan astrosit dan aktivasi sistem trigeminovaskular sehingga menyebabkan gejala neurologis pendaki.

Kesimpulan: Berada pada ketinggian dapat menyebabkan *acute mountain sickness* melalui proses penurunan tekanan parsial O₂, kegagalan autoregulasi aliran darah otak, dan peningkatan tekanan kranial sehingga menyebabkan perpindahan dan peregangan serabut saraf sensitif pada sistem trigeminovaskular.

Kata Kunci: Acute Mountain Sickness, Hipoksia, Regulasi aliran darah serebral, Sistem Trigeminovaskular

ABSTRACT

Introduction: *Acute mountain sickness* (AMS) is a neurological disorder that usually affects mountaineers at high altitudes due to chronic hypoxia at low oxygen partial pressure. Although often self-limiting, AMS can cause pulmonary and cerebral edema which can be fatal. The increasing popularity of mountaineering and easy access in recent years has led to an increase in the number of climbers who are at risk of experiencing the dangers of AMS.

Discussion: Low oxygen pressure at altitude triggers 4 reflex mechanisms: hypoxic ventilatory response, hypercapnia ventilatory response, cerebral vessel vasodilation to hypoxia, and cerebral vascular vasoconstriction against hypocapnia. This event will trigger astrocyte swelling and activation of the trigeminovascular system, causing neurological symptoms of the climber.

Conclusion: Being at high altitude can cause acute mountain sickness through a process of decreased O₂ partial pressure, failure to autoregulate cerebral blood flow, and increased cranial pressure, causing displacement and stretching of sensitive nerve fibers in the trigeminovascular system.

Keywords: Acute Mountain Sickness, Hypoxia, Regulation of cerebral blood flow, Trigeminovascular System

1. PENDAHULUAN

Acute mountain sickness (AMS) adalah kelainan neurologis yang biasanya menyerang pendaki gunung yang berada di ketinggian akibat hipoksia kronis pada tekanan parsial oksigen rendah.¹ Permasalahan yang pertama muncul pada pasien AMS adalah

hipoksemia yang menyebabkan berbagai kejadian molekuler, seluler, dan respon fisiologis pada otak. Gejala yang paling sering muncul adalah sakit kepala, pusing, anoreksia, insomnia, kelelahan, muntah, dan ketidakseimbangan tubuh.² Walaupun seringkali bersifat *self-limiting*, AMS dapat menyebabkan edema



pulmonal dan serebral yang dapat bersifat fatal. Pada kasus AMS yang mengancam nyawa, penurunan ke ketinggian yang lebih rendah wajib dilakukan segera untuk mencegah komplikasi yang lebih berat pada sistem pernapasan maupun otak.³

Setiap sel dalam tubuh membutuhkan oksigen secara kontinu untuk bisa menjalankan reaksi kimia yang menghasilkan energi. Sistem respirasi berfungsi untuk menyeimbangkan kebutuhan O₂ dan produksi CO₂ tubuh sehingga energi dapat dihasilkan tanpa adanya fluktuasi pH. Maka dari itu, gangguan proses sistem respirasi pada ketinggian dapat menyebabkan kebutuhan oksigen jaringan yang tidak tercukupi dan ketidakseimbangan asam basa tubuh. Hal ini akan menyebabkan gangguan pada berbagai jaringan khususnya di otak sehingga menyebabkan berbagai gejala neurologis muncul.^{4,5}

Popularitas pendakian gunung yang meningkat dan mudahnya akses beberapa tahun terakhir menyebabkan peningkatan jumlah pendaki yang berisiko mengalami bahaya AMS. Berdasarkan penelitian dari beberapa negara, 22% pendaki mengalami kejadian AMS pada ketinggian 1850 m dan 43% pendaki mengalami gejala AMS pada ketinggian 4343 m di atas permukaan laut.⁶ Meningkatnya kejadian AMS ini masih belum diiringi dengan pemahaman mengenai AMS di kalangan klinisi maupun mahasiswa kedokteran. Pada tinjauan pustaka ini, penulis akan menjabarkan mekanisme patofisiologi dari terjadinya *acute mountain sickness* pada pendaki.

2. PEMBAHASAN

2.1 Hipoksemia pada *Acute Mountain Sickness*

Teori konservatif menjelaskan bahwa gejala klinis pasien AMS berhubungan dengan hipertensi intrakranial akibat disrupsi sawar darah-otak pada keadaan hipoksia.² Hipoksemia akibat tekanan parsial oksigen yang rendah akan menstimulasi respon molekular dan selular yang mengubah: (1) permeabilitas endotel melalui pelepasan VEGF atau (2) respons proteksi sel terhadap radikal bebas yang dapat merusak endotel.

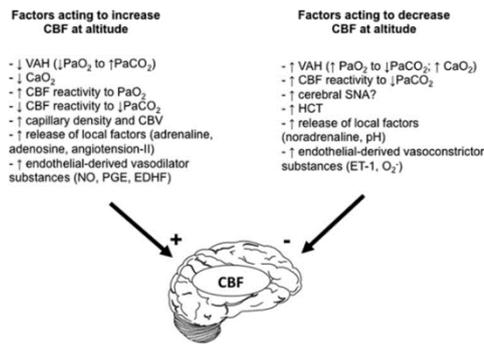
Hipoksemia juga menyebabkan peningkatan regulasi dari nitrit oksida sintase otak yang akan meningkatkan produksi nitrit oksida. Peningkatan nitrit oksida ini akan menyebabkan perubahan permeabilitas sawar darah-otak sehingga menimbulkan gejala sakit kepala. Melalui aktivasi kemoreseptor perifer, hipoksemia juga akan meningkatkan kadar arginin vasopresin pada darah sehingga terjadi anti-diuresis dan peningkatan jumlah cairan tubuh. Kumpulan dari respon perifer terhadap hipoksia ini akan menyebabkan gangguan permeabilitas sawar darah-otak dan meningkatkan volume darah otak. Peningkatan tekanan intrakranial ini yang memicu gejala AMS. Gangguan ini meningkatkan tekanan intrakranial secara ekstrem pada orang dengan kapasitansi cairan serebrospinal yang rendah sehingga dapat memicu terjadinya edema otak yang bersifat fatal.^{1,7}

2.2 Pengaturan Aliran Darah Otak

Faktor penentu perubahan aliran darah otak diatur oleh 4 mekanisme refleksi: respons ventilasi hipoksia, respons ventilasi hiperkapnia, vasodilatasi pembuluh otak terhadap hipoksia, dan vasokonstriksi pembuluh darah otak terhadap hipokapnia.⁸ Variabilitas antar individu pada faktor-faktor ini yang menyebabkan perbedaan variasi perubahan aliran darah otak sebagai respons terhadap ketinggian.⁹

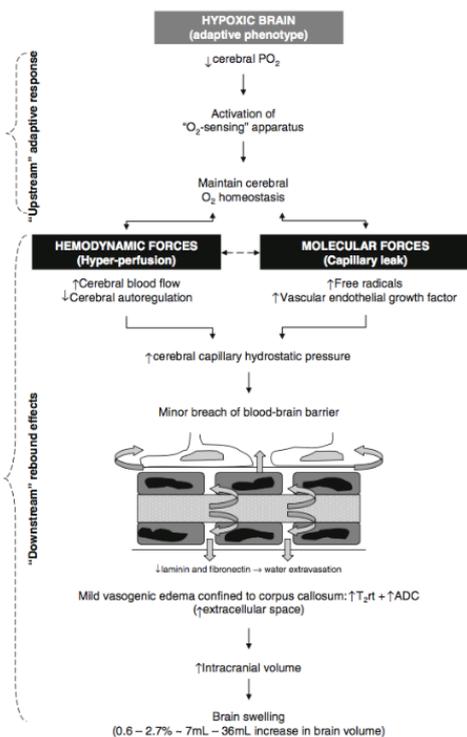
Selain respons refleksi, aliran darah otak juga dipengaruhi oleh respons tubuh lainnya pada keadaan hipoksia; angiogenesis, adenosin, nitrit oksida, hematokrit, faktor hipoksia, VEGF, dan radikal bebas. Namun, pengaruh langsung faktor-faktor ini terhadap aliran darah otak manusia pada ketinggian masih perlu penelitian lebih lanjut.¹⁰ Faktor-faktor yang mempengaruhi peningkatan dan penurunan aliran darah otak dapat dilihat pada gambar 1.





Gambar 1. Rangkuman faktor-faktor yang meningkatkan maupun menurunkan aliran darah otak pada keadaan hipoksia.⁹

Gambar 2 merangkum respon yang normal terjadi pada otak manusia pada kondisi hipoksia. Stimulus “upstream” dianggap bertanggung jawab terhadap aktivasi respon adaptif molekular yang berfungsi untuk menjaga homeostasis oksigen di otak. Namun, terdapat konsekuensi “rebound” yang meningkatkan potensi hiperperfusion otak (gaya mekanik) dan kebocoran kapiler (gaya kimia) yang berakhir pada edema serebral ekstraselular.²



Gambar 2. Respon normal sirkulasi otak terhadap keadaan hipoksia²

Aliran darah serebral (CBF) yang diukur menggunakan Kety-Schmidt,

Xenon-133, atau Doppler sonografi pada arteri serebral media juga menunjukkan peningkatan dan kegagalan autoregulasi otak pada keadaan hipoksia di ketinggian. Selain itu, konsentrasi radikal bebas dan VEGF bebas juga meningkat pada keadaan hipoksia sehingga mempengaruhi permeabilitas BBB pula. Respon ini akan menyebabkan peningkatan tekanan hidrostatis kapiler otak sehingga terjadi edema otak yang diperparah juga oleh disrupsi BBB.²

2.3 Pembengkakan Astrosit dan Aktivasi Redoks pada TVS

Hipotesis ini dilandaskan atas sistem aktivasi redoks pada sistem trigeminovaskular (TVS), khususnya pada bagian input nosiseptifnya dari pembuluh meninges saat sakit kepala.¹³ Hipoksia menyebabkan katalisis dari superoksida di mitokondria dan pembentukan gugus hidroksil yang merupakan radikal bebas melalui reaksi kimia Fenton dan Haber-Weiss. Pembentukan radikal bebas ini dapat menyebabkan disfungsi endotel pada neurovaskular, menurunkan kontrol ventilasi pada keadaan hipoksia, dan menurunkan pertukaran gas pada paru. Hal ini menyebabkan basis molekular penyebab AMS terjadi pada pasien dengan hipoksemia walaupun dengan fraksi inspirasi oksigen yang tinggi.^{13,14}

Radikal bebas kemungkinan besar bertanggung jawab terhadap kegagalan pompa karena senyawa ini dapat mengurangi aktivitas dari Na/K-ATPase sehingga terjadi redistribusi cairan ekstraselular dan ekspansi dari ruang astrosit tanpa perubahan volume dari otak. Disfungsi kanal ion akibat radikal bebas ini yang diperkirakan menjadi penyebab terjadinya gejala klinis pada pasien. Selain itu, pembengkakan astrosit juga dapat mengaktifasi *p47phox-dependent NADPH oxidase* dan memperparah stress oksidatif dari otak pasien. Hal ini akan memicu peningkatan pembentukan nitrit oksida yang jika digabung dengan peningkatan peroksidasi lipid akibat radikal bebas akan menyebabkan destabilisasi membran melalui HIF-1a, aktivasi VEGF, dan inflamasi. Berbagai kejadian ini yang akan mengaktifasi jalur TVS.²



2.4 Respon Sistem Respirasi Terhadap Keadaan Hipoksia

Pada manusia, peningkatan tekanan arteri pulmonal terjadi pada ketinggian. peningkatan dari tekanan arteri pulmonal ini disebabkan oleh mekanisme vasokonstriksi arteri pulmonal pada keadaan hipoksia (HPV). Jika hipoksia terjadi secara kronik, mekanisme lainnya berperan terhadap remodeling dari pembuluh paru sehingga tekanan arteri paru juga akan semakin meningkat.¹⁵

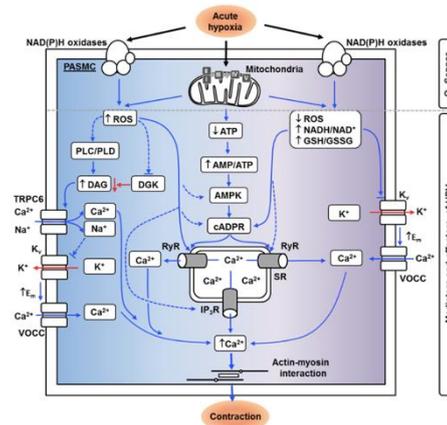
Keberadaan oksigen merupakan regulator utama dari tonus vaskular dan mekanisme sinergisme antara perfusi dan ventilasi. Jika terjadi penurunan tekanan parsial pada alveolus, vena, maupun bronkus, pembuluh darah paru akan mengalami vasokonstriksi.¹⁶ Vasokonstriksi ini terjadi pada seluruh pembuluh darah paru secara akut, khususnya di arteri pulmonal kecil namun juga bisa mempengaruhi vena, kapiler, dan arteriol yang nonmuskular. Hal ini menyebabkan vasokonstriksi yang terjadi tidak terdistribusi secara merata sehingga perfusi paru menjadi tidak homogen pada keadaan hipoksia.¹⁷

Vasokonstriksi yang terjadi pada paru terdiri atas 2 fase. Respons konstriksi pertama terjadi pada hitungan detik dan mencapai titik maksimum dalam hitungan menit, lalu dilanjutkan fase konstan selama 30 hingga 120 menit.¹⁶ Vasodilatasi sementara dapat ditemukan antara fase vasokonstriksi. Fase ini diregulasi menggunakan berbagai jalur persinyalan. Faktor seperti mediator neurohormonal, sel darah merah, dan invasi paru dianggap berperan pada respons ini.¹⁸

Kapiler alveolus memiliki fungsi sebagai sensor oksigen dengan propagasi dari sinyal hipoksia melalui depolarisasi membran endotel yang bergerak menuju arteriol dengan connexin 40.¹⁹ Namun, kumpulan dari kontraksi terhadap hipoksia pada sel otot polos arteri pulmonal menandakan kemampuan intrinsik sel ini dalam menentukan kadar oksigen. Mitokondria dan nikotinamid adenin dinukleotida oksidase dianggap sebagai sensor oksigen utama.²⁰

Fase kedua dari vasokonstriksi pembuluh darah paru terjadi melalui fungsi sel endotel. Sel endotel

melepaskan berbagai mediator vasoaktif seperti endotelin 1, prostasiklin, dan nitrit oksida. Produksi mediator-mediator ini terganggu pada keadaan hipoksia di pembuluh darah paru.¹⁸ Contohnya, oksigen merupakan substrat dari nitrit oksida sintase, dan bioavailabilitas NO berkurang pada keadaan hipoksia. Selain itu, vasokonstriksi paru juga bergantung terhadap kadar glukosa seseorang.²¹



Gambar 4. Mekanisme persinyalan vasokonstriksi arteri pulmonal paru.¹⁵

Pada saat vasokonstriksi, kadar kalsium intraseluler akan meningkat. Selain itu, perubahan sensitivitas miofilamen sel otot polos arteri pulmonal terhadap kalsium akan meningkat akibat inhibisi *myosin light chain phosphatase* melalui RhoA/Rho kinase atau protein kinase C. Selain itu *hypoxia-inducible factor* (HIF-1 alpha) pada pembuluh pulmonal menjaga tonus pembuluh pulmonal tetap rendah melalui penurunan fosforilasi rantai ringan miosin. Inhibitor Rho kinase sangat efektif terhadap pencegahan dan penundaan vasokonstriksi pada pembuluh darah paru sehingga enzim ini memiliki peran penting terhadap tonus pembuluh paru.²⁰

3. SIMPULAN

Pada keadaan ketinggian, *acute mountain sickness* dapat terjadi melalui proses penurunan tekanan parsial O₂, kegagalan autoregulasi aliran darah otak, dan peningkatan tekanan kranial sehingga menyebabkan perpindahan dan peregangan serabut saraf sensitif pada sistem trigeminovaskular. Pemeriksaan riwayat gangguan

neurologis maupun aliran darah otak disarankan bagi para pendaki untuk mencegah kejadian *acute mountain sickness* yang fatal. Para pendaki juga disarankan untuk menjaga dan melatih kebugaran untuk mencegah terjadinya *acute mountain sickness* selama proses mendaki.

DAFTAR PUSTAKA

1. Roach R, Hackett P. Frontiers of hypoxia research: acute mountain sickness. *J Exp Biol.* 2011; 204:3161-3.
2. Bailey D, Bartsch P, Knauth M. Emerging concepts in acute mountain sickness and high-altitude cerebral edema: from the molecular to the morphological. *Cell Mol Life Sci.* 2009; 66:3583-8.
3. Clarke C. Acute mountain sickness: medical problems associated with acute and subacute exposure to hypobaric hypoxia. *Postgrad Med J.* 2006; 82(973):748-53.
4. Sherwood L. *Human physiology.* 9th ed. Boston: Cengage Learning; 2016. p. 445.
5. Guyton AC, Hall JE. *Guyton and hall textbook of medical physiology.* 13th ed. Philadelphia: Elsevier, Inc.; 2013. p. 539.
6. Elvira D. High-altitude illness. *JKA.* 2015; 4(2):582-5
7. Brown J, Grocott M. Humans at altitude: physiology and pathophysiology. *Brit J Ans.* 2013; 3:20.
8. Severinghaus JW. *Cerebral circulation at altitude.* 2nd ed. New York: Elsevier; 2001. pp. 343–375.
9. Ainslie P, Subudhi A. Cerebral blood flow at high altitude. *High Alt Med Biol.* 2014;15(2):137-8
10. Ainslie P, Wilson M, and Imray C. *Cerebral circulation at brain.* New York: Springer. 2014. pp. 135-7.
11. Sanchez del Rio M, Moskowitz M. High altitude headache: Lessons from headaches at sea level. *Adv Exp Med Biol.* 1999; 474:145–53.
12. Kallenberg K, Bailey DM, Christ S, Mohr A, Roukens R, Menold E, Steiner T, Bartsch P, Knauth M. Magnetic resonance imaging evidence of cytotoxic cerebral edema in acute mountain sickness. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007; 27:1064–71.
13. Goadsby P, Lipton R, Ferrari M. Migraine-current understanding and treatment. *N Engl J Med.* 2002; 346:257–8.
14. Hildebrandt W, Alexander S, Bartsch P, Droge W. Effect of n-acetyl-cysteine on the hypoxic ventilatory response and erythropoietin production: linkage between plasma thiol redox state and O₂ chemosensitivity. *Blood.* 2002; 99:1552–5.
15. Wilkins M, Ghofrani H, Weissmann N. Pathophysiology and treatment of high pulmonary vascular disease. *Cirr AHA J.* 2015; 131:582-3.
16. Sylvester JT, Shimoda LA, Aaronson PI, Ward JP. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Physiol Rev.* 2012;92:367.
17. Schwenke DO, Pearson JT, Umetani K, Kangawa K, Shirai M. Imaging of the pulmonary circulation in the closed-chest rat using synchrotron radiation microangiography. *J Appl Physiol* (1985). 2007;102:787–93.
18. Swenson ER. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *High Alt Med Biol.* 2013;14:101–110.
19. Wang L, Yin J, Nickles T, Ranke H, Tabuchi A. Hypoxic pulmonary vasoconstriction requires connexin 40-mediated endothelial signal conduction. *J Clin Invest.* 2012;122:4218–9.
20. Murray T, Chen L, Marshall B, Macarak E. Hypoxic contraction of cultured pulmonary vascular smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1990;3:457.
21. Wiener C, Sylvester J. Effects of glucose on hypoxic vasoconstriction in isolated ferret lungs. *J Appl Physiol* (1985). 1991;70:439–446.



22. Kim YM, Barnes EA, Alvira CM, Ying L, Reddy S, Corn eld DN. Hypoxia-inducible factor-1 in pulmonary artery smooth muscle cells lowers vascular tone by decreasing myosin light chain phosphorylation. *Circ Res.* 2013;112:1230–1233.



Tinjauan Pustaka

HIPERPLASIA PROSTAT JINAK: MANAJEMEN TATALAKSANA DAN PENCEGAHAN

Reynardi Larope Sutanto¹

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

ABSTRAK

Pendahuluan: Hiperplasia prostat jinak atau BPH (*benign prostatic hyperplasia*) merupakan sebuah diagnosis histologik yang merujuk kepada proliferasi jaringan epitel dan otot halus di dalam zona transisi prostatika. BPH diderita oleh sekitar 18 – 25% laki-laki dengan usia di atas 40 tahun dan lebih dari 90% laki-laki dengan usia di atas 80. BPH dapat menurunkan kualitas hidup seseorang secara signifikan sehingga diperlukan pilihan terapi yang tepat untuk membantu kehidupan pasien BPH.

Metode: Tulisan ini dibuat dengan penelusuran literatur (*literature review*) dari panduan praktik klinis, literatur ilmiah, situs web, dan buku teks terbaru dan terpercaya mengenai topik BPH.

Pembahasan: Terdapat tiga tipe kelompok tatalaksana, yaitu terapi konservatif, medikamentosa, dan pembedahan. Pemilihan terapi dilakukan dengan memulai dari pilihan yang paling tidak invasif terlebih dahulu dengan tujuan peningkatan kualitas hidup. Meski sulit dicegah, beberapa tindakan preventif dapat dilakukan, seperti pemilihan obat-obatan yang tidak menimbulkan BPH lebih awal, pelaksanaan gaya hidup sehat dengan tidak merokok, berolahraga, penjagaan berat badan, dan pengaturan pola diet seimbang.

Simpulan: BPH merupakan kondisi yang sangat prevalen pada populasi laki-laki lanjut usia. Meski tidak mematikan, kemampuan BPH yang dapat menurunkan kualitas hidup pasien secara signifikan membuat pasien memerlukan pilihan tatalaksana yang tepat.

Kata Kunci: Hiperplasia prostat jinak, manajemen, pencegahan, tatalaksana



BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA: TREATMENT AND PREVENTION MANAGEMENT

ABSTRACT

Background: Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a histologic diagnosis which referred to a proliferation of epithelial and smooth muscle tissues in the transitional zone of the prostate. BPH affects roughly 18-25% of all male aged 40 years and above and 90% of all male aged beyond 80. BPH is known to be able to significantly decrease quality of life and hence people with BPH need treatments to help them alleviate its effects.

Methods: The research was conducted using literature review from the most actual and respected clinical guidelines, scientific literatures, websites, and textbooks on BPH.

Discussion: There are three main groups of treatment, which are conservative, pharmacological, and surgical treatments. Treatment should be chosen from the least invasive first with the aim of increasing quality of life. Even if it is hard to prevent, several preventive measures could be conducted, such as limiting usage of BPH-inducing drugs, doing healthy lifestyle which involves no smoking, active exercise, body weight control, and balanced diet. **Conclusion:** BPH is a very prevalent condition on elderly male population. Even though it is not deadly, a proper treatment management need to be done by virtue of its ability to significantly decrease quality of life.

Keywords: benign prostatic hyperplasia, management, prevention, treatment

1. PENDAHULUAN

Hiperplasia prostat jinak atau BPH (*benign prostatic hyperplasia*) merupakan sebuah diagnosis histologik yang merujuk kepada proliferasi jaringan epitel dan otot halus di dalam zona transisi prostatika.¹ BPH kerap menyebabkan disfungsi pada saluran kemih bagian bawah pria dan paling sering ditemukan pada pria lanjut usia. Sekitar 18 – 25% laki-laki dengan usia di atas 40 tahun dan lebih dari 90% laki-laki dengan usia di atas 80 tahun mengalami BPH.^{2,3} Mengingat tingginya prevalensi dan insidensi BPH pada populasi, pengetahuan mengenai algoritma tatalaksana dan pencegahan BPH yang baik perlu dipahami oleh setiap klinisi. Karya tulis ini akan membahas tatalaksana dan pencegahan BPH yang diadaptasi dari panduan terapi BPH keluaran Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAUI) tahun 2015 serta beberapa sumber lain, seperti panduan milik *American Urological Association* (AUA) tahun 2010.

2. METODE

Tulisan ini dibuat dengan mempertimbangkan panduan klinis terbaru dari IAUI dan AUA mengenai BPH. Selain itu, tulisan ini juga

mengambil sumber dari penelusuran literatur (*literature review*) dari literatur ilmiah, situs web, dan buku teks terbaru dan terpercaya mengenai topik BPH.

Pencarian dilakukan pada tanggal 27-28 Agustus 2020 di pangkalan data MEDLINE dengan mesin pencari (*search engine*) Pubmed dan Google. Kata kunci yang digunakan meliputi “*Benign Prostatic Hyperplasia*” dan “Hiperplasia Prostat Jinak” dan pencarian dibatasi hingga pada satu tahun terakhir. Setelah menemukan 14.066 *entry* pada Pubmed dan melihat lima halaman artikel pertama pada Google, tiga literatur ilmiah serta dua artikel situs web terpercaya yang relevan berhasil diseleksi untuk melengkapi sintesis konsensus IAUI 2015, panduan AUA 2010, dan tiga artikel ilmiah dari tiga buku teks berbeda.

3. PEMBAHASAN

Konsensus IAUI 2015 maupun Panduan AUA 2010 membagi manajemen BPH menjadi beberapa kelompok, yaitu kelompok terapi konservatif (*watchful waiting*), medikamentosa, dan pembedahan. Terapi-terapi ini bertujuan memperbaiki kualitas hidup pasien dan tergantung pada derajat keluhan, keadaan pasien, dan ketersediaan fasilitas lokal.^{1,4}



Tabel 1. Pilihan Tatalaksana pada BPH^{1,4}

Jenis Tatalaksana	Pilihan Tatalaksana
Konservatif	Pengawasan Berkala dan Edukasi Gaya Hidup
Medikamentosa	$\alpha 1$ -blocker Penghambat 5 α -reduktase Antagonis reseptor muskarinik Penghambat fosfodiesterase-5 Terapi kombinasi Fitofarmaka
Pembedahan	TURP Laser prostatektomi TUIP Termoterapi Kelenjar Prostat Pemasangan stent intraluminal Operasi terbuka Kateterisasi

Keterangan:

TURP: *Transurethral resection of the prostate*

TUIP: *Transurethral incision of the prostate*

3.1 Konservatif

Pada manajemen konservatif, pasien tidak mendapatkan terapi apapun dari dokter. Meski demikian, perkembangan penyakit prostat yang dialami pasien tetap akan diawasi oleh dokter. Pengawasan ini biasanya dilaksanakan dalam bentuk kontrol berkala setiap 3-6 bulan sekali untuk melihat perubahan pada keluhan, skor IPSS, *uroflowmetry*, dan volume residu urin. Manajemen konservatif hanya direkomendasikan bagi pasien dengan keluhan ringan yang tidak mengganggu aktivitas sehari-hari alias memiliki skor IPSS <7. Jika keluhan BPH telah berkembang menjadi lebih parah, terapi lain yang lebih intervensional dan aktif perlu dilakukan untuk mengganti manajemen konservatif ini.⁴

Selain melakukan pengawasan berkala, pasien juga diberikan edukasi mengenai faktor risiko dan tindakan

prevention untuk menghambat perkembangan penyakit BPH sang pasien. Edukasi ini meliputi anjuran untuk mengurangi asupan minum, kopi, atau alkohol setelah makan malam, konsumsi cokelat serta bahan makanan yang menyebabkan iritasi vesica urinaria, penggunaan obat-obatan golongan fenilpropanolamin pada influenza, serta kebiasaan menahan urinasi dalam waktu lama. Selain itu, bila pasien memiliki riwayat konstipasi, dokter juga perlu menatalaksana keluhan tersebut.⁴

3.2 Medikamentosa

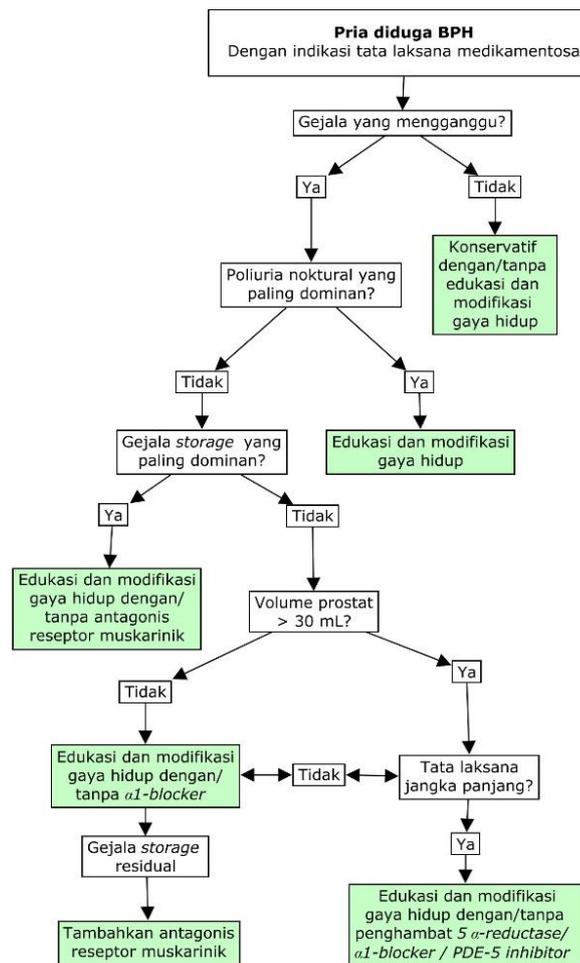
Terapi medikamentosa atau farmakologis digunakan pada pasien BPH yang memiliki gejala mengganggu atau skor IPSS > 7. Algoritma pemilihan tipe obat menurut gejala yang ditemukan dapat dilihat pada bagan berikut.^{1,4} Adapun beberapa golongan obat yang kerap digunakan sebagai terapi medikamentosa BPH meliputi:

A. $\alpha 1$ -blocker

Obat golongan $\alpha 1$ -blocker bekerja dengan cara menghambat kontraksi lapisan otot polos dinding prostat. Hal ini dapat mengurangi tahanan leher vesica urinaria dan uretra sehingga mampu mengurangi keluhan iritatif (*storage*), ditandai dengan peningkatan frekuensi urinasi, dan obstruktif (*voiding*), ditandai dengan kencing mengejan, sekaligus. Beberapa obat meliputi terazosin, doksazosin, alfazosin, dan tamsulosin yang dinimum sekali sehari dengan dosis yang perlu dititrasi. Sekitar 30-45% pasien yang diberikan obat ini memiliki penurunan skor IPSS. Bahkan, pada sekitar 15-30% pasien, skor tersebut turun 4 hingga 6 poin.^{1,4}

Setiap $\alpha 1$ -blocker memiliki efek samping yang berbeda-beda. Meski demikian, efek samping tersebut biasanya termanifestasi pada sistem kardiovaskular dan neurologi sehingga muncul gejala hipotensi, asthenia, vertigo, dan *intraoperative floppy iris syndrome* (IFIS).⁴ IFIS umumnya disebabkan oleh tamsulosin dapat menyebabkan berkurangnya kemampuan dilasi pupil, miosis progresif, gas dalam iris, dan prolaps iris pada operasi katarak.⁵ Meski demikian, obat golongan ini sangat direkomendasikan





Gambar 1. Algoritma Tatalaksana Konservatif dan Medikamentosa BPH⁴

pada kasus BPH dengan gejala sedang menuju berat.⁴

B. Penghambat 5 α -reduktase

Obat golongan penghambat 5 α -reduktase bekerja dengan cara menginduksi apoptosis pada sel-sel penyusun jaringan epitel prostat melalui inhibisi isoenzim 5 α -reduktase, enzim yang dapat mengkonversi testosteron menjadi dihidrotestosteron (DHT). Oleh sebab itu, obat-obat golongan ini mampu mengecilkan volume prostat. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa dampak pengecilan ini mampu mencapai 30% ukuran pembesarannya. Ada dua jenis obat golongan penghambat 5 α -reduktase, yaitu finasteride dan dutasteride. Keduanya baru akan menghasilkan efek setelah lewat 6 bulan.⁴

Indikasi penggunaan dutasteride adalah jika volume prostat > 30 cc, sementara indikasi finasteride bila

volume > 40 cc. Dutasteride digunakan dengan dosis 0,5 mg, sementara finasteride dengan dosis lebih tinggi yaitu 5 mg. Penggunaannya sangat direkomendasikan oleh AUA dan IAU untuk kasus BPH yang lebih berat, meski tidak didukung oleh literatur selengkap α_1 -blocker.⁴

Beberapa efek samping yang dapat diakibatkan penggunaan penghambat 5 α -reduktase meliputi disfungsi ereksi, penurunan libido, ginekomastia, dan muncul bercak-bercak kemerahan di kulit. Selain itu, penghambat 5 α -reduktase dapat menurunkan kadar PSA sampai setengah dari nilai awalnya sehingga dapat menimbulkan negatif palsu dalam deteksi kanker prostat. Meski demikian, efek samping tersebut tidak begitu besar dan minimal.⁴

C. Antagonis reseptor muskarinik

Cara kerja obat-obatan antagonis reseptor muskarinik adalah dengan menghambat stimulasi reseptor muskarinik. Hal ini menyebabkan berkurangnya kontraksi jaringan otot polos pada vesica urinaria. Oleh sebab itu, antagonis reseptor muskarinik, seperti *fesoterodine fumarate*, *propiverine HCl*, *tolterodine l-tartrate*, dan *solifenacin succinate*, kerap digunakan jika α_1 -blocker tidak berhasil mengurangi gejala iritatif BPH.⁴

Antagonis reseptor muskarinik diduga sangat bermanfaat dalam penurunan gejala iritatif BPH pada pasien dengan volume prostat yang belum begitu besar. Di sisi lain, penggunaan antagonis muskarinik dapat menimbulkan kekeringan mulut, konstipasi, pusing, nasofaringitis, dan kesulitan berkemih. Efek samping yang cukup banyak dan masih minimnya literatur mengenai efektivitas antagonis reseptor muskarinik, membuat IAUJ tidak begitu merekomendasikan penggunaannya kecuali pada gejala iritatif yang tidak dapat disembuhkan α_1 -blocker.⁴

D. Penghambat fosfodiesterase-5

Penghambat fosfodiesterase-5, atau penghambat PDE-5, merupakan golongan obat dengan kemampuan meningkatkan konsentrasi dan aktivitas *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP) intraselular. Oleh sebab itu, obat ini mampu mengurangi tonus otot polos pada dinding m. detrusor, prostat, dan uretra. Meski tersedia dalam bentuk sildenafil, vardenafil, dan tadalafil, IAUJ hanya merekomendasikan penggunaan tadalafil.⁴

Dosis yang direkomendasikan oleh IAUJ adalah tadalafil 5 mg perhari. Obat golongan ini dapat menurunkan skor IPSS hingga sebesar 37% dari nilai semula.⁴ Alasan pemilihan tadalafil ketimbang 2 jenis obat lainnya adalah karena tadalafil tidak menyebabkan gangguan visual dan *flushing* akibat *cross-reaction* berlebihan dengan PDE-6. Meski demikian, tadalafil dapat menyebabkan nyeri punggung pada beberapa penggunaannya.⁶

Salah satu efek lain yang dimiliki oleh seluruh golongan penghambat PDE-5 adalah kemampuannya mengobati

disfungsi ereksi.⁶ Sebuah studi *Cochrane* menyebutkan bahwa penggunaan penghambat PDE-5 sama efektifnya dengan penggunaan α_1 -blocker pada BPH sedang hingga berat.⁷ Konsensus IAUJ juga merekomendasikan penggunaan penghambat PDE-5 sebagai alternatif α_1 -blocker yang sederajat.⁴

E. Terapi kombinasi

Kombinasi α_1 -blocker dan penghambat 5 α -reduktase dapat menghasilkan efek sinergis yang mampu mengkombinasikan keuntungan dari kedua golongan obat tersebut. Salah satu keuntungannya adalah dengan mempercepat efek klinis obat karena obat golongan penghambat 5 α -reduktase membutuhkan waktu berbulan-bulan sebelum perubahan klinis terlihat. Selain itu, efek sinergis hasil kombinasi kedua golongan obat yang ditemukan pada terapi kombinasi juga lebih efektif dalam mengurangi kemungkinan retensi urin dan progresi ke arah kanker yang membutuhkan terapi bedah. Meski demikian, kombinasi ini turut memperbesar risiko terjadinya efek samping. Oleh sebab itu, pengobatan ini hanya dikhususkan bagi pasien dengan keluhan sedang-berat dan risiko progresi tinggi. Selain itu, obat ini hanya digunakan pada rencana jangka panjang atau lebih dari 1 tahun.⁴

Kombinasi α_1 -blocker dan antagonis reseptor muskarinik dapat melakukan inhibisi reseptor jaringan otot polos saluran perkemihan bagian bawah dalam jumlah yang lebih besar dari monoterapi salah satu penyusunnya. Hal ini dapat terjadi karena kombinasi ini mampu memblok baik reseptor α_1 maupun reseptor muskarinik M2 dan M3. Dengan demikian, pasien yang memiliki keluhan iritatif dan overaktivitas detrusor mampu mengalami penurunan keluhan secara signifikan. Pengobatan dengan kombinasi obat ini dapat mengurangi frekuensi urinasi, gejala nokturia, urgensi, inkontinensia, dan skor IPSS. Dalam menatalaksana pasien dengan pengobatan ini, dibutuhkan pemeriksaan residu urin secara berkala untuk mengamati proses penyembuhan dengan baik.⁴

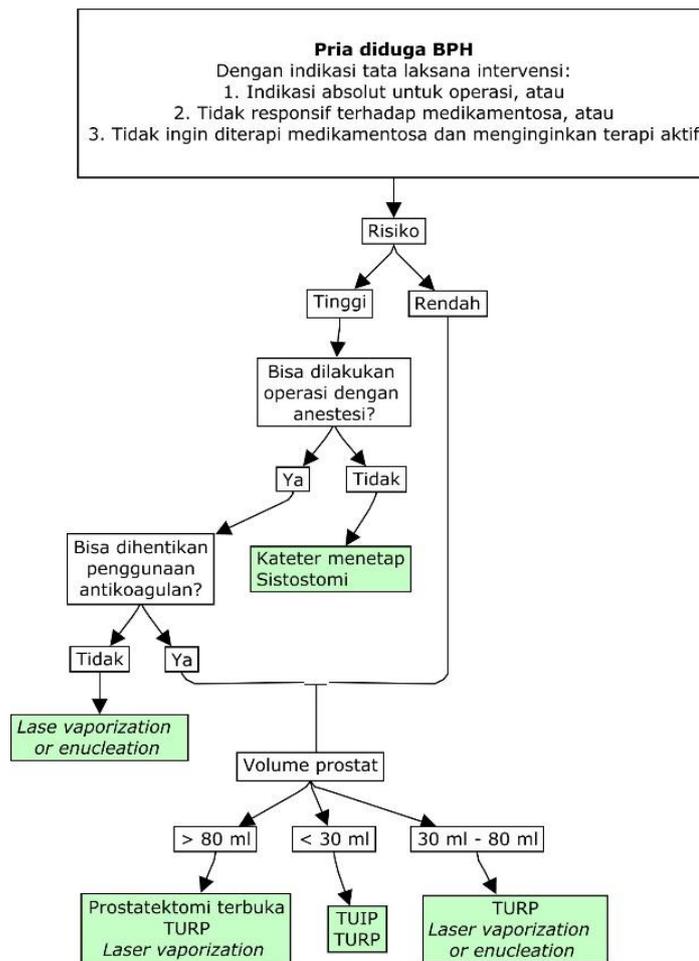


F. Fitofarmaka

Fitofarmaka merupakan ekstrak dari tumbuh-tumbuhan herbal tertentu yang dipercaya memiliki khasiat terapeutik. Meski demikian, hanya sedikit literatur yang berhasil membahas dan membuktikan efektivitas zat aktif yang tergantung dalam fitofarmaka sebagai agen terapi medikamentosa BPH. Oleh sebab itu, baik IAUJ maupun AUA tidak merekomendasikan penggunaan fitofarmaka sebagai agen terapi BPH. Meski demikian, penggunaannya dapat dipakai sesuai dengan permintaan pasien atau kebijaksanaan dokter selama fitofarmaka yang digunakan tidak memiliki interaksi buruk dengan obat-obatan konvensional lain. Beberapa fitofarmaka yang kerap digunakan dalam tatalaksana BPH meliputi *Pygeum africanum*, *Hypoxis rooperi*, *Serenoa repens*, dan lain-lain.^{1,4}

3.3 Pembedahan

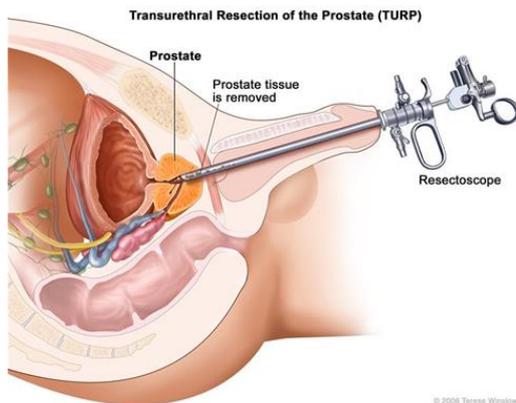
Pembedahan merupakan suatu tindakan tatalaksana BPH yang bersifat invasif. Oleh sebab itu, indikasi yang jelas perlu ditemukan sebelum seorang klinisi memutuskan untuk melakukan pembedahan. Indikasi-indikasi tersebut, meliputi retensi urin akut, infeksi saluran kemih berulang, hematuria makroskopik, sistolitiasis, penurunan fungsi ginjal, gagal berkemih setelah melepaskan kateter, perubahan patologis pada vesica urinaria, keluhan telah memberat, tidak adanya perbaikan setelah terapi konservatif dan medikamentosa, serta pasien menolak terapi selain bedah.⁴ Adapun berikut merupakan beberapa pilihan terapi pembedahan yang dapat dilakukan.



Gambar 2. Algoritma Tatalaksana Intervensi BPH⁴

A. *Transurethral Resection of the Prostate (TURP)*

TURP merupakan suatu pembedahan invasif minimal yang kerap digunakan pada pasien BPH dengan volume prostat 30-80 cc. Meski demikian, TURP dapat digunakan pada kondisi prostat apapun tergantung pada pengalaman dan ketersediaan peralatan seorang ahli bedah urologi. Pada umumnya, TURP memiliki efektivitas dalam perbaikan gejala BPH yang mencapai 90% sehingga metode ini merupakan salah satu baku emas tatalaksana invasif BPH.⁴



Gambar 3. Prosedur TURP⁸

Prosedur TURP merupakan prosedur yang sangat direkomendasikan oleh IAUJ. Akan tetapi, tingkat keberhasilan TURP dapat menurun bila terjadi retensi bekuan darah, retensi urin akut, maupun infeksi saluran kemih. Selain itu, terdapat pula angka mortalitas 30 hari pertama pascaoperasi sebesar 0,1% serta kemungkinan terjadinya komplikasi yang meliputi ejakulasi retrograd, disfungsi ereksi, dan stenosis leher vesica urinaria.⁴

B. *Laser Prostatektomi*

Laser prostatektomi merupakan penembakan sinar berenergi untuk menghancurkan jaringan hiperplastik prostat. Jenis-jenis laser yang kerap digunakan meliputi laser Nd:YAG, Holmium:YAG, KTP:YAG, *Green Light Laser*, Thulium:YAG, dan Diode. Penggunaan laser dalam tatalaksana invasif direkomendasikan bila pasien sedang dalam terapi antikoagulan yang tidak dapat dihentikan karena risiko mengidap emboli yang tinggi. Pada

prosedur ini, prostat akan mengalami koagulasi ketika temperatur telah mencapai 60°C hingga 65°C. Pada temperatur 100°C, prostat akan mengalami vaporisasi dan ukurannya mengecil.⁴

C. *Transurethral Incision of the Prostate (TUIP)*

Termoterapi merupakan tindakan memanaskan jaringan prostat menggunakan *transurethral microwave*, *transurethral needle ablation*, atau *high intensity focused ultrasound* hingga suhu 45°C untuk menimbulkan nekrosis dan koagulasi jaringan tersebut. Dampak dari termoterapi adalah penggunaan kateter yang berkepanjangan meski tanpa perlu melakukan perawatan inap di rumah sakit. Dari ketiga metode pemberian panas, metode *transurethral needle ablation* memiliki angka rekurensi BPH terendah dengan kisaran 20-50% pada 20 bulan pertama pascatindakan.⁴

D. *Termoterapi Kelenjar Prostat*

Stent merupakan alat medis yang dapat dipasang di dalam lumen saluran antara leher vesica urinaria dan area proksimal dari colliculus seminalis. Dengan memasang alat bantu ini, dapat membuka jalur aliran urin di lumen uretra pars prostatika sehingga urinasi dapat berjalan lancar kembali. Stent dapat dipasang secara temporer hingga kondisi kembali normal atau secara permanen. Beberapa efek samping dari pemasangan stent adalah obstruksi, disuria, dan nyeri perineal.⁴

E. *Pemasangan Stent Intraluminal*

Stent merupakan alat medis yang dapat dipasang di dalam lumen saluran antara leher vesica urinaria dan area proksimal dari colliculus seminalis. Dengan memasang alat bantu ini, dapat membuka jalur aliran urin di lumen uretra pars prostatika sehingga urinasi dapat berjalan lancar kembali. Stent dapat dipasang secara temporer hingga kondisi kembali normal atau secara permanen. Beberapa efek samping dari pemasangan stent adalah obstruksi, disuria, dan nyeri perineal.⁴

F. Operasi Terbuka

Terdapat dua jenis pembedahan terbuka, yaitu metode Freyer melalui transvesikal dan metode Millin secara retropubik. Pembedahan dengan operasi terbuka baru dianjurkan ketika volume prostat telah mencapai angka melebihi 80 cc. Hal ini disebabkan oleh fakta bahwa operasi terbuka merupakan cara operasi yang sangat invasif dengan angka morbiditas tinggi. Perdarahan dapat menjadi penyulit dini di tengah operasi dan meningkatkan risiko mortalitas atau komplikasi pascatindakan. Beberapa komplikasi yang kerap terjadi meliputi striktur uretra pada 6% kasus dan inkontinensia urin pada 10% kasus.⁴

G. Kateterisasi

Kateterisasi merupakan tindakan pemasangan kateter dengan tujuan memudahkan rilis urin. Kateterisasi kerap digunakan untuk menangani retensi urin kronik pada pasien yang tidak dapat menerima operasi. Kateterisasi dapat bersifat intermiten, atau *clean intermittent catheterization* (CIC), maupun menetap. CIC biasanya dikerjakan sebelum pemasangan kateter menetap dan dilakukan dalam lingkungan steril secara periodik.⁴

Bila kateterisasi ingin dihentikan, perlu dilakukan evaluasi selama 3-7 hari bersamaan dengan pemberian obat-obatan α_1 -blocker. Evaluasi ini bertujuan untuk melihat pancaran dan sisa urin ketika pasien berkemih tanpa pemberian kateter. Di sisi lain, bila kateterisasi melalui uretra tidak dapat dilakukan, prosedur alternatif yang dapat dipilih adalah sistostomi. Sistostomi merupakan prosedur pemasangan kateter khusus secara suprapubik melalui dinding abdomen.⁴

3.4 Pencegahan

BPH sejatinya merupakan kondisi yang tidak dapat dicegah karena merupakan kejadian yang akan menimpa hampir semua laki-laki di masa tua. Akan tetapi, beberapa kebiasaan dan pilihan gaya hidup dapat mengurangi faktor-faktor induktor BPH sehingga mampu meringankan gejala-gejala yang muncul. Faktor-faktor tersebut meliputi riwayat pemakaian obat-obatan, perilaku

merokok, berat badan, aktivitas fisik, dan diet yang dimiliki seseorang.^{9,10}

Obat-obatan tertentu diduga dapat menimbulkan risiko munculnya BPH dan memperparah gejala yang terjadi. Obat-obatan ini meliputi obat golongan antidepresan, antihistamin, dan bronkodilator. Selain itu, obat-obatan pilek yang bekerja sebagai α -simpatomimetik juga dapat memperparah gejala BPH karena efeknya pada otot polos vesica urinaria.¹⁰

Merokok dapat meningkatkan kadar testosteron dan estrogen tubuh akibat dampak nikotin yang terkandung di dalamnya. Kadar hormon yang tinggi ini dapat dikompensasi oleh tubuh dengan mengubah eksek testosteron menjadi DHT. Oleh sebab itu, merokok diduga dapat menginduksi dan berpengaruh positif terhadap perkembangan BPH. Beberapa penelitian mengaitkan riwayat merokok dengan berkurangnya volume urin serta munculnya efek iritatif dan obstruktifnya. Akan tetapi, pengaruhnya dirasa tidak begitu besar.¹⁰

Berat badan dan aktivitas fisik merupakan dua hal yang saling berkaitan satu sama lain. Aktivitas fisik yang mumpuni didukung dengan indeks massa tubuh yang ideal merupakan faktor protektif dari pembentukan gejala BPH. Hal ini diduga merupakan akibat dari eksistensi jaringan adiposa yang tinggi dalam diri pengidap obesitas. Jaringan adiposa yang tinggi menginduksi aromatisasi testosteron menjadi estrogen sehingga mengakibatkan ketidakseimbangan hormonal tubuh. Oleh sebab itu, terjadi perubahan kadar testosteron menjadi DHT yang mampu meningkatkan risiko BPH pada pasien dengan obesitas.¹⁰

Faktor diet juga dapat mempengaruhi risiko terjadinya BPH. Diet rendah lemak dan rendah daging merah yang dikombinasikan dengan peningkatan jumlah nutrisi protein dan sayur-sayuran dapat menurunkan kemungkinan terjadinya gejala-gejala BPH. Di sisi lain, studi yang sama juga mengasosiasikan konsumsi alkohol secara berkala dengan penurunan risiko terjadinya BPH. Meski demikian, asosiasi antara alkohol dan risiko BPH ini perlu dicermati dengan bijak karena alkohol

memiliki banyak dampak negatif bagi berbagai penyakit lainnya.^{9,10}

4. KESIMPULAN

Hiperplasia prostat jinak atau BPH merupakan sebuah diagnosis histologik yang merujuk kepada proliferasi jaringan epitel dan otot halus di dalam zona transisi prostatika. Diagnosis yang kerap diderita oleh populasi pria lanjut usia ini dapat memberikan penurunan kualitas hidup yang signifikan. Oleh sebab itu, penting untuk mengetahui pilihan terapi yang dapat dilakukan untuk meningkatkan kualitas hidup. Berdasarkan penelusuran literatur termutakhir, setidaknya terdapat tiga tipe kelompok tatalaksana, yaitu terapi konservatif (*watchful waiting*), medikamentosa, dan pembedahan. Terapi-terapi yang bertujuan untuk memperbaiki kualitas hidup pasien tersebut dipilih sesuai dengan derajat keluhan, keadaan pasien, dan ketersediaan fasilitas lokal. Pemilihan terapi dilakukan dengan memulai dari pilihan yang paling tidak invasif terlebih dahulu. Di sisi lain, meski sulit dicegah, beberapa tindakan preventif, seperti pemilihan obat-obatan yang tidak menimbulkan BPH lebih awal, gaya hidup sehat dengan tidak merokok, berolahraga, menjaga berat badan, dan mengatur pola diet seimbang, dapat dilakukan guna mencegah dan menunda kemunculan BPH pada populasi laki-laki lanjut usia.

DAFTAR PUSTAKA

1. McVary K, Roehrborn C. Management of benign prostatic hyperplasia [Internet]. *American Urological Association*. 2014 [cited 2020 Aug 28]. Available from: <https://www.auanet.org/benign-prostatic-hyperplasia>
2. Egan KB. The Epidemiology of Benign Prostatic Hyperplasia Associated with Lower Urinary Tract Symptoms: Prevalence and Incident Rates. *Urol Clin North Am*. 2016 Aug;43(3):289–97.
3. Scher H, Eastham J. Benign and malignant diseases of the prostate. In: Harrison's principles of internal medicine. 20th ed. New York: *McGraw Hill Education*; 2018. p. 623–32.
4. Mochtar C, Umbas R, Soebadi D, Rasyid N, Noegroho B, Poernomo BB, et al. Panduan penatalaksanaan klinis pembesaran prostat jinak (benign prostatic hyperplasia/BPH). 2nd ed. Jakarta: *Ikatan Ahli Urologi Indonesia*; 2015. 12–25 p.
5. Stelzner S. Intraoperative management of iris prolapse [Internet]. *American academy of ophthalmology*. 2019 [cited 2020 Aug 30]. Available from: http://eyewiki.aao.org/Intraoperative_Management_of_Iris_Prolapse
6. Lue T. Male sexual dysfunction. In: Smith & Tanagho's general urology. 18th ed. New York: *McGraw Hill Education*; 2013. p. 600, 610.
7. Pattanaik S, Mavuduru R, Panda A, Matthew J, Agarwal M, Hwang E, et al. Phosphodiesterase penghambats for lower urinary tract symptoms consistent with benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 2018 Nov 16;(11).
8. National Cancer Institute. TURP [Internet]. *National Cancer Institute*. 2011 [cited 2020 Sep 1]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>
9. Kristal AR, Arnold KB, Schenk JM, Neuhauser ML, Goodman P, Penson DF, et al. Dietary Patterns, Supplement Use, and the Risk of Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia: Results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Am J Epidemiol*. 2008 Apr 15;167(8):925–34.
10. Roehrborn C. Benign prostatic hyperplasia: etiology, pathophysiology, epidemiology, and natural history. In: Campbell-Walsh urology. 11th ed. Philadelphia: *Elsevier*; 2016. p. 2440–4.



Tinjauan Pustaka

BMV-CSC PATCH: SEL PUNCA JANTUNG DENGAN *BIOMIMETIC* *MICROVESSEL* BERBASIS HUVEC SEBAGAI INOVASI POTENSIAL UNTUK TERAPI INFARK MIOKARDIUM AKUT

Firyali Rahmani Shidqi¹, Namira Assyfa Nurazizah¹,
Yitzchak Millenard Sigilipu¹

¹Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas
Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Bandung

ABSTRAK

Pendahuluan: Penyakit jantung koroner (PJK) adalah penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Bentuk paling umum dari PJK adalah infark miokardium akut (IMA). Terapi sel punca jantung (CSC) untuk menggantikan jaringan infark merupakan pendekatan yang menjanjikan. Namun, terapi ini masih mengalami hambatan akibat retensi dan kelangsungan hidup sel-sel punca yang rendah setelah injeksi ke dalam miokardium iskemik. Pendekatan baru yang dapat digunakan untuk mengatasi masalah tersebut adalah membuat *patch* jantung terovaskularisasi menggunakan teknik *hydrodynamic focusing* untuk membuat *biomimetic microvessels* (BMVs) yang mencakup sel endotel vena umbilikal manusia (HUVECs) pada permukaan luminalnya. Penelitian terkini melaporkan bahwa endotel BMV meniru arsitektur dan fungsi alami kapiler. Hasil BMV kemudian diintegrasikan dengan CSC dalam gel fibrin dan dibentuk menjadi *patch*.

Metode: Metode yang digunakan dalam pembuatan tinjauan pustaka ini yaitu melalui pencarian literatur menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi. Selanjutnya kami analisis, sintesis, dan rangkum dalam tinjauan pustaka ini.

Pembahasan: Hasil ELISA menunjukkan BMV-CSC *patch* dapat melepaskan faktor parakrin yang lebih tinggi. Pada penelitian *in vivo*, terapi BMV-CSC *patch* menginduksi aktivitas mitosis kardiomyosit tertinggi di wilayah peri-infark. Selain itu, juga terjadi peningkatan kepadatan kapiler miokardium serta angiogenesis di area infark secara signifikan pada metode BMV-CSC *patch* dibandingkan dengan teknologi sel punca jantung konvensional.

Kesimpulan: Penggunaan BMV-CSC *patch* memberikan manfaat signifikan dan memiliki potensi untuk digunakan sebagai terapi penyakit IMA.

Kata Kunci: angiogenesis, tambalan jantung, sel punca jantung, Infark Miokardium Akut (IMA), pembuluh kecil



BMV-CSC PATCH: HEART STEM CELLS WITH HUVEC-BASED BIOMIMETIC MICROVESSEL AS A POTENTIAL INNOVATION OF ACUTE MYOCARDIUM INFARCT THERAPY

ABSTRACT

Background: Coronary heart disease (CHD) is the leading cause of morbidity and mortality worldwide. The most common form of CHD is acute myocardial infarction (AMI). Cardiac stem cell therapy (CSC) to replace infarct tissue is a promising approach. Further development of this approach is hampered by the low retention and survival of stem cells after injection in the ischemic myocardium. A new approach that can be used to overcome this problem is to make a vascularized heart patch using microfluidics with a hydrodynamic focusing technique to create biomimetic microvessels (BMVs) which include HUVECs on the luminal surface. Recent studies have reported that BMV endothelium mimics the natural architecture and function of capillaries. The BMV product was then integrated with CSC in fibrin gel and formed into a patch.

Method: The method used in this literature review is through literature searches using inclusion and exclusion criteria. Next, we analyze, synthesize, and summarize in this literature review.

Discussion: ELISA results show that the BMV-CSC patch can release higher levels of paracrine factors. In *in vivo* studies, BMV-CSC patch therapy induced the highest mitotic activity of cardiomyocytes in the peri-infarct region. In addition, there was also a significant increase in myocardial capillary density and angiogenesis in the infarct area with the BMV-CSC patch method compared to conventional heart stem cell technology.

Conclusion: BMV-CSC patch provides significant benefits and has the potential to be used as a therapy for AMI disease.

Keywords: acute myocardial infarction, angiogenesis, cardiac patch, cardiac stem cells, microvessels

PENDAHULUAN

Penyakit Jantung Koroner (PJK) adalah penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Berdasarkan data World Health Organization (WHO) tahun 2015, sekitar 7,4 juta kematian disebabkan oleh PJK dan diperkirakan akan mencapai 23,3 juta kematian pada tahun 2030.^[1] Bentuk paling umum dari PJK adalah infark miokardium yang berkontribusi terhadap lebih dari 15% kematian. Di seluruh dunia, setiap tahun lebih dari 7 juta orang mengalami infark miokardium.^[2] Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2014, sebanyak 478.000 pasien di Indonesia terdiagnosis PJK disertai peningkatan dari 25% ke 40% pada prevalensi IMA dengan ST-elevasi saat ini.^[3] Infark miokardium dapat terjadi pada semua umur, namun insidensinya meningkat secara progresif seiring bertambahnya usia. Sekitar 10% infark miokardium terjadi sebelum usia 40 tahun, dan 45% terjadi sebelum usia 65 tahun. Pria memiliki risiko yang lebih besar dibandingkan wanita sebelum

menopause dengan selisih yang semakin mengecil seiring pertambahan usia.^[4]

Infark miokardium atau pada umumnya dikenal sebagai “serangan jantung”, merupakan kerusakan otot jantung akibat nekrosis yang disebabkan iskemia berkepanjangan.^[4,5] IMA dapat dibagi menjadi dua kategori yakni infark miokardium tanpa ST-elevasi (NSTEMI) dan infark miokardium dengan ST-elevasi (STEMI).^[5] Infark miokardium akut paling sering disebabkan oleh penurunan atau terhambatnya aliran darah ke bagian jantung tertentu sehingga otot jantung pada daerah tersebut mengalami nekrosis. Penurunan aliran darah koroner bersifat multifaktorial, 70% diantaranya disebabkan adanya oklusi dari plak aterosklerosis. Suplai darah menuju otot jantung diperoleh dari arteri koroner yang ukurannya kecil. Apabila terbentuk plak aterosklerosis, pasokan darah dan oksigen melalui arteri ini tidak dapat memenuhi kebutuhannya sehingga mengakibatkan iskemia jantung. Jika



iskemia berlangsung terus menerus, kematian sel pada miokardium akan semakin meluas.^[6] Plak aterosklerosis yang ruptur dapat menyebabkan kaskade inflamasi monosit dan makrofag, agregasi trombosit, serta pembentukan trombus. Hal ini kemudian akan menurunkan pasokan oksigen melalui arteri koroner sehingga oksigenasi miokardium berkurang. Sel-sel miokardium mengalami kegagalan produksi ATP dalam mitokondria sehingga menyebabkan kematian yang sel-sel miokardium dan kehilangan fungsi kontraktile jantung.^[7] Selain plak aterosklerosis, IMA juga dapat disebabkan oleh emboli arteri koroner, iskemia yang diinduksi kokain, diseksi koroner, dan vasospasme arteri koroner.^[8]

Masalah mendasar pengobatan infark miokardium terletak pada kapasitas regenerasi jantung yang minimal.^[9] Miokardium merupakan jenis jaringan yang memberikan kekuatan kontraktile persisten melalui pengaturan ketat untuk dapat memompa darah ke seluruh tubuh. Fungsi kontraksi normal jaringan jantung memerlukan suplai darah untuk memenuhi kebutuhan metabolisme yang tinggi.^[10] Pembentukan infark akan menyebabkan jantung kehilangan banyak kardiomyosit dan meluasnya jaringan parut sehingga fungsi jantung berkurang secara permanen. Penurunan fungsi yang berlangsung secara terus menerus dapat menyebabkan gagal jantung.^[11,12] Secara global, terdapat 40 juta orang penderita gagal jantung.

Saat ini, terapi yang dianggap paling efektif untuk STEMI adalah dengan reperfusi tepat waktu menggunakan *Primary Percutaneous Coronary Intervention* (PPCI) untuk menurunkan ukuran infark, menjaga fungsi sistolik ventrikel kiri, dan mencegah gagal jantung.^[11,12] Pendekatan terapi PPCI masih menghadapi masalah terkait identifikasi rentang waktu optimal untuk memilih strategi reperfusi terbaik. Pinto et al melaporkan bahwa manfaat PPCI hilang ketika waktu tundanya 114 menit atau lebih. *National Registry of Myocardial Infarction* melaporkan manfaat PPCI menurun untuk pasien muda dengan infark anterior luas dengan penundaan

>60 menit, sedangkan pada pasien usia lanjut dengan infark non-anterior manfaat menurun dengan penundaan >180 menit. Hal ini menunjukkan bahwa pendekatan terapi PPCI masih sangat terbatas oleh waktu terapi.^[13]

Selain itu, prasyarat untuk menyelamatkan miokardium adalah reperfusi miokardium. Intervensi reperfusi miokardium dapat mengurangi setengah ukuran infark. Namun, intervensi ini dapat mengakibatkan cedera reperfusi miokardium yang memiliki kemungkinan berkontribusi sebesar 50% pada ukuran akhir infark.^[11] Cedera reperfusi mengurangi manfaat penuh dari reperfusi dalam menurunkan ukuran akhir infark miokardium.^[12] Proses reperfusi miokardium dapat dioptimalkan dengan teknologi stent yang lebih canggih, obat antiplatelet baru (seperti prasugrel, ticagrelor dan abciximab), dan agen antitrombotik baru (seperti terapi bivalirudin). Namun terapi tersebut belum cukup efektif untuk mempertahankan reologi aliran darah guna mencegah cedera reperfusi miokardium pada pasien yang menerima tindakan PPCI.^[14]

Terapi sel punca merupakan pendekatan yang potensial untuk pengobatan infark miokardium. Pengembangan lebih jauh dari pendekatan sel punca untuk IMA masih terkendala oleh retensi yang rendah dan kelangsungan hidup sel-sel punca setelah injeksi ke dalam miokardium yang mengalami iskemia.^[15] Versi sebelumnya dari strategi *patch* jantung berhasil meningkatkan retensi sel punca dan menginduksi perbaikan jaringan jantung setelah infark miokardium.^[16,17] Terapi yang menargetkan proliferasi kardiomyosit dan pembentukan pembuluh darah baru memiliki potensi besar untuk perlindungan terhadap IMA.^[18] Strategi baru dikembangkan untuk membuat *patch* jantung terovaskularisasi dengan memanfaatkan mikrofluida menggunakan teknik *hydrodynamic focusing* membentuk *biomimetic microvessels* (BMVs) mencakup sel endotel vena umbilikalis manusia (HUVECs) untuk melapisi permukaan lumen. Vaskularisasi BMV kemudian dimasukkan dalam gel fibrin yang disisipkan dengan *cardiac stem cell* (CSC) manusia.^[19] Strategi ini



merupakan pendekatan potensial untuk terapi IMA sekaligus pengembalian fungsi jantung yang hilang akibat IMA.

4. METODE

Studi tinjauan pustaka ini disusun berdasarkan analisis dan sintesis dari berbagai referensi. Penulis memasukkan berbagai kata kunci ke dalam mesin pencari yaitu *microvessels*, *cardiac patch*, *cardiac stem cells*, *angiogenesis*, dan *acute myocardial infarction*. Berdasarkan jurnal yang didapatkan, penulis memilih jurnal yang berupa full-text dan berkaitan dengan topik. Jurnal yang diperoleh dipastikan juga relevansinya. Referensi didapatkan dari jurnal yang dipublikasikan secara global yang dapat diakses melalui Google Scholar, *International Library of Medicine* (Pubmed), *clinical key*, dan PlosOne. Penulis melakukan analisa dan sintesa dari berbagai referensi untuk membuat tinjauan pustaka ini.

5. PEMBAHASAN

3.3 Teknologi Sel Punca Jantung

Jantung manusia, selama ini dianggap sebagai organ yang telah terdiferensiasi secara terminal. Beltrami et al melaporkan bahwa jantung mamalia dewasa memiliki sel punca dengan kemampuan replikasi dan regenerasi yang dikenal sebagai *cardiac stem cell* (CSC).^[20,21] Populasi CSC pada dasarnya terdiri dari berbagai jenis sel dengan karakteristik dan kemampuan diferensiasi yang berbeda-beda, sehingga untuk memperoleh jenis CSC yang dapat berdiferensiasi menjadi kardiomyosit, diperlukan isolasi dan purifikasi.^[22] Karakterisasi dan isolasi dari CSC telah berhasil dilakukan dengan menggunakan berbagai metode.^[23-27] Sel punca yang diperoleh kemudian dapat digunakan untuk memperbaiki jaringan yang rusak pada jantung.^[28]

Populasi sel punca yang digunakan untuk terapi merupakan sel derivat *cardiosphere*. Studi oleh Li et al membandingkan sel punca (CSC) derivat *cardiosphere* dengan sel punca derivat sumsum tulang dan jaringan adiposa. Hasil CSC derivat dari *cardiosphere* (CDC) mengekspresikan faktor pertumbuhan secara lebih stabil. Faktor pertumbuhan yang diekspresikan antara lain adalah angiopoietin-2, bFGF, HGF,

IGF-1, SDF-1, dan VEGF. Ekspresi faktor pertumbuhan yang stabil dapat membantu perbaikan sel otot jantung melalui sinyal parakrin.^[29]

CSC yang digunakan berasal dari biopsi jaringan endomiokardium dari pasien manusia dewasa. Jaringan hasil biopsi kemudian dipotong hingga berukuran kecil dan di kultur dalam piringan berlapis fibronectin sehingga menghasilkan produk sel jantung. Sel-sel tersebut kemudian dipanen dengan pencernaan enzimatik menjadi *cardiosphere-forming cells*. Sel-sel yang dipilih adalah sel-sel yang menempel pada piringan, dan bukan yang mengapung bebas teragregasi karena sel-sel ini biasanya memicu diferensiasi dan kardiogenesis. *Cardiosphere-forming cells* kemudian ditanam ke dalam cawan yang dilapisi *poly-D-lysine*. Sel-sel yang tidak menempel akan dipindahkan ke labu yang dilapisi fibronectin sebagai bentuk akhir CSC derivat *cardiosphere*.^[30] Selain berasal dari biopsi jaringan pasien, studi oleh Sun et al mengemukakan bahwa sel-sel CSC juga dapat diambil dari cadaver meskipun kadarnya akan semakin berkurang seiring dengan penambahan waktu post mortem.^[31]

Penerapan terapi dengan CSC sampai saat ini telah mencapai uji klinis tahap I dengan berbagai metode infus intrakoroner. Hasil yang diperoleh adalah penurunan massa jaringan parut, peningkatan massa otot jantung fungsional, dan peningkatan kontraktilitas serta ketebalan dinding otot jantung.^[32] Metode-metode terapi dengan CSC yang digunakan saat ini masih memiliki kelemahan, yakni dalam hal mempertahankan viabilitas sel punca sehingga hanya bertahan selama 24 jam pertama.^[32] Metode untuk meningkatkan angiogenesis pada tempat jaringan rusak setelah implantasi diperlukan untuk meningkatkan viabilitas sel punca dan efektivitas terapi dapat ditingkatkan.^[18]

3.4 Teknologi Desain dan Fabrikasi Jaringan Tervaskularisasi

Peningkatan viabilitas jaringan dapat dilakukan dengan membentuk *patch* yang terintegrasi pembuluh darah. Integrasi dengan pembuluh darah juga dapat mempercepat proses perbaikan



jaringan. Kebanyakan strategi yang dikembangkan berfokus pada penanaman sel pembentuk pembuluh ke dalam kerangka sintesis^[33], pembentukan lembaran atau *spheroid* berupa sel^[34], dan implantasi fragmen mikrovaskuler^[19]. Pendekatan ini diharapkan dapat meningkatkan pertumbuhan pembuluh darah, perfusi jaringan, dan aktivitas seluler secara *in vivo*. Pendekatan-pendekatan tersebut masih bergantung pada proses angiogenesis alami yang membutuhkan waktu berminggu-minggu hingga berbulan-bulan. Hal ini tidak menguntungkan dalam konteks terapi infark miokardium akut, sehingga diperlukan pendekatan lain yang dapat mempercepat proses angiogenesis dan proliferasi sel punca.^[19]

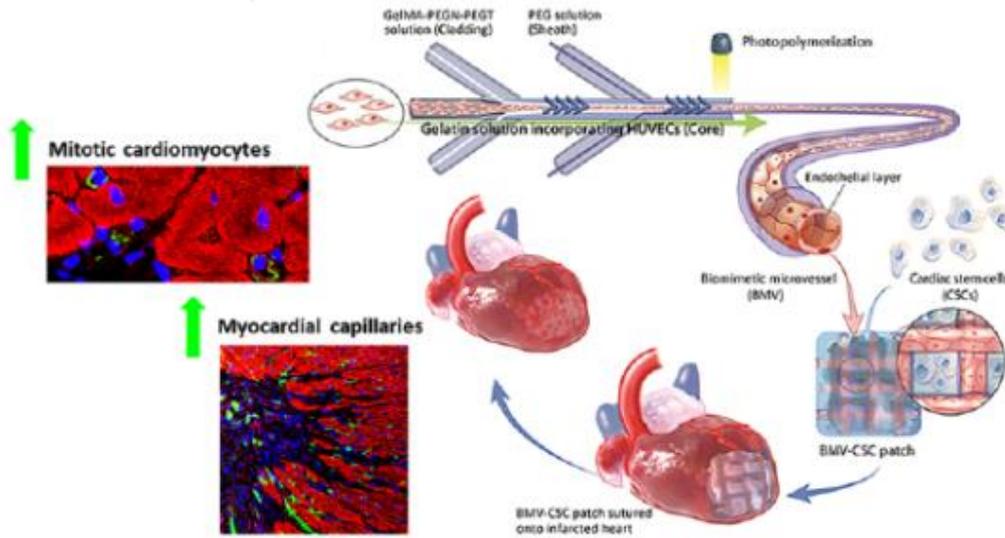
3.5 Biomimetic Microvessels dengan Basis Sel Endotel Vena Umbilikalis Manusia

Pembuatan patch jantung tervaskularisasi melalui mikrofluida dengan teknik hydrodynamic focusing, untuk membuat *biomimetic microvessels* (BMVs) dengan sel endotel vena umbilikal manusia (HUVECs). Teknik ini bertujuan untuk menyusun HUVEC sehingga melapisi permukaan luminal pada struktur biomimetic microvessels (BMV) menyerupai struktur kapiler dan venul. Peralatan yang digunakan adalah saluran mikro dengan dua daerah pembentuk. Setiap daerah pembentuk memiliki empat alur berbentuk *chevron* pada dinding salurannya. Tiga jenis larutan digunakan sebagai fluida, yaitu larutan inti, larutan salut, dan larutan polyethylene glycol (PEG) yang tersuspensi di PBS sebagai larutan selubung luar (*outer sheath*). Larutan inti terdiri dari HUVEC yang tersuspensi dalam gelatin, kemudian dilarutkan dalam media pertumbuhan HUVEC.

Larutan salut terdiri dari dari gelatin methacrylamide (GelMA) yang dicampur dengan poli (etilen glikol)-tetra-norbornene dan poli (etilen glikol) -tetra-thiol dengan rasio berat 2: 1: 1 dalam phosphate-buffered saline (PBS). Fibronectin ditambahkan untuk melengkapi campuran GelMA-PEG untuk mendukung perlekatan sel. Penggunaan fokus hidrodinamik pada saluran mikrofluida berfungsi untuk mengarahkan ketiga larutan tersebut membentuk pola aliran koaksial (Gambar 1). Pemfokusan hidrodinamik digunakan untuk menyatukan sel HUVEC dengan matriksnya dengan sel HUVEC pada permukaan luminal dari BMV dengan larutan-larutan lain sebagai perekat pada sisi luar BMV. Arsitektur BMV yang terbentuk akan menyerupai pembuluh kapiler dan venul. Penelitian uji klinis oleh Tang et al melaporkan bahwa *cardiac stem cell* (CSCs) derivat *cardiosphere* aman dan efektif dalam pengobatan MI melalui sinyal parakrin. Integrasi BMV dengan CSC dalam gel fibrin merupakan strategi baru untuk membuat *cardiac stem cell patch* tervaskularisasi (BMV-CSC patch) yang dapat meningkatkan proliferasi kardiomyosit dan neovaskularisasi setelah cedera jantung iskemik.^[35]

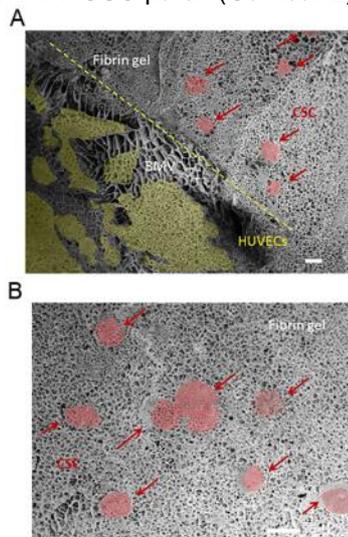
Biomimetic microvessels dikultur selama 17 hari, kemudian disusun secara biaksial pada permukaan dasar salah satu sumur dari pelat 12 sumur. Kit gel fibrin Tisseel kemudian digunakan untuk melapisi BMV dan CSC. Komposisi akhir gel fibrin terdiri dari 37 mg·mL⁻¹ fibrinogen, 8.0 ×10⁶ CSC per mL, 217 U·mL⁻¹ trombin, dan 1270 U·mL⁻¹ aprotinin. Gel fibrin diinkubasi pada suhu 37°C dengan kadar CO₂ 5% selama 15 menit untuk memungkinkan polimerisasi sepenuhnya sebelum ditambahkan media pertumbuhan HUVEC dan CSC dengan perbandingan 1:1.^[35]





Gambar 1. Proses Penyusunan *Biomimetic Microvessels* (BMV) dengan HUVEC menggunakan pola aliran koaksial dan integrasi dengan CSC menjadi BMV-CSC patch.^[19]

BMV-CSC *patch* yang sudah siap ditransplantasikan diperoleh dengan memotong fibrin gel menjadi potongan persegi (5 mm x 5 mm x 1 mm). Untuk memastikan bahwa CSC terdapat pada patch, maka dilakukan kultur BMV-CSC secara *in vitro* selama 22 hari. Kumpulan HUVEC akan tersusun disepanjang lumen BMV, sedangkan CSC terletak berdekatan dengan BMV dan terdistribusi dengan baik pada struktur mikro BMV-CSC patch (Gambar 2).^[35]

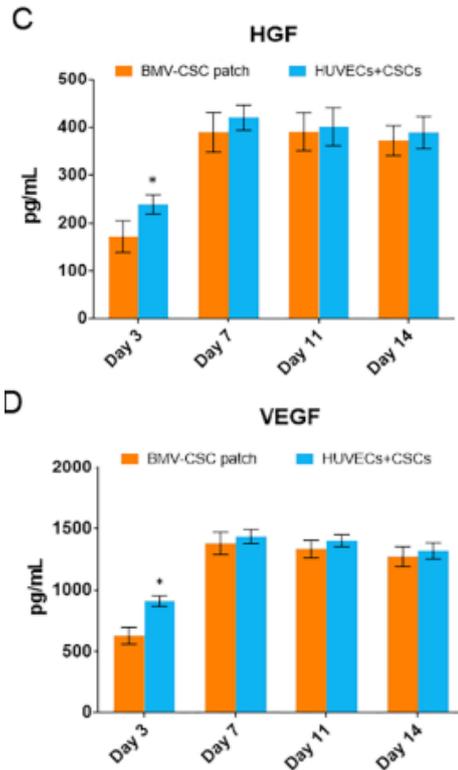


Gambar 2. Struktur mikro BMV-CSC *patch* mengandung BMV (A) dan CSC manusia (B) setelah 22 hari kultur *in vitro*.^[19]

Manfaat terapeutik utama sel punca jantung yaitu berupa peningkatan efek parakrin melalui pelepasan dua faktor parakrin: *hepatocyte growth factor* (HGF) dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang diukur menggunakan ELISA.^[36,37] Hasil ini diukur secara berkala pada hari ke-tiga, ke-tujuh, kesebelas dan ke-empat belas (Gambar 3).

Faktor parakrin dari CSC akan memicu regenerasi sel jantung serta menghambat fibrosis dan inflamasi.^[37] Hasil ELISA menunjukkan BMV-CSC *patch* secara terus-menerus melepaskan faktor pro-miogenik dan pro-angiogenik selama 14 hari.^[17,38] VEGF merupakan faktor pro-angiogenik sedangkan HGF mendorong peningkatan proliferasi sel, motilitas, morfogenesis, dan angiogenesis serta memberi proteksi jaringan setelah cedera.^[39,40]

Tikus yang digunakan pada penelitian ini berupa *nude rats*, tikus dengan defisiensi sel T untuk meminimalisir reaksi penolakan kekebalan tubuh hewan setelah transplantasi *patch*. Tiga puluh satu *nude rat* (berusia 5 – 7 minggu) dianestesi dengan inhalasi isofluran 3% dalam oksigen 100% dengan tingkat aliran



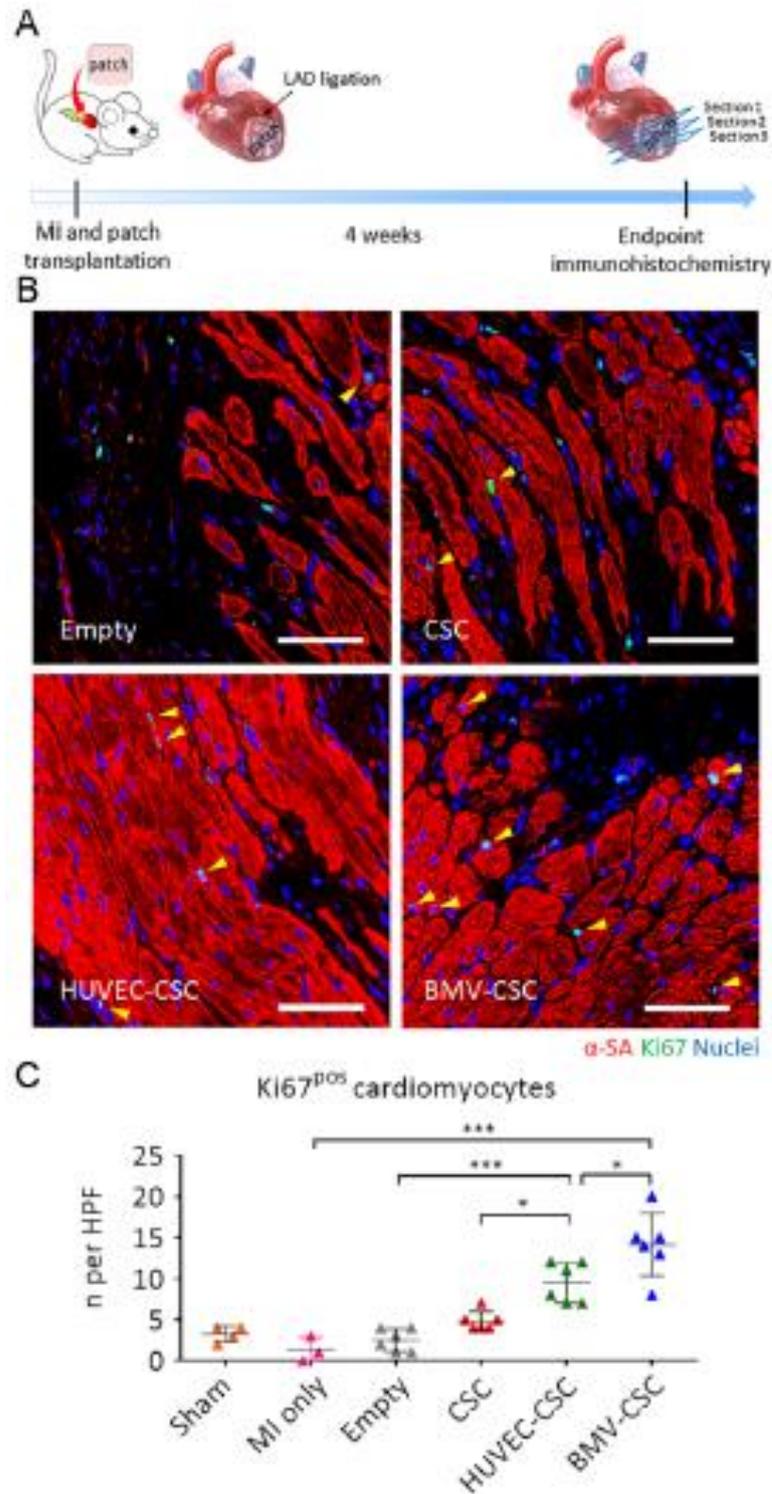
Gambar 3. Pelepasan faktor parakrin yaitu HGF dan VEGF.^[38]

2 L·min⁻¹. Thorakotomi invasif minimal di sebelah kiri dilakukan dan area IMA dicapai melalui ligasia permanen pada arteri *left anterior descending* (Gambar 4A). Terdapat empat grup yaitu *nude rat* dengan *patch* tanpa sel (*empty patch*), *CSC patch*, *HUVEC-CSC patch*, dan *BMV-CSC patch*.^[38]

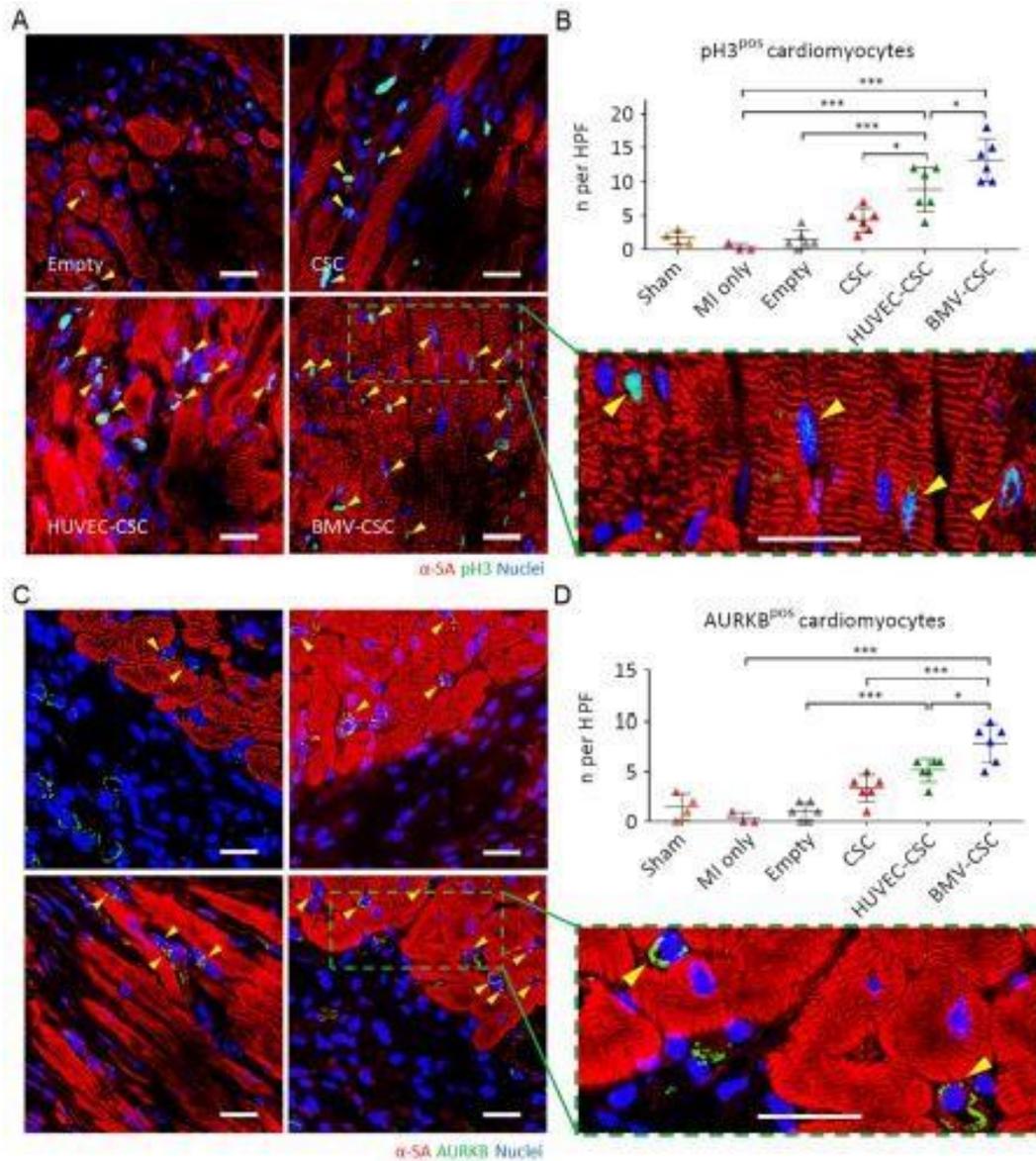
Aktivitas kardiomyosit dinilai setelah 4 minggu implantasi melalui ekspresi α -sarcomeric actinin (α -SA) dan Ki67 (Gambar 4B dan 4C). Aktivitas kardiomyosit paling tinggi pada daerah

peri-infarct terjadi pada tikus resipien *BMV-CSC patch*.^[38] *BMV-CSC patch* menginduksi aktivitas mitosis kardiomyosit yang kuat pada jaringan jantung yang cedera ditandai dengan adanya peningkatan pH3 dan AURKB (Gambar 5). Ekspresi AURKB menunjukkan bahwa kardiomyosit telah mengalami sitokinesis.^[41] Proliferasi kardiomyosit yang tidak mengekspresikan *human nuclear antigen* (HNA), mengindikasikan bahwa proliferasi sel tidak berasal dari CSC pada *patch* namun berasal dari jaringan jantung tersebut. Terapi menggunakan *BMV-CSC patch* dapat menginduksi aktivitas mitotik kardiomyosit pada daerah peri-infarct setelah MI.^[38,42,43]

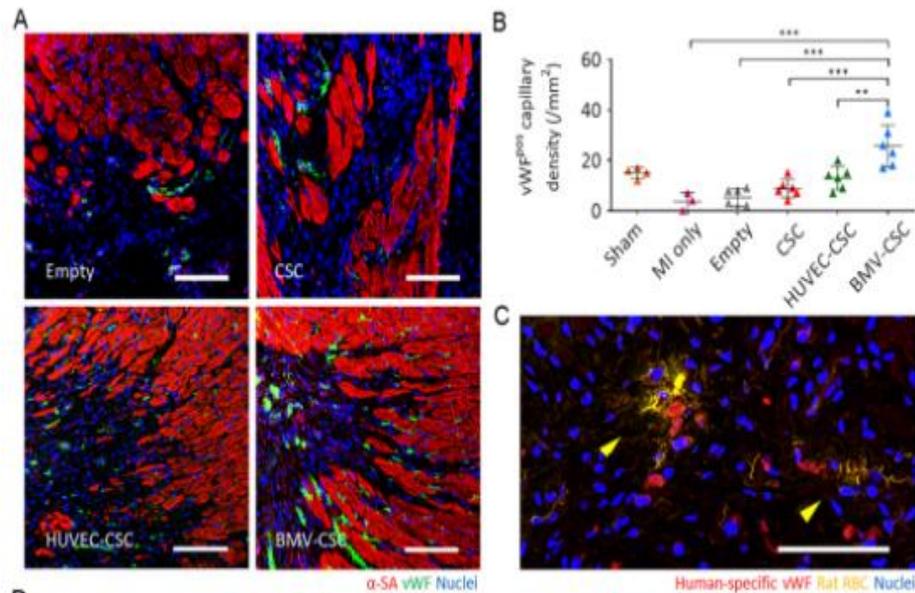
BMV-CSC patch memicu proliferasi kardiomyosit endogen, disertai dengan peningkatan pertumbuhan pembuluh darah di pasca-MI. Pembuluh mikro pada *BMV-CSC patch* dapat beranastomosis dengan pembuluh darah resipien, sehingga perfusinya menjadi baik (Gambar 6A-6C). Integrasi *biomimetic microvessel* (BMV) dengan sel punca jantung (CSC) dalam gel fibrin merupakan strategi baru untuk membuat *cardiac stem cell patch* terovaskularisasi (*BMV-CSC patch*) yang dapat meningkatkan proliferasi kardiomyosit dan neovaskularisasi setelah cedera jantung iskemik. Gel fibrin yang ditambahkan dapat menstabilkan bioaktivitas dari *basic fibroblast growth factor* (bFGF) karena kemampuan gel fibrin yang lebih dapat mencegah pertumbuhan fibroblast yang berlebihan dibanding dengan menggunakan *basic FG* yang ditambahkan langsung ke dalam medium kultur.



Gambar 4. (A) Skema ilustrasi *animal study design*. **(B)** Gambar representatif menunjukkan siklus kardiomyosit (panah kuning) seperti yang ditunjukkan oleh α -SA dan Ki67 kardiomyosit di daerah peri-infarct pada *empty patch*-, *CSC patch*, *HUVEC-CSC patch* dan *BMV-CSC patch* setelah implantasi 4 minggu. **(C)** Kuantifikasi Ki67-positif pada kardiomyosit setelah 4 minggu.^[19]



Gambar 5. (A) Gambar representatif menunjukkan siklus kardiomiosit (panah kuning) seperti yang ditunjukkan oleh pH3 kardiomiosit di daerah peri-infark pada *empty patch*-, *CSC patch*-, *HUVEC-CSC patch* dan *BMV-CSC patch* setelah implantasi 4 minggu. **(B)** Kuantifikasi pH3-positif pada kardiomiosit setelah 4 minggu. **(C)** Gambar representatif menunjukkan siklus kardiomiosit (panah kuning) seperti yang ditunjukkan oleh AURKB kardiomiosit di daerah peri-infark pada *empty patch*-, *CSC patch*-, *HUVEC-CSC patch* dan *BMV-CSC patch* setelah implantasi 4 minggu. **(D)** Kuantifikasi AURKB-positif pada kardiomiosit setelah 4 minggu.^[19]



Gambar 6. (A) Gambar menunjukkan vWF-positif pada vaskular di daerah peri-infar pada 4 tipe *patch* berbeda. **(B)** Kuantifikasi vWF-positif pada densitas kapiler pada minggu ke-4. **(C)** Pewarnaan sel darah merah pada tikus (kuning) menunjukkan perfusi sel darah merah di vWF-positif (merah) di daerah peri-infar BMV-CSC *patch* setelah implantasi 4 minggu.^[19]

Manfaat terapeutik utama BMV-CSC *patch* adalah berupa efek parakrin yang memicu regenerasi sel jantung, menghambat fibrosis dan inflamasi serta mendorong peningkatan proliferasi sel, motilitas, morfogenesis, dan angiogenesis untuk memberi proteksi jaringan setelah cedera. Berdasarkan hal tersebut, dapat disimpulkan bahwa BMV-CSC *patch* dapat memaksimalkan fungsi dari PPCI dengan mengembalikan fungsi kontraktilitas jantung sehingga menjadi solusi masalah jeda waktu terhadap terapi pada IMA serta mencegah cedera reperfusi dengan efek proteksi yang diberikan.^[19]

Sejauh tinjauan pustaka yang dilakukan, belum ditemukan penelitian yang melaporkan efek samping signifikan yang mengarah ke malignansi. Penelitian sel punca jantung ini masih belum mencapai tahap uji efek samping sehingga masih perlu dikembangkan agar mencapai strategi terapi yang optimal. Pendekatan BMV berbasis HUVEC memiliki potensi yang baik untuk diterapkan sebagai terapi IMA di kemudian hari.

6. KESIMPULAN

Patch BMV dengan sel endotel vena umbilikal manusia (HUVECs) memiliki struktur endotel yang menyerupai arsitektur dan fungsi alami pembuluh kapiler dan venule. BMV mendukung penempelan, proliferasi dan maturasi dari sel endotel HUVEC, angiogenesis dan peningkatan pembuluh darah di jaringan iskemik. Pembuatan *cardiac stem cell patch* tervaskularisasi (BMV-CSC *patch*) sehingga dapat menjadi titik terang perkembangan teknologi sel punca pada jaringan iskemik, yakni dalam hal menjaga viabilitas sel punca.

Pendekatan ini merupakan aplikasi dalam rekayasa jaringan dan kedokteran regeneratif yang sangat potensial. Terlepas dari semua manfaat fungsional yang didemonstrasikan BMV-CSC, masih diperlukan penelitian lebih lanjut agar dapat memastikan bahwa sel betul-betul terdiferensiasi menjadi kardiomyosit dan jaringan yang terbentuk sesuai dengan susunan sirkuit pacu jantung. Metode administrasi juga dapat dikembangkan menjadi lebih non invasif. Bila pengembangan lebih lanjut dari BMV-CSC *patch* berhasil dilakukan, diharapkan metode ini dapat meningkatkan efektifitas pengobatan

IMA sehingga dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas dari penyakit tersebut. Tujuan akhir yang diharapkan dari pengembangan metode ini adalah peningkatan efektifitas terapi IMA sehingga dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas dari IMA di seluruh dunia.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization (WHO). Life Expectancy [Internet]. [cited 2019 Oct 9]. Available from: http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/life_tables/en/
2. Mendis S, Armstrong T, Bettcher D, Branca F, Lauer J, Mace C, et al. *Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014*. World Health Organization. 2014.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Penyakit Jantung Penyebab Kematian Tertinggi* [Internet]. 2019 [cited 2019 Oct 10].
4. Kumar V, Abbas A, Aster J. *Robbins Basic Pathology*. 9th ed. Elsevier Saunders. Elsevier; 2013. 377 p.
5. Nascimento BR, Brant LCC, Marino BCA, Passaglia LG, Ribeiro ALP. *Implementing myocardial infarction systems of care in low/middle-income countries*. *Heart*. 2019;105(1):20–6.
6. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O'Neill WW. *Multiple Complex Coronary Plaques in Patients with Acute Myocardial Infarction*. *N Engl J Med*. 2000;343(13):915–22.
7. Haig C, Carrick D, Carberry J, Mangion K, Maznyczka A, Wetherall K, et al. *Current Smoking and Prognosis After Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: New Pathophysiological Insights*. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(6):993–1003.
8. Massberg S, Polzin A. *Update ESC-Guideline 2017: Dual Antiplatelet Therapy*. *Dtsch Medizinische Wochenschrift*. 2018;143(15):1090–3.
9. Prabhu SD, Frangogiannis NG. *The Biological Basis for Cardiac Repair After Myocardial Infarction*. *Circ Res*. 2016;119:91–112.
10. Sun X, Altalhi W, Nunes SS. *Vascularization strategies of engineered tissues and their application in cardiac regeneration*. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2016;96:183–94.
11. Yellon DM, Hausenloy DJ. *Myocardial Reperfusion Injury*. *N Engl J Med*. 2007;357:1121–35.
12. Hausenloy DJ, Yellon DM. *Targeting Myocardial Reperfusion Injury - The Search Continues*. *N Engl J Med*. 2015;373:1073–5.
13. Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, Kirtane AJ, Ullman E, Dejam A, et al. *Benefit of Transferring ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction patients for Percutaneous Coronary Intervention Compared with Administration of Onsite Fibrinolytic Declines as Delays Increase*. *Circulation*. 2011;124:2512–21.
14. Heusch G, Libby P, Gersh B, Yellon D, Böhm M, Lopaschuk G, et al. *Cardiovascular Remodelling in Coronary Artery Disease and Heart failure*. *Lancet*. 2014;383:1933–43.
15. Bolli R, Ghafghazi S. *Stem Cells: Cell therapy for cardiac repair: what is needed to move forward?* *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(5):257–8.
16. Annabi N, Tsang K, Mithieux SM, Nikkiah M, Ameri A, Khademhosseini A, et al. *Highly Elastic Micropatterned Hydrogel for Engineering Functional Cardiac Tissue*. *Adv Funct Mater*. 2013;23:4950–9.
17. Tang J, Vandergriff A, Wang Z, Hensley MT, Cores J, Allen TA, et al. *A Regenerative Cardiac Patch Formed by Spray Painting of Biomaterials onto the Heart*. *Tissue Eng - Part C Methods*. 2017;23(3):146–55.
18. Riemenschneider SB, Mattia DJ,



- Wendel JS, Schaefer JA, Ye L, Guzman PA, et al. *Inosculation and Perfusion of Pre-vascularized Tissue Patches Containing Aligned Human Microvessels After Myocardial Infarction*. *Biomaterials*.2016;97:51–61.
19. Su T, Huang K, Daniele MA, Hensley MT, Young AT, Tang J, et al. *Cardiac Stem Cell Patch Integrated with Microengineered Blood Vessels Promotes Cardiomyocyte Proliferation and Neovascularization after Acute Myocardial Infarction*. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2018;10(39):33088–96.
20. Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J, Yan SM, Finato N, Bussani R, et al. *Evidence that Human Cardiac Myocytes Divide After Myocardial Infarction*. *N Engl J Med*. 2001;379(19):1870.
21. Barile L, Messina E, Giacomello A, Marbán E. *Endogenous Cardiac Stem Cells*. *Prog Cardiovasc Dis*. 2007;50(1):31–48.
22. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, Baker M, Limana F, Chimenti S, et al. *Adult Cardiac Stem Cells are Multipotent and Support Myocardial Regeneration*. *Cell*. 2003;114(6):763–76.
23. Tang YL, Shen L, Qian K, Phillips MI. *A novel two-step procedure to expand cardiac Sca-1+ cells clonally*. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;359(4):877–83.
24. Laugwitz KL, Moretti A, Lam J, Gruber P, Chen Y, Woodard S, et al. *Postnatal isl1+ Cardioblasts Enter Fully Differentiated Cardiomyocyte Lineages*. *Nature*. 2005;433(7026):647–53.
25. Oh H, Chi X, Bradfute SB, Mishina Y, Pocius J, Michael LH, et al. *Cardiac Muscle Plasticity in Adult and Embryo by Heart-Derived Progenitor Cells*. In: *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004. p. 182–9.
26. Smits AM, van Vliet P, Metz CH, Korfage T, Sluijter JPG, Doevendans PA, et al. *Human Cardiomyocyte Progenitor Cells Differentiate into Functional Mature Cardiomyocytes: An In Vitro Model for Studying Human Cardiac Physiology and Pathophysiology*. *Nat Protoc*. 2009;4(2):232–43.
27. Martin CM, Meeson AP, Robertson SM, Hawke TJ, Richardson JA, Bates S, et al. *Persistent Expression of the ATP-Binding Cassette Transporter, Abcg2, Identifies Cardiac SP Cells in the Developing and Adult Heart*. *Dev Biol*. 2004;265(1):262–75.
28. Riegler J, Tiburcy M, Ebert A, Tzatzalos E, Raaz U, Abilez OJ, et al. *Human Engineered Heart Muscles Engraft and Survive Long Term in a Rodent Myocardial Infarction Model*. *Circ Res*. 2015;117(8):720–30.
29. Li TS, Cheng K, Malliaras K, Smith RR, Zhang Y, Sun B, et al. *Direct Comparison of Different Stem Cell Types and Subpopulations Reveals Superior Paracrine Potency and Myocardial Repair Efficacy with Cardiosphere-Derived Cells*. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(10):942–53.
30. Smith RR, Barile L, Cho HC, Leppo MK, Hare JM, Messina E, et al. *Regenerative Potential of Cardiosphere-Derived Cells Expanded from Percutaneous Endomyocardial Biopsy Specimens*. *Circulation*. 2007;115(7):896–908.
31. Sun Y, Chi D, Tan M, Kang K, Zhang M, Jin X, et al. *Cadaveric Cardiosphere-Derived Cells Can Maintain Regenerative Capacity and Improve the Heart Function of Cardiomyopathy*. *Cell Cycle*. 2016;15(9):1248–56.
32. Ashur C, Frishman WH. *Cardiosphere-Derived Cells and Ischemic Heart Failure*. *Cardiol Rev*. 2018;26(1):8–21.
33. Takebe T, Sekine K, Enomura M, Koike H, Kimura M, Ogaeri T, et al. *Vascularized and Functional Human Liver from an iPSC-Derived Organ Bud Transplant*. *Nature*. 2013;499(7459):481–4.
34. Laschke MW, Menger MD. *Adipose Tissue-Derived Microvascular Fragments:*



- Natural Vascularization Units for Regenerative Medicine*. Trends Biotechnol. 2015;33(8):442–8.
35. Su T, Huang K, Daniele MA. *Cardiac Stem Cell Patch Integrated with Microengineered Blood Vessels Promotes Cardiomyocyte Proliferation and Neovascularization after Acute Myocardial Infarction*. ACS Appl Mater Interfaces. 2018;10(39):33088–96.
36. Tang J, Cui X, Caranasos TG, Hensley MT, Vandergriff AC, Hartanto Y, et al. *Heart Repair Using Nanogel-Encapsulated Human Cardiac Stem Cells in Mice and Pigs with Myocardial Infarction*. ACS Nano. 2017;11(10):9738–49.
37. Qian L, Shim W, Gu Y, Shirhan M, Lim KP, Tan LP, et al. *Hemodynamic contribution of stem cell scaffolding in acute injured myocardium*. Tissue Eng - Part A. 2012;18(15–16):1652–63.
38. Tang J, Shen D, Caranasos TG, Wang Z, Vandergriff AC, Allen TA, et al. *Therapeutic microparticles functionalized with biomimetic cardiac stem cell membranes and secretome*. Nat Commun. 2017;
39. Jeon O, Soo HR, Ji HC, Kim BS. *Control of Basic Fibroblast Growth Factor Release from Fibrin Gel with Heparin and Concentrations of Fibrinogen and Thrombin*. J Control Release. 2005;105(3):249–59.
40. Gomez-Gaviro MV, Lovell-Badge R, Fernandez-Aviles F. *The Vascular Stem Cell Niche*. 2012;5(5):618–30.
41. Wang D, Li L, Dai T, Wang A. *Adult Stem Cells in Vascular Remodeling*. Theranostics. 2018;8(3):815–29.
42. DiVito KA, Daniele MA, Roberts SA. *Microfabricated Blood Vessels Undergo Neoangiogenesis*. Biomaterials. 2017;138:142–52.
43. Daniele MA, Adams AA, Naciri J. *Interpenetrating Networks Based on Gelatin Methacrylamide and PEG Formed using Concurrent Thiol Click Chemistries for Hydrogel Tissue Engineering Scaffolds*. Biomaterials. 2014;35(6):1845–56.



Tinjauan Pustaka

COACHING CAREGIVER: APLIKASI TELEHEALTH BERBASIS EDUKASI DAN KONSULTASI PADA CAREGIVER ORANG DENGAN SKIZOFRENIA

Ni Made Wini Jayesthiwi Wanami Putri,¹ Rovie
Hikari Parastan,¹ I Kadek Wahyu Putra Dyatmika,¹
Cokorda Bagus Jaya Lesmana²

¹ Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas
Udayana, Denpasar, Bali

² Departemen Psikiatri, Universitas Udayana, Denpasar,
Bali

ABSTRAK

Pendahuluan: Skizofrenia adalah sebuah masalah psikiatri yang serius dan terjadi di seluruh dunia. Pada 2018, terdapat 6,7 per 1000 kasus skizofrenia di Indonesia. Penanganan yang direkomendasikan untuk orang dengan skizofrenia adalah pengobatan farmakologi dan non-farmakologi yang memerlukan dukungan dari *caregiver* atau pengasuh keluarga untuk membantu meningkatkan kualitas hidup pasien. Maka dari itu, *caregiver* harus mendapatkan pelatihan maupun edukasi mengenai pasien skizofrenia dengan harapan *caregiver* dapat mengasuh keluarga/kerabat mereka dengan baik.

Metode: Tinjauan Pustaka ini disusun melalui telaah 31 dari 73 jurnal sebagai data dan bahan diskusi. Karya ini mengambil sumber telaah dari jangka tahun 2009-2019.

Hasil: Berdasarkan penelitian yang dilakukan Ozkan dan Khatri, dengan menyediakan data psikoedukasi melalui internet/teknologi (*telehealth*) kepada *caregiver*, terdapat perkembangan yang signifikan pada *caregiver* dalam menangani pasien skizofrenia.

Pembahasan: *Coaching Caregiver* hadir sebagai inovasi dan solusi untuk membantu *caregiver* dalam merawat keluarganya yang mengalami skizofrenia. Beberapa aspek yang terdapat pada program ini berdasarkan dengan DSM-5 dan PPDGJ-III, seperti informasi dan edukasi melalui video dan artikel, konsultasi dan dukungan dalam pengambilan keputusan, terapi psikososial dan perilaku, dukungan sosial, dan monitoring.

Simpulan: Pendekatan berbasis teknologi diharapkan dapat menyediakan layanan kesehatan dan pelatihan untuk lebih banyak orang. Sebagai tambahan, *Coaching Caregiver* juga diharapkan dapat membekali *caregiver* dengan pengetahuan dan pelatihan yang memadai untuk merawat keluarga mereka yang mengalami skizofrenia.

Kata Kunci: aplikasi, *caregiver*, skizofrenia, *telehealth*



COACHING CAREGIVER: TELEHEALTH APPLICATION BASED ON EDUCATION AND CONSULTATION TO PEOPLE CAREGIVERS WITH SKIZOFRENIA

ABSTRACT

Background: Schizophrenia is a serious concern in psychiatric problem around the world. In 2018, this disorder has affecting 6.7 per 1000 incidence in Indonesia. Pharmacology and non-pharmacology treatment are recommended treatment for schizophrenia, those treatments will run effectively by supports from their family caregiver. Nowadays, family play an important role in caregiving schizophrenia patients. However, not all caregiver understands how to take care the patients in a proper way. So that, caregiver needs some information and training to understand the schizophrenia patient.

Method: This review takes 31 from 73 journals as the data and discussion. This study takes references from 2009-2019.

Result: Based on Ozkan and Khatri research, providing psychoeducation data via technology (telehealth) to the family caregiver shows a positive and significant result.

Discussion: In reducing family caregiver burden of the patients with schizophrenia, Coaching Caregiver is an innovation to train family caregiver in taking care their family. Some aspects in this program based on DSM-5 and PPDGJ-III such as education, consultation and decision support, psychosocial and behaviour therapy, social support, and monitoring that needed by a caregiver.

Conclusion: Using a technology-based approach, this application expected to provide and encourage health services to reach a wider community. In addition, it is expected to reduce the burden of family caregiver in taking care their relatives/family.

Keyword: application, caregiver, schizophrenia, telehealth

1. PENDAHULUAN

Skizofrenia adalah gangguan kejiwaan serius yang dialami sekitar 1% populasi dunia.^[1,2] Gangguan ini ditandai dengan disfungsi kognitif dan emosional berupa gejala negatif (*avolition*, *alogia*, *apatis*, fungsi sosial yang buruk atau tidak ada) dan gejala positif (*halusinasi* dan *delusi*).^[2,3] Skizofrenia memiliki frekuensi yang stabil dalam kasus kejiwaan di seluruh dunia. Namun, kasus ini tidak merata di seluruh dunia. Nilai median per 1000 orang untuk prevalensi skizofrenia seumur hidup adalah 4,5 dan 4,0 dengan rentang yang luas dari 132 studi inti, 15 studi migran, dan 41 studi pada kelompok khusus lainnya.^[4]

Beberapa penelitian juga menyatakan bahwa kejadian skizofrenia bervariasi antar lokasi. Nilai median kasus skizofrenia adalah 15,2 per 100.000 yang ditunjukkan dalam *systematic review* terbaru. Rasio insiden antara laki-laki dan perempuan adalah 1,4:1, sedangkan nilai median untuk risiko morbiditas seumur hidup (*Lifetime Morbid Risk*) adalah 7,2 per 1000. Statistik skizofrenia memengaruhi sekitar

satu dari seratus berdasarkan data LMR.^[5,6] Di Republik Ceko, prevalensi skizofrenia berkisar antara 7,7 hingga 43 per 100.000 penduduk, dengan total 48.603 orang yang mendapat perawatan medis pada tahun 2013.^[6] Pada tahun 2013 terdapat 144.770 orang menderita skizofrenia di AS dan 52.519 orang di ASEAN.^[7] Kasus skizofrenia di Indonesia sekitar 6,7 per 1000 kejadian pada tahun 2018.^[8] Pada tahun 2013 diperkirakan terdapat sekitar 3.487 penderita gangguan jiwa, sedangkan di Bali 98% terdiagnosis skizofrenia.^[9]

Diagnosis standar skizofrenia di Indonesia menggunakan DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder 5*) dan PPDGJ-III (Pedoman Penggolongan Diagnostik Gangguan Jiwa III).^[8,10] Terdapat beberapa rekomendasi pengobatan farmakologi pada skizofrenia. Dalam pengobatan antipsikotik akut untuk pengobatan lini pertama menggunakan *clozapine* untuk mengurangi gejala psikotik positif.^[11,12] Obat antipsikotik lain yang dapat digunakan yang termasuk dalam WHO adalah klorpromazin,



fluphenazine, dan haloperidol.^[13] Namun, skizofrenia merupakan gangguan yang kambuh secara kronis dan dapat mempengaruhi kehidupan sosial, baik untuk pasien maupun pengasuh. Bagi pasien, kekambuhan dapat memperburuk gejala dan bagi pengasuh juga dipengaruhi oleh kualitas perawatan pasien, tekanan emosional, dan beban keuangan. Perawatan standar untuk skizofrenia harus terdiri dari lingkungan yang aman dan mendukung tidak hanya di rumah sakit tetapi juga di lingkungan lain seperti rumah.^[13,14]

Pengasuh utama merupakan orang yang mendukung, merawat, dan bertanggung jawab atas pasien. Pengasuh utama adalah orang yang menghabiskan sebagian besar waktunya untuk pasien. Keluarga saat ini berperan penting sebagai *caregiver* dalam merawat pasien psikotik seperti skizofrenia^[15,16] Namun sebagian besar dari *caregiver* tersebut kurang paham dalam merawat pasien. Saat ini, teknologi dapat menjadi alternatif untuk mendukung para pengasuh agar lebih memahami dalam merawat pasien dengan *telehealth*. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa penerapan *telehealth* dalam melatih *caregiver* dapat meningkatkan keterampilan dan pemahaman mereka.^[16] Penelitian ini bertujuan untuk memberikan beberapa informasi mengenai pengaruh aplikasi *telehealth* dalam melatih *caregiver* untuk meningkatkan peran keluarga dalam merawat orang dengan skizofrenia.

2. METODE

Tinjauan pustaka ini adalah tentang *Coaching Caregiver*, sebuah inovasi untuk membantu *caregiver* menangani dan memahami orang dengan skizofrenia. Karya disusun melalui telaah 31 dari 73 jurnal sebagai data dan bahan diskusi. Karya ini mengambil sumber telaah dari jangka tahun 2009-2019. Semua sumber

tersebut bersumber dari jurnal online yang didapat dari Google Scholar, PubMed, PlosOne, dan lainnya. Penggunaan kata kunci dalam pencarian jurnal adalah "skizofrenia", "*caregiver*", "aplikasi", dan "*telehealth*".

3. HASIL

Berdasarkan data dari Ozkan (2013) yang menyatakan bahwa psikoedukasi yang diberikan kepada *Caregiver* pasien skizofrenia melalui tatap muka dan secara tele-psikiatri melalui telepon menunjukkan perbedaan yang signifikan berdasarkan pengukuran berulang ($p < 0.001$) (**Tabel 1**).^[18]

Serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Khatri pada tahun 2014, yang menggunakan teknologi sebagai media dari psikoterapi dan konseling. Penelitian tersebut menggunakan *cognitive behavioural therapy (CBT)* yang disediakan melalui internet dengan memanfaatkan pertukaran e-mail antara pasien dan terapis. Hasil yang didapatkan adalah penggunaan teknologi (*website*) yang diakses secara individu dalam grup CBT memiliki hasil yang sama dengan CBT yang berbasis grup dan dilaksanakan secara langsung (*luring*) (**Tabel 1**).^[19] Berdasarkan dua data diatas, *telehealth* memiliki hasil yang signifikan dalam penerapannya sebagai media psikoedukasi ataupun konsultasi bagi *caregiver*. *Telehealth* yang berbasis teknologi dapat membantu *caregiver* untuk memahami psikoedukasi ataupun informasi yang disajikan dimanapun dan kapanpun, mengurangi beban biaya yang dibutuhkan dalam mendapatkan informasi, dan membantu *caregiver* dalam merawat pasien skizofrenia dalam kebutuhannya sehari-hari, seperti waktu mengonsumsi obat, tindakan yang harus diperhatikan dalam berbicara, tindakan yang harus dilakukan apabila menjumpai kondisi tertentu pada pasien, dan hal lainnya.



Tabel 1. Perbandingan hasil penelitian Ozkan dkk, 2013 dan Khatri dkk, 2014 tentang penggunaan telehealth terhadap *caregiver* maupun pasien dengan depresi, dan gangguan kecemasan.^{[18][19]}

No	Pengarang	Tahun	Judul	Hasil penelitian
1	Ozkan B, Erdem E, Ozsoy SD, Zararsiz G	2013	Effect of psychoeducation and telepsychiatric follow up the schizophrenia patient on family burden, depression and expression of emotion	Pada kelompok kontrol mendapatkan peningkatan hasil setelah dilakukan edukasi dan follow up terkait pasien skizofrenia
2	Khatri N, Marziali E, Tchemikoy I, Sherperd N	2014	Comparing telehealth-based and clinical-based group cognitive behavioral therapy for adults with depression and anxiety: a pilot study	Berdasarkan hasil pengisian pre dan post Beck Depression Inventory Second Edition (BDI-II), 60% dari partisipan di masing-masing grup mengalami penurunan skor BDI-II dari kategori sedang ke rendah.

4. PEMBAHASAN

4.1 Pengobatan Skizofrenia

Berdasarkan *American Psychiatric Association*, terdapat beberapa katogori dan jenis pengobatan yang dapat diberikan pada pasien skizofrenia. Pengobatannya dapat dibagi berdasarkan kondisi atau fase, mulai dari fase akut, fase stabilisasi, fase stabil, dan kondisi lainnya seperti menjaga pasien dalam pengobatan penyakit resisten. Manajemen pasien secara umum meliputi anamnesis, diagnosis, dan memberikan pengobatan. Tenaga kesehatan memerlukan anamnesis dan pemeriksaan sebelum menegakkan diagnosis dan menentukan pengobatan, lalu menjelaskannya kepada pasien dan keluarganya mengenai terapi, komorbid, dampak lingkungan sosial, lalu menyimpulkan pada pengobatannya.^[20]

Beberapa kondisi pada pasien yaitu fase akut, fase stabilisasi, dan fase stabil. Pada fase akut, pasien umumnya rawat inap karena sikapnya yang susah untuk diatur serta mengurangi gejala yang menyerupai. Pada fase stabilisasi dan fase stabil, tujuan dari pengobatan adalah untuk mengurangi terjadinya relaps atau pengulangan gejala. Dalam hal ini, keluarga atau orang terdekat berperan penting dalam pengobatan pasien skizofrenia.^[20,21] Berdasarkan

penelitian sebelumnya dengan 50 responden mengenai hubungan intervensi antara keluarga dan pasien skizofrenia, didapatkan pengobatan yang membaik serta penurunan relaps pada pasien dengan dukungan keluarga yang baik.^[22] Pengobatan pasien juga bergantung pada keluarga ataupun *caregiver*. Oleh karena itu, edukasi mengenai kondisi pasien sangat penting dilakukan pada keluarga pasien agar meningkatkan pengetahuan dan juga membantu menjaga kesehatan mental mereka.^[21]

4.2 Implementasi pada Aplikasi *Coaching Caregiver*

Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, keluarga atau *caregiver* berperan penting dalam pengobatan pasien skizofrenia. Hal ini menuntut kompetensi untuk menangani pasien secara tepat dan benar. Mereka harus memiliki beberapa keahlian, seperti keahlian dalam menangani kondisi krisis pasien, komunikasi, menangani sikap, dan menangani stres yang dialami diri sendiri. Selain pengetahuan dan *skill*, keluarga juga harus memiliki sikap positif untuk mencapai terapi yang efektif pada pasien skizofrenia.^[23,24] Tidak sedikit kasus keluarga atau *caregiver* yang mengalami stres dan kecemasan akibat



kurangnya pengetahuan mengenai skizofrenia dan tata cara penanganannya. Maka dari itu, *coaching caregiver* menjadi sesuatu yang penting untuk meningkatkan pemahaman serta keahlian dalam menangani pasien skizofrenia. Beberapa studi yang dilakukan mengenai *coaching caregiver* biasanya menghabiskan waktu selama satu bulan atau lebih dan memberikan dampak baik terhadap *caregiver* dan juga pasien.^[25,26] Beberapa aspek yang dimasukkan dalam program *coaching caregiver* akan dijelaskan lebih lanjut pada subbab berikutnya.

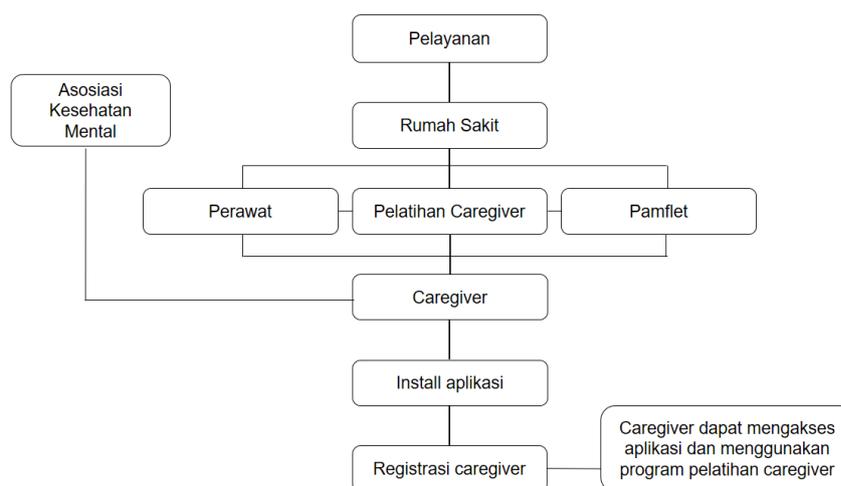
Selain memberi manfaat yang positif, *coaching caregiver* juga memiliki beberapa kendala, yaitu membutuhkan waktu yang sangat lama, dan juga perlu membuat kelas di suatu tempat untuk pemberian materinya. Perkembangan teknologi saat ini dapat menjadi solusi untuk *coaching caregiver*, dengan memberikan aspek yang biasa dilakukan tatap muka melalui sebuah aplikasi dengan detail pemahaman mengenai penyakit skizofrenia, konsultasi via telepon atau layanan video, sehingga memudahkan program ini untuk dijalankan.

Implementasi aplikasi ini dapat memberi beberapa manfaat kepada *caregiver*, diantaranya: 1) memberikan akses yang lebih mudah tentang pemahaman terhadap skizofrenia, 2) membutuhkan waktu yang lebih pendek

dibandingkan tatap muka dan dapat dilakukan dimana saja dan kapan saja, serta 3) hal ini dapat mengurangi biaya tambahan setiap mengikuti kelas ataupun seminar tatap muka, dan tiap orang akan mendapatkan informasi yang sama melalui *smartphone* mereka. Tujuan aplikasi ini dibentuk adalah untuk memudahkan *caregiver* dalam memahami dan membantu pengobatan pasien skizofrenia. Beberapa langkah dan *partnership* yang akan dimasukkan dalam *coaching caregiver* sesuai dengan **Gambar 3**.

4.3 Aspek pada *Coaching Caregiver*

Untuk mengurangi beban pada *caregiver*, perkembangan teknologi dapat membantu dan memfasilitasinya. Berdasarkan penelitian Yu *et al.* di China yang dilakukan dengan wawancara terhadap keluarga pasien, kebanyakan dari mereka mengalami stres dan gangguan cemas. Sebanyak 76% kasus berdampak terhadap finansial keluarga dan 37% berdampak pada interaksi antar keluarga.^[27] *Caregiver* percaya bahwa dengan penggunaan teknologi, menangani pasien skizofrenia menjadi lebih efektif, lebih aman, mengurangi pengeluaran berlebihan, dan juga mengurangi stres berlebih. Pemanfaatan teknologi pada kesehatan juga sudah mendukung *caregiver* atau keluarga dalam menangani pasien kronis.^[28]



Gambar 3. Langkah dan partnership pada *coaching caregiver*

Pelatihan program ini ditujukan kepada *caregiver* yang akan menangani orang dengan skizofrenia rawat jalan.

Program ini bertujuan untuk memberikan pemahaman dan pelatihan yang lebih baik dalam menangani pasien

skizofrenia dan dapat diakses langsung melalui *smartphone* masing-masing dengan mudah. Metode pelatihannya menggunakan video konferensi dan informasi berbasis *web* terpercaya dengan nilai yang sama ketika dilakukan saat tatap muka. Berdasarkan studi yang dilakukan Ozkan *et al.*, dengan merekam jejak partisipan dan mengevaluasi kembali setelah diberikan pelatihan singkat

melalui telepon selama 15 menit yang dilakukan hingga 6 bulan setelah pasien dipulangkan, dapat mengurangi beban *caregiver* seperti depresi dan perubahan emosional dibandingkan dengan *caregiver* yang tidak mendapatkan pelatihan.^[18]

Inovasi *coaching caregiver* dengan pelatihannya meliputi edukasi, konsultasi dan bantuan dalam mengambil keputusan, psikososial dan terapi perilaku, dukungan sosial, dan evaluasi. Aspek yang dimasukkan dalam program ini berdasarkan dari sumber dan pedoman penanganan penyakit kejiwaan seperti PPDGJ dan DSM dibawah Kementerian Kesehatan Republik Indonesia dan pihak terkait^[29-31]

4.3.1 Edukasi skizofrenia dan psikosis lainnya

Informasi edukasi pada *Coaching Caregiver* akan dikemas dalam bentuk video dan teks menggunakan bahasa Indonesia yang mudah dipahami masyarakat. Video dan teks edukatif akan berisi informasi mengenai gambaran umum skizofrenia, gejala yang sering muncul pada saat kambuh, tata cara pemberian obat, dan bantuan hidup dasar pada penderita skizofrenia.^[29]

4.3.2 Konsultasi dan bantuan mengambil keputusan

Coaching Caregiver membantu *caregiver* yang ingin melakukan konsultasi dan membuat keputusan bersama dengan dokter atau *caregiver* lainnya, dengan menggunakan metode video konferensi yang bersifat interaktif untuk memudahkan dalam berkonsultasi terutama untuk pasien dan keluarga yang tinggal jauh dari rumah sakit atau layanan kesehatan lainnya. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pelatihan menggunakan video konferensi interaktif pada geriatri membuat orang tua merasa

puas dengan pelayanan dan konsultasinya.^[29,30]

4.3.3 Psikososial atau terapi perilaku kognitif

Dalam menangani pasien gangguan jiwa, dibutuhkan pelatihan *skill*. Terapi psikososial dapat membantu *caregiver* untuk berlatih dan meningkatkan kemampuan mereka dalam merawat pasien. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Wilz *et al.*, terapi menggunakan telepon selama 3 bulan pada *caregiver* memberikan hasil yang diinginkan.^[29] *Caregiver* mendapatkan berbagai tantangan dalam mengambil keputusan saat merawat pasien. Video konferensi dan telepon dapat membantu memecahkan masalah tersebut. Menurut studi Demiris *et al.*, permasalahan yang dihadapi *caregiver* telah diteliti oleh para peneliti dan *caregiver* rumah sakit dan diatasi dengan video konferensi dan telepon mendapat hasil tingkat kecemasan yang lebih rendah dan kualitas hidup sedikit lebih baik.^[30,31]

4.3.4 Dukungan sosial

Perawatan jangka panjang pada pasien skizofrenia, menuntut *caregiver* secara fisik dan mental. *Coaching Caregiver* juga menyediakan suatu wadah untuk *caregiver* mendapatkan dukungan dari *caregiver* lainnya untuk saling bertukar pikiran.

4.3.5 Evaluasi

Evaluasi yang dimaksud adalah dengan memantau rutinitas dan kepatuhan pasien dalam pengobatan. *Coaching Caregiver* akan memberikan layanan berupa alarm setiap pemberian obat. Alarm ini bertujuan untuk memberikan informasi kepada *caregiver* mengenai waktu yang tepat untuk memberikan obat. Selain itu, lansia umumnya sering membutuhkan bantuan darurat, sehingga *Coaching Caregiver* juga menyediakan layanan darurat berupa kontak terhadap rumah sakit.

5. SIMPULAN

Tujuan dari pembuatan aplikasi *Coaching Caregiver* ini adalah untuk melatih *caregiver* keluarga untuk dapat merawat keluarga mereka yang mengalami skizofrenia. Penerapan



aplikasi ini nantinya akan berfokus pada *caregiver* yang merawat pasien skizofrenia yang sudah menyelesaikan pengobatan di rumah sakit. Aplikasi ini berisi informasi yang dapat diakses menggunakan internet dan terdapat pula penjelasan melalui video yang ditujukan untuk melatih *caregiver* keluarga. Adapun aspek – aspek yang dimasukkan kedalam aplikasi ini adalah edukasi, konsultasi dan dukungan dalam mengambil keputusan, terapi psikososial dan perilaku, dukungan sosial, dan monitoring. Terdapat pihak – pihak yang diharapkan dapat berkolaborasi untuk menjangkau populasi sasaran dan mencapai tujuan dari *Coaching Caregiver*. Pihak – pihak tersebut antara lain pusat layanan kesehatan primer, rumah sakit, maupun yayasan yang berhubungan dengan kesehatan mental. Melalui pendekatan berbasis aplikasi, diharapkan mampu untuk menjangkau lebih banyak masyarakat dalam memberikan layanan edukasi dan pelatihan *caregiver*. Selain itu, diharapkan melalui aplikasi ini dapat meringankan beban *caregiver* keluarga dalam menangani dan merawat keluarga yang memiliki skizofrenia.

6. SARAN

Saran yang kami berikan kepada penulis atau peneliti selanjutnya agar dapat melanjutkan penelitian ini ke dalam tahap percobaan atau implementasi langsung menggunakan aplikasi kepada *caregiver*, dengan menerapkan aspek-aspek serta alur kerja sama yang telah dipaparkan sebelumnya. Saran kami terhadap pemerintah dan pihak rumah sakit, untuk dapat bersama – sama mengusung pelatihan – pelatihan *caregiver* keluarga berbasis *telehealth* untuk dapat mewujudkan sistem perawatan pasien dengan penyakit mental yang lebih baik di masa depan.

UCAPAN TERIMAKASIH

Kami ingin mengucapkan terima kasih kepada Dr. dr. Cokorda Bagus Jaya Lesmana, Sp.KJ (K), MARS yang merupakan pembimbing kami dalam penyusunan tinjauan pustakan ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Green MF, Horan WP, Lee J. Social cognition in schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*. 2015. 16.10: 620.
2. Van Den Heuvel MP, Fornito A. Brain networks in schizophrenia. *Neuropsychology review*. 2014. 24.1: 32-48.
3. Fatemi SH, Folsom TD. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophrenia bulletin*. 2009. 35.3: 528-548.
4. Mura G, Petretto DR, Bhat KM, et al. Schizophrenia: from epidemiology to rehabilitation. *Clinical practice and epidemiology in mental health: CP & EMH*. 2012. 8: 52.
5. McGrath JJ, Susser ES. New directions in the epidemiology of schizophrenia. *Medical Journal of Australia*. 2009. 190.S4: S7-S9.
6. Janoutova J, Janackova P, Sery O, et al. Epidemiology and risk factors of schizophrenia. *Neuroendocrinology Letters*. 2016. 37.1: 1-8.
7. Tampubolon IN. Karakteristik Penderita Skizofrenia yang Dirawat Inap di Rumah Sakit Jiwa Prof. Dr. Muhammad Ildrem Medan Tahun 2015. 2016.
8. Kementerian Kesehatan RI. Laporan Nasional RISKESDAS 2018. 2018.
9. Sumirta IN, Githa IW, Ekayanti NW. Pelatihan Keterampilan Sosial: Bermain Peran Terhadap Peningkatan Kemampuan Bersosialisasi Pasien Skizofrenia. 2014.
10. Tandon R, Gaebel W, Barch DM, et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophrenia research*. 2013. 150.1: 3-10.
11. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *FOCUS*. 2012. 10.2: 194-216.
12. Barner TRE. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of



- schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*. 2011. 25.5: 567-620.
13. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, "Just the Facts" 5. Treatment and prevention Past, present, and future. *Schizophrenia research*. 2010. 122.1-3: 1-23.
 14. Olivares JM, Sermon J, Hemels M, et al. Definitions and drivers of relapse in patients with schizophrenia: a systematic literature review. *Annals of general psychiatry*. 2013. 12.1: 32.
 15. Urizar AC, Maldonado JG, Castillo CM. Quality of life in caregivers of patients with schizophrenia: a literature review. *Health and quality of life outcomes*. 2009. 7.1: 84.
 16. Zahid MA, Ohaeri JU. Relationship of family caregiver burden with quality of care and psychopathology in a sample of Arab subjects with schizophrenia. *BMC psychiatry*. 2010. 10.1: 71.
 17. Chi NC, Demiris G. A systematic review of telehealth tools and interventions to support family caregivers. *Journal of telemedicine and telecare*. 2015. 21.1: 37-44.
 18. Ozkan B, Erdem E, Ozsoy SD, Zararsiz G. Effect of psychoeducation and telepsychiatric follow up given to the caregiver of the schizophrenia patient on family burden, depression and expression of emotion. *Pakistan journal of medical sciences*. 2013. 29.5:1122.
 19. Khatri N, Marziali E, Tchernikov I, Shepherd N. Comparing telehealth-based and clinic-based group cognitive behavioral therapy for adults with depression and anxiety: a pilot study. *Clinical interventions in aging*. 2014. 9:765.
 20. Urizar AC, Calafell MR, Urzua A, Escudero J, Maldonado JG. The role of family therapy in the management of schizophrenia: challenges and solutions. *Dovepress*. 2015. 11: 146-7.
 21. Mueser KT, Deavers F, Penn DL, Cassisi J. Psychosocial treatments for schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol*. 2013. 9: 465-497.
 22. Pharoah F, Mari J, Rathbone J, Wong W. Family intervention for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010. 12:CD000088.
 23. Magaru M. Knowledge, attitudes and practices of caregivers of patients with schizophrenia in Port Moresby, Papua New Guinea. *Pacific Journal of Medical Sciences*. 2012;10(1): 12-27.
 24. Williams CC, Tufford L. Professional competencies for promoting recovery in mental illness. *Psychiatry: Interpersonal & Biological Processes*. 2012; 75(2): 190-201. doi: 10.1521/psyc.2012.75.2.190
 25. Urba JM, Suttharangsee W, Chaowalit A. Effects of a caregiver coaching program on family caregivers' competencies for persons with schizophrenia: a pilot study. *J Health Res*. 2016; 30(4): 267-74. DOI: 10.14456/jhr.2016.36.
 26. Purba J, Suttharangsee W, Chaowalit A. Effectiveness of a coaching program for family caregivers of persons with schizophrenia: A Randomized Controlled Trial. *Walailak Journal of Science and Technology (WJST)*. 2016. 14.1: 11-24.
 27. Yu Y, Liu ZW, Tang BW, Zhao M, Liu XG, Xiao SY. Reported family burden of schizophrenia in rural Chinese patients. *PLoS one*. 2017 Jun 19; 12 (6): e0179425.
 28. United Health Care. E-connected Family Caregiver: bringing caregiving into the 21st



- century. National Alliance for Caregiving. 2011.
29. Wilz G, Schinkthe D, Soellner R. Goal attainment and treatment compliance in cognitive behavioral telephone intervention for family care of persons with dementia. *GeroPsych (Bern)*. 2011; 24: 115–25.
30. Demiris G, Oliver DP, Wittenberg-Lyles E, Washington K. Use of videophones to deliver cognitive-behavioral therapy to hospice caregivers. *Journal Telemed Telecare*. 2011; 17: 142–5.
31. Chi NC, Demiris G. A systematic review of telehealth tools and interventions to support family caregivers. *Journal of telemedicine and telecare*. 2015 Jan; 21 (1): 37-44.



POTENSI KOMBINASI MINYAK DAUN MINT DAN MINYAK JINTAN SEBAGAI TERAPI DISPEPSIA FUNGSIONAL

Fenska Seipalla¹, Novia Nurul Faizah¹

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas
Kedokteran, Universitas Airlangga, Surabaya

ABSTRAK

Pendahuluan: Dispepsia fungsional mempengaruhi lebih dari 20% populasi umum. Gejala-gejala dispepsia fungsional sering dikaitkan dengan gangguan kualitas hidup pasien. Hingga saat ini, pengobatan dispepsia fungsional masih kontroversial. Oleh karena itu, perlu adanya review mengenai terapi alternatif lain yang salah satunya dapat berasal dari tanaman herbal.

Pembahasan: Hasil *literature review* menunjukkan terapi kombinasi minyak peppermint dan minyak jintan memiliki aktivitas sinergis karena minyak peppermint memiliki sifat spasmolitik dan minyak jintan berperan dalam peningkatan tonus otot polos sehingga efektif untuk menghilangkan rasa sakit dan rasa tidak nyaman pada pasien dengan dispepsia fungsional.

Simpulan: Pengembangan penelitian lebih lanjut dengan skala yang lebih besar dan berjangka panjang diperlukan untuk mengevaluasi efektivitas dari terapi herbal ini.

Kata Kunci: dispepsia fungsional, minyak daun mint, minyak jintan, pengobatan herbal

POTENTIAL OF THE COMBINATION OF MINT LEAVES AND CARAWAY OIL AS A FUNCTIONAL DISPEPSIA THERAPY

Fenska Seipalla¹, Novia Nurul Faizah¹

¹Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya

ABSTRACT

Background: Functional dyspepsia affects > 20% of the general population. The symptoms of functional dyspepsia are often associated with impaired quality of life of the patient. Until now, the treatment of functional dyspepsia is still controversial. Therefore, there needs to be a review of other alternative therapies, such as traditional medicine.

Methods: This paper uses a literature review method. The journals used in literature reviews are obtained through search engines such as Google Scholar, PubMed, and Science Direct. The journals used are in Indonesian and English.

Discussion: The literature review shows that combination therapy of peppermint oil and caraway oil has synergistic activity because peppermint oil has spasmolytic properties and caraway oil plays a role in increasing smooth muscle tone so that it is effective in relieving pain and discomfort in patients with functional dyspepsia.

Conclusion: Further research development with a larger scale and long term is needed to evaluate the effectiveness of this herbal therapy.

Keywords: functional dyspepsia, peppermint oil, caraway oil, traditional medicine

1. PENDAHULUAN

Data epidemiologi dispepsia sangatlah beragam di seluruh wilayah di dunia. Dispepsia dilaporkan mempengaruhi sekitar 21% dari populasi umum, dengan prevalensi bervariasi sekitar 29,5% (dengan menggunakan definisi dispepsi sebagai gejala gastrointestinal bagian atas, termasuk refluks), hingga prevalensi 7,6% (dengan menggunakan gejala yang ditentukan oleh kriteria Roma III yaitu nyeri epigastrium atau terbakar, kepenuhan postprandial atau kenyang dini).^{1,2} Data menunjukkan bahwa lebih dari 70% orang dengan dispepsia yang menjalani endoskopi tidak memiliki kelainan patologi organik yang dapat diidentifikasi untuk menjelaskan gejalanya sehingga didiagnosis sebagai dispepsia fungsional.^{3,4}

Data studi metaanalisis menemukan bahwa sekitar 1.7%-17.5% kejadian terjadinya dispepsia fungsional yang didiagnosis menggunakan kriteria Roma III dari 6 studi di Asia dan 1 studi di Amerika.³ Di Asia ditemukan prevalensi yang cukup tinggi, yaitu Cina sebanyak 69% dari 782 pasien dispepsia, di Hongkong 43% dari 1.353

pasien, di Korea 70% dari 476 pasien, dan Malaysia 62% dari 210 pasien yang diperiksa.⁵ Di Indonesia, angka prevalensi dispepsia fungsional secara keseluruhan belum ada hingga saat ini. Pada tahun 1991 di RS Cipto Mangunkusumo, terdapat 44% kasus dispepsia fungsional dari 52 pasien dispepsia yang menjalani pemeriksaan endoskopi.⁶ Penelitian lain di RS Martha Friska Medan tahun 2007 mendapatkan dispepsia fungsional sebanyak 78,8% dari 203 pasien yang diperiksa.^{7,8}

Sampai sekarang, patofisiologi dispepsia fungsional masih belum sepenuhnya dipahami, beberapa mekanisme penyebab disebutkan dapat dikarenakan oleh gangguan motilitas gastrointestinal, hipersensitivitas viseral, dan faktor psikologis telah terlibat. Dispepsia fungsional merupakan keluhan pada saluran pencernaan merupakan penyakit yang banyak dijumpai dalam kehidupan sehari-hari. Dispepsia fungsional sering dikaitkan dengan peningkatan perawatan kesehatan, gangguan psikologis, somatisasi sampai mengganggu kualitas hidup pasien.^{9,10,11,12} Ketika kualitas hidup pasien terganggu maka, akan



mempengaruhi kinerja kerja dan juga menimbulkan beban ekonomi yang substansial.¹³ Oleh karena itu, terapi pada pasien dispepsia fungsional sangat penting.

Saat ini, *proton-pump inhibitor* (PPI), prokinetik, dan obat-obatan psikotropika telah diusulkan sebagai pengobatan untuk dispepsia fungsional. Namun, terdapat kelebihan dan keterbatasan masing-masing pengobatannya sendiri. Manfaat dari pendekatan ini masih kontroversial.¹⁴ Dalam beberapa tahun terakhir, telah muncul terapi alternatif melalui tumbuhan herbal seperti minyak daun mint atau *peppermint oil* (*Mentha piperita*) dan minyak jintan atau *Caraway oil* (*Carum carvi*). Minyak daun mint yang diambil dari ekstrak daun peppermint, dengan L-mentol sebagai komponen utama, memiliki sifat memblokir saluran Ca^{2+} yang berkontribusi untuk relaksasi otot polos¹⁵. Minyak daun mint telah banyak digunakan sebagai agen spasmolitik dalam pengobatan sindrom iritasi usus besar atau *Irritable Bowel Syndrome* (IBS).¹⁶ Selain itu, minyak jintan menunjukkan efek antimeteorik, koleretik dan meningkatkan tonus otot.¹⁷ Untuk manajemen klinis gejala dispepsia fungsional, minyak daun mint atau L-mentol digunakan dalam kombinasi dengan minyak jintan yang dikenal sebagai *combination of peppermint oil and caraway oil* (POCO). Studi farmakodinamik telah melaporkan bahwa kombinasi minyak daun mint dan minyak jintan (POCO) dapat memiliki efek prokinetik dan berinteraksi secara sinergis dalam melemahkan *postinflammatory visceral hyperalgesia* dimana efek ini dapat berkontribusi pada manfaat terapeutik untuk terapi dispepsia fungsional.^{18,19,20}

Berdasarkan berbagai penelitian yang menunjukkan efikasi kombinasi minyak daun mint dan minyak jintan terhadap dispepsia fungsional maka, penulis bertujuan mengintegrasikan dan menyimpulkan hal-hal yang diketahui dalam area penelitian tersebut untuk dilakukan kajian pustaka untuk mendapatkan informasi secara komprehensif mengenai khasiat apa saja yang terkandung dalam minyak daun mint dan minyak jintan sebagai potensi

obat herbal yang digunakan untuk mengobati pasien dispepsia fungsional.

2. METODE

Dalam karya tulis ini, peneliti menggunakan pendekatan dengan metode *literature review*. Jurnal yang digunakan dalam *literature review* didapatkan melalui mesin pencarian seperti *Google Scholar*, *PubMed*, dan *Science Direct*. Dari 60 jurnal yang ditemukan, penulis mengambil 31 diantaranya yang relevansi dengan kata kunci dispepsia fungsional, minyak daun mint, minyak jintan, pengobatan herbal. Jurnal yang dipakai dalam bentuk Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris. Penulis mengambil berbagai desain penelitian yang berhubungan dengan khasiat minyak daun mint dan minyak jintan pada dispepsia fungsional dan mengeksklusi hal yang tidak relevan dengan topik yang dicari.

3. PEMBAHASAN

Dispepsia fungsional adalah bagian dari gangguan pencernaan fungsional yang memiliki gejala umum gastrointestinal dan tidak ditemukan kelainan organik berdasarkan pemeriksaan klinis, laboratorium, radiologi dan endoskopi. Kriteria diagnostik untuk dispepsia fungsional menurut Roma III yaitu bila gejala dialami selama 3 bulan terakhir dengan *onset* gejala paling tidak 6 bulan sebelum diagnosis dengan tidak adanya bukti penyakit struktural melalui endoskopi untuk menjelaskan gejalanya, adanya satu dari gejala berikut seperti kembung setelah makan yang mengganggu, rasa cepat kenyang yang mengganggu, nyeri ulu hati yang mengganggu, rasa terbakar di ulu hati yang mengganggu. Sedangkan pada kriteria Roma IV, gangguan pencernaan fungsional atau *Functional Gastrointestinal Disorders* (FGIDs) digambarkan sebagai *disorders of gut-brain interaction* (DGBI) yang dapat diterapkan secara multikultura dibandingkan dengan kriteria sebelumnya yang aplikasi klinisnya lebih mengikuti budaya negara-negara barat.²

Pengobatan dyspepsia fungsional dapat menggunakan pengobatan secara herbal. Minyak daun mint adalah ekstrak daun daun mint segar, *Mentha piperita* L., memiliki sifat antagonis Ca^{2+} , dan

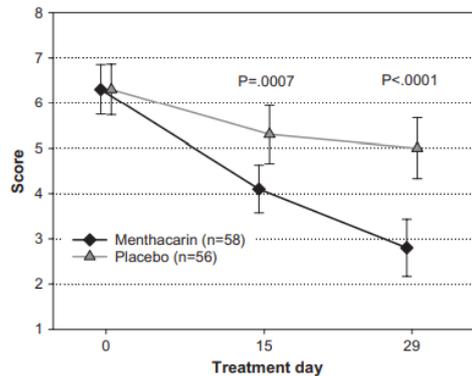


dapat menyebabkan relaksasi otot polos gastrointestinal.²¹ Beberapa penelitian telah menunjukkan manfaat minyak daun mint pada patofisiologi yang mendasari dispepsia fungsional. Gangguan relaksasi lambung, hipo-motilitas antral dan pengosongan lambung yang abnormal diduga sebagai etiologi yang mendominasi pasien yang mengalami dyspepsia.²² Studi in vitro tertentu yang menilai efek antispasmodik dari minyak daun mint mengemukakan bahwa minyak daun mint merelaksasi spasme otot polos gastrointestinal dengan mengurangi masuknya kalsium pada usus besar *guinea pig* dan jejunum kelinci.²³ Papathanasopoulos *et al* juga menemukan bahwa minyak daun mint mengurangi tekanan intragastrik.¹⁶

Beberapa penelitian yang telah dilakukan terkait dispepsia fungsional, gabungan dari minyak daun mint dengan minyak jintan memiliki aktivitas sinergis karena minyak daun mint memiliki sifat spasmolitik dan minyak jintan berperan dalam peningkatan tonus otot polos.^{21,24}

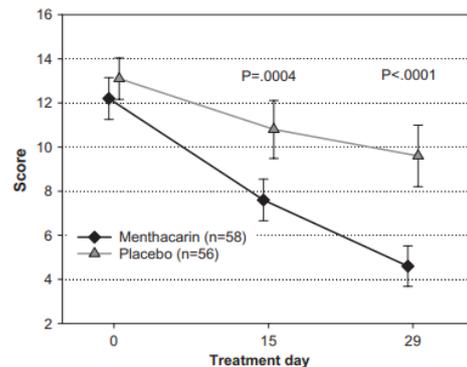
Kombinasi minyak daun mint dan minyak jintan dalam beberapa uji klinis dapat digunakan untuk mengurangi gejala dispepsia non-ulkus atau dispepsia fungsional, seperti rasa penuh diperut, kembung, spasme gastrointestinal.²⁵ Dalam beberapa penelitian, minyak daun mint dan minyak jintan ditemukan lebih efektif dalam memperbaiki gejala dispepsia daripada placebo.²⁶ Rich *et al* melaporkan perbaikan gejala dispepsia fungsional terjadi lebih dari 10% pada 88% pasien setelah pengobatan minyak daun mint dan minyak jintan dibandingkan dengan 55,4% setelah placebo.²⁷

Gambar 1 menunjukkan hasil skor nyeri setelah 2 minggu terapi menggunakan *menthacarin* (preparat kombinasi minyak daun mint dan minyak jintan) terbukti efektif dalam meredakan gejala nyeri 7.8 menjadi 4.8 dibandingkan dengan plasebo pada gangguan dispepsia fungsional. Preparat *menthacarin* yang digunakan yaitu 2x1 kapsul per hari dengan total dosis 180mg minyak daun mint dan 100mg minyak jintan per hari.



Gambar 1. Efektifitas *menthacarin* dalam mengurangi rasa nyeri pada gejala dispepsia fungsional dibandingkan dengan placebo.²⁷

Pada gambar 2 menunjukkan efektifitas *menthacarin* dalam meningkatkan kualitas hidup pasien dispepsia fungsional dengan mengurangi keluhan rasa tidak nyaman pada dispepsia fungsional.²⁷

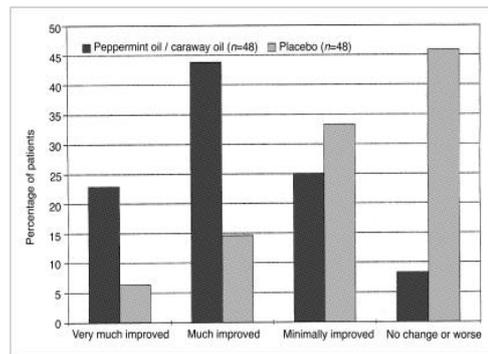


Gambar 2. Efektifitas *menthacarin* dalam mengurangi keluhan pasien dispepsia fungsional menurut *Nepean Dyspepsia Index* (NDI) dibandingkan dengan placebo.²⁷

Suatu studi *Randomized Control Trial* (RCT) meneliti 96 pasien dengan dispepsia fungsional diobati dengan kombinasi minyak daun mint dan minyak jintan (preparat *enteroplant*) atau plasebo selama empat minggu. Studi tersebut mendapatkan hasil intensitas rata-rata keluhan nyeri epigastrik berkurang sebesar 40% pada kelompok yang diberikan kombinasi minyak daun mint dan minyak jintan dibandingkan dengan 22% penurunan pada pasien yang menerima plasebo. Keluhan yang

terkait dengan rasa menekan, berat dan penuh di perut, mendapatkan hasil penurunan 43% pada kelompok pasien yang diberi kombinasi minyak daun mint dan minyak jintan dibandingkan dengan 22% penurunan pada pasien yang diberi plasebo. Dalam penilaian dengan *clinical global impression scale* (CGI), pada pasien dengan pemberian kombinasi minyak daun mint dan minyak jintan memiliki 67% perbaikan dibandingkan dengan pasien dengan pemberian plasebo memiliki 21% perbaikan. Dalam ketiga parameter target tersebut, keunggulan kombinasi minyak daun mint dan minyak jintan dibandingkan plasebo didapatkan secara statistik signifikan.²⁸

Penelitian membuktikan bahwa minyak daun mint (PO) memiliki efek spasmolitik yang signifikan di esofagus



Gambar 3. *Clinical Global Impression Scale* pasien yang menggunakan kombinasi minyak daun mint dan minyak jintan dibandingkan dengan plasebo.²⁸

($P < 0,001$), gaster ($P < 0,001$) dan duodenum ($P < 0,001$) pada pasien yang diberikan secara oral minyak daun mint

Tabel 1. *Review* beberapa penelitian terkait penggunaan minyak daun mint dan minyak jintan pada dispepsia fungsional

Artikel	Metode	Populasi	Pengobatan	Hasil
Geoge et al⁹⁰	Penentuan pengosongan kandung empedu dan penilaian waktu transit orocecal menggunakan Lactulose H2 Breath test	12 orang sukarelawan sehat	90 mg minyak daun mint 50 mg minyak jintan plasebo	Minyak daun mint: 1. Menghambat pengosongan kandung empedu dibandingkan dengan plasebo ($p < 0,04$) 2. Perpanjangan waktu transit usus halus dibandingkan dengan plasebo ($p = 0,004$)
Inamor i et al⁹¹	Randomized, studi crossover dua arah yang menilai efek dari minyak daun mint terhadap pengosongan gaster menggunakan Breath test 13C	10 orang laki-laki sukarelawan sehat	0,64 ml minyak daun mint	Minyak daun mint secara signifikan menyebabkan percepatan dalam pengosongan lambung ($p < 0,0367$)
May et al²⁸	Double-blind, placebo controlled multicenter trial pada pasien dengan dispepsia fungsional membandingkan pemberian Enteroplant (kombinasi minyak daun mint dan minyak jintan) dengan plasebo	48 pasien dengan pemberian Enteroplant 48 pasien dengan plasebo	Enteroplant (Kombinasi minyak daun mint 90 mg dan minyak jintan 50 mg) Dua kali sehari selama 4 minggu	Kelompok dengan pemberian Enteroplant menunjukkan perbaikan pada intensitas gejala nyeri (40% vs 22%, $p < 0,0003$), dan perbaikan pada penilaian Clinical Global Impression Scale (CGI) (67% vs 21%, $p < 0,00005$)
Mizuno et al⁹⁹	Pemilihan secara acak pasien yang akan menjalani pemeriksaan Double-Contrast Barium Meal (DCBM) diberikan minyak daun mint	250 pasien dipilih secara acak 215 jenis kelamin dan usia sesuai dengan kontrol	10 ml minyak daun mint 12 ml air	Minyak daun mint memiliki efek spasmolitik secara signifikan pada: 1. Esofagus ($p < 0,001$) 2. Gaster bagian bawah ($p < 0,001$) 3. Duodenum ($p < 0,001$)
Rich et al²⁷	Prospective, double-blind, multicenter pada pasien dengan dispepsia fungsional kronis atau rekuren membandingkan pemberian Menthacarin dengan placebo	114 pasien dengan dispepsia fungsional kronis atau rekuren	Menthacarin (Kombinasi minyak daun mint dan minyak jintan) 2x1 kapsul per hari	1. Kelompok pemberian Menthacarin 62,3% menunjukkan penurunan rasa nyeri dibandingkan dengan kelompok pemberian plasebo 26% ($p < 0,01$). 2. Perbaikan gejala nyeri $\geq 10\%$ terjadi pada 86,2% kelompok pemberian Menthacarin dibandingkan kelompok plasebo sebanyak 57,1% ($p < 0,01$) 3. Kelompok pemberian Menthacarin 57,1% menunjukkan gejala penurunan rasa tidak nyaman diperut dibandingkan dengan kelompok plasebo 20,6% ($p < 0,01$) 4. Perbaikan gejala rasa tidak nyaman di perut $\geq 10\%$ terjadi pada 88% kelompok pemberian Menthacarin dibandingkan kelompok plasebo sebanyak 55,4% ($p < 0,01$)

(10 mL larutan minyak Daun mint 3,2%) dibandingkan kontrol (12 ml air) sebelum menjalani pemeriksaan *double-contrast barium meal*.²⁹

Penelitian menemukan bahwa 90 mg minyak daun mint juga dapat menyebabkan penghambatan total pengosongan kandung empedu ($P < 0,04$) dan perpanjangan waktu transit usus halus dibandingkan dengan plasebo (kapsul berlapis non-enterik yang mengandung 0,4 mL 0,9% NaCl) ($P < 0,004$). Minyak daun mint dan minyak jintan menunjukkan efek relaksasi pada kandung empedu dan bekas memperlambat transit usus kecil, oleh karena itu minyak daun mint dan minyak jintan sering digunakan dalam obat-obatan herbal untuk keluhan rasa tidak nyaman dan nyeri pada perut.³⁰

Sebuah penelitian mengevaluasi efek awal minyak daun mint pada pengosongan lambung dengan Breath test yang berkesinambungan (dengan sistem BreathID, Oridion Medical, Jerusalem Israel) yang dilakukan setelah pemberian makan (200 kcal per 200 ml) dan dalam kombinasi dengan 0,64 mL minyak daun mint. Pasien yang mengkonsumsi makan dan di kombinasi minyak daun mint menunjukkan percepatan yang signifikan dalam pengosongan lambung ($P < 0,0367$) terutama terjadi selama fase awal ($P < 0,0218$) dibandingkan yang hanya mengkonsumsi makan saja.³¹

Pemberian minyak daun mint dan minyak jintan adalah terapi yang efektif untuk menghilangkan rasa sakit dan rasa tidak nyaman serta peningkatan kualitas hidup pada pasien dengan dispepsia fungsional dan secara signifikan memperbaiki gejala dengan *epigastric pain syndrome* (EPS) dan *postprandial distress syndrome* (PDS).²⁷

4. SIMPULAN

Dispepsia Fungsional merupakan keluhan yang cukup umum terjadi dalam kehidupan sehari-hari. Gejala-gejala pada dispepsia fungsional dapat mengganggu kualitas hidup pasien. Berdasarkan hasil tinjauan pustaka menunjukkan bahwa kombinasi minyak daun mint dan minyak jintan terbukti efektif dalam mengurangi keluhan pasien dispepsia fungsional.

5. SARAN

Penemuan ini dapat menjadi kesempatan bagi para peneliti dan industri farmasi untuk mengembangkan terapi yang efektif pada pasien dispepsia fungsional. Peneliti menyarankan agar investigasi laboratorium yang lebih lanjut dengan lebih banyak penelitian berskala besar yang berjangka panjang mengenai kombinasi kedua obat herbal ini diperlukan untuk mengetahui efektifitas dan efek jangka panjang dari terapi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Leonardo HE, Raguprakash R, Franco B, Alexander CF. Prevalence of Dispepsia in Individuals with Gastroesophageal Reflux–Type Symptoms in the Community: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. January 2018;Volume 16, Issue 1, Pages 39–48. e1
2. Max J S, Douglas AD. What Is New in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017 Apr; 23(2): 151–163.
3. Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dispepsia: a meta-analysis. *Gut*. 2015; 64: 1049–57
4. Imran A, Olafur SP, Hans T, Ami DS, William EW, Magnus S. Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom-based Rome IV functional dispepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: a cross-sectional population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018.
5. Goshal UC, Singh R, Chang F, Hou X, Wong B. CY, Kachintorn U. Epidemiology of uninvestigated and functional dispepsia in Asia: fact and fiction. *JNM*. 2011;17(3).
6. Mudjaddid E. Dispepsia fungsional. *Buku Ajar: Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi ke-5. Jakarta: Balai Penerbit FK UI; 2009;hlm.2109-10.



7. Harahap Y. *Karakteristik penderita dispepsia rawat inap di RS Martha Friska Medan tahun 2007 (skripsi)*. Medan: Fakultas Kesehatan Masyarakat. 2009.
8. Yui M, Arina WM, Rahmatina BH. Karakteristik Penderita Dispepsia Fungsional yang Mengalami Kekambuhan di Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang, Sumatera Barat Tahun 2011. *Jurnal fk unand*. 2011.
9. Brook RA, Kleinman NL, Choung RS, Melkonian AK, Smeeding JE, Talley NJ. Functional dispepsia impacts absenteeism and direct and indirect costs. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8: 498–503.
10. Fang YJ, Liou JM, Chen CC, *et al*. Distinct aetiopathogenesis in subgroups of functional dispepsia according to the Rome III criteria. *Gut*. 2015;64: 1517–28.
11. Hsu YC, Liou JM, Liao SC, *et al*. Psychopathology and personality trait in subgroups of functional dispepsia based on Rome III criteria. *Am J Gastroenterol*. 2009;104: 2534–42.
12. Aro P, Talley NJ, Agréus L, *et al*. Functional dispepsia impairs quality of life in the adult population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33: 1215–24.
13. Lacy, KT, Weiser, AT, Kennedy MD, Crowell. Functional dispepsia: the economic impact to patients. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2013;38;2, pp. 170–177.
14. Black LA dan Houghto. Insights into the evaluation and management of dispepsia: recent developments and new guidelines. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2018; 11.
15. Hawthorn J, Ferrante E, Luchowski *et al*. The actions of daun mint oil and menthol on calcium channel dependent processes in intestinal, neuronal and cardiac preparations. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 1988;2;2, pp. 101–118.
16. Papathanasopoulos A, Rotondo P, Janssen *et al*., “Effect of acute daun mint oil administration on gastric sensorimotor function and nutrient tolerance in health. *Neurogastroenterology and Motility*. 2013;25;4, pp. e263–e271.
17. May P, Funk and Schneider B. Daun mint oil and caraway oil in functional dispepsia — efficacy unaffected by *H. pylori*. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2003;17;7, (975–976).
18. Micklefield I. Greving B and May. Effects of daun mint oil and caraway oil on gastroduodenal motility. *Phytotherapy Research*. 2000;14;1, pp. 20–23.
19. Micklefield O. Jung I, Greving B. Effects of intraduodenal application of daun mint oil (WS 1340) and caraway oil (WS 1520) on gastroduodenal motility in healthy volunteers. *Phytotherapy Research*. 2003;17;2, pp. 135–140.
20. Adam T, Liebrechts J, Bes *et al*. A combination of daun mint oil and caraway oil attenuates the post-inflammatory visceral hyperalgesia in a rat model. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2006;41;2, pp. 155–160.
21. Masuy I, Oudenhove LV, Tack J. Review Article: Treatment Options for Functional Dispepsia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2019; 49:1134–1172.
22. Shams R, Oldfield EC, Copare J, Johnson DA. Daun mint oil: Clinical Uses in the Treatment of Gastrointestinal Disease. *JSM Gastroenterol Hepatol*. 2015. 3(1): 1036.
23. Balakrishnan A. Therapeutic Uses of Daun mint – A Review. *J. Pharm. Sci. & Res*. 2015; 7(7), 474-476
24. Brun R & Kuo B. Functional Dispepsia. *Ther Adv Gastroenterol*. 2010; 3(3) 145_164



25. Kligler B & Chaudhary S. Daun mint Oil. *Fam Physician*. 2007; 75:1027-30
26. Chiarioni G, Pesce M, Fantin A, Sarnelli G. Complementary and Alternatif Treatment in Functional Dispepsia. *United European Gastroenterology Journal*, 2018; 6(1) 5–12
27. Rich G, Shah A, Koloski N, Funk P, Stracke B, Kohler S, Holtmann G. A randomized placebo-controlled trial on the effects of Menthacarin, a proprietary daun mint- and caraway-oil preparation, on symptoms and quality of life in patients with functional dispepsia. *Neurogastroenterology&Motility*. 2017;29. <https://doi.org/10.1111/nmo.13132>
28. May B, Kohler S and Schneider B. Efficacy and tolerability of a fixed combination of daun mint oil and caraway oil in patients suffering from functional dispepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000; 14: 1671–1677.
29. Mizuno S, Kato K, Ono Y, Yano K, Kurosaka H, Takahashi A, Abeta H, Kushiro T, Miyamoto S, Kurihara R, Hiki N, Kaminishi M, Iwasaki A, Arakawa Y. Oral daun mint oil is a useful antispasmodic for double-contrast barium meal examination. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006; 21: 1297-1301.
30. Goerg KJ, Spilker T. Effect of daun mint oil and caraway oil on gastrointestinal motility in healthy volunteers: a pharmacodynamic study using simultaneous determination of gastric and gall-bladder emptying and oro-caecal transit time. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 17: 445-451.
31. Inamori M, Akiyama T, Akimoto K, Fujita K, Takahashi H, Yoneda M, Abe Y, Kubota K, Saito S, Ueno N, Nakajima A. Early effects of daun mint oil on gastric emptying: a crossover study using a continuous real-time ¹³C breath test (BreathID system). *J Gastroenterol*. 2007; 42: 539-542.



Tinjauan Pustaka

LIPID-BASED NUTRIENT SUPPLEMENTS PRENATAL SEBAGAI TINDAKAN PREVENTIF 6TERJADINYA BERAT BADAN LAHIR RENDAH DAN PENURUNAN FUNGSI KOGNITIF PADA BAYI

Muhammad Thifan Satyagraha¹, Farhan Syafiq
Fadhillah², Rafi Annisa Ulum¹

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas
Kedokteran, Universitas Diponegoro, Kota Semarang
² Program Studi Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas
Diponegoro, Kota Semarang

ABSTRAK

Pendahuluan: Pemberian *Lipid-based nutrient supplements* (LNS) yang dilakukan oleh beberapa negara yang menerapkannya dalam rangka mengatasi berat badan lahir rendah dan penurunan daya kognitif bayi telah memberikan pengaruh positif. Maka, penulis bertujuan untuk mengumpulkan dan menganalisis artikel-artikel mengenai pengaruh pemberian LNS pada ibu hamil terhadap berat badan lahir dan daya kognitif pada bayi.

Metode: Desain artikel yang digunakan berupa tinjauan pustaka. Artikel-artikel dicari dengan *Google Scholar* melalui beberapa sumber data seperti *Pubmed*, *Science Direct*, *Proquest*, *Kemendes*, dan *BPS RI*. Kriteria artikel yang digunakan adalah jurnal penelitian dengan metode *Randomized Controlled Trial* dan *Systematic Review* yang diterbitkan pada tahun 2015 – 2020. Dari 176 artikel yang ditemukan, 28 artikel yang relevan dengan kriteria dipilih dan 5 artikel dibahas lebih lanjut oleh penulis.

Pembahasan: Hasil menunjukkan bahwa LNS yang diberikan pada ibu hamil dapat meningkatkan massa tubuh dan meningkatkan volume otak pada bayi setelah lahir. Hal ini disebabkan oleh *Brain Specific Fatty Acid* (BSFA), yang meliputi *docosahexaenoic acid* (DHA) dan *arachidonic acid* (ARA), menunjang pembentukan jaringan, imunitas, dan perkembangan saraf.

Simpulan: Pemberian LNS pada ibu hamil dapat mencegah terjadinya berat badan lahir rendah dan penurunan fungsi kognitif pada bayi.

Kata Kunci: Berat Badan Lahir Rendah, Fungsi Kognitif, *Lipid-based Nutrient Supplement*, Perkembangan Otak, *Stunting*

LIPID-BASED NUTRIENT SUPPLEMENTS PRENATAL AS A PREVENTIVE MEASURE OF LOW-BIRTH WEIGHT AND DECREASE OF COGNITIVE FUNCTION IN INFANT

ABSTRACT

Background: *Lipid-based Nutrient Supplements* (LNS) that already applied in several countries in order to overcome low birth weight and infant cognitive power have had a positive effect. Thus, the authors aim to collect and analyze articles regarding the effect of LNS administration in pregnant women on birth weight and cognitive power in infants.

Methods: The design of the article used was a literature review. The articles were searched by *Google Scholar* through several data sources such as *Pubmed*, *Science Direct*, *Proquest*, *Ministry of Health Indonesia*, and *BPS RI*. From 176 total articles, 28 articles were selected for its relevance, before five were chosen, according to the title, abstract, and keywords, for further discussion. Moreover, the article criteria used are research



articles with the Randomized Controlled Trial and Systematic Review methods published in 2015 - 2020.

Discussion: The results show that LNS given to pregnant women can increase body mass and increase brain volume in infants. This is due to the Brain Specific Fatty Acid, which includes docosahexaenoic acid (DHA) and arachidonic acid (ARA), which supports tissue formation, immunity and neurodevelopment.

Conclusion: Giving LNS to pregnant women can prevent the occurrence of low birth weight and decreased cognitive function in infants.

Keywords: Cognitive Function, Fetal brain growth, Lipid-based Nutrient Supplement, Low Birth Weight, Stunting

1. PENDAHULUAN

World Health Organization (WHO) menyatakan bahwa 149 juta balita di dunia mengalami *stunting* pada tahun 2018. Setengahnya berada di Asia (salah satunya Indonesia, dengan salah satu provinsi prevalensi *stunting* tertinggi terdapat di Nusa Tenggara Timur) dan lebih dari sepertiganya terjadi di Afrika¹. Hal ini tergolong tinggi menurut standar WHO². Menurut data *United Nations Development Programme* (UNDP), *Human Development Index* (HDI) Indonesia menduduki peringkat ke-111³. Meskipun telah mengalami kenaikan dari tahun sebelumnya, HDI Indonesia masih berada di posisi tengah⁴. Penyebab HDI yang tertinggal salah satunya berupa faktor angka harapan hidup yang dipengaruhi oleh malnutrisi yaitu *stunting*⁵. *Stunting* terjadi ketika seseorang memiliki tinggi badan menurut usia (TB/U) yang dikategorikan pendek⁵ berkaitan dengan berat badan lahir rendah (BBLR)⁶ dan dapat berisiko terjadi penurunan daya kognitif pada bayi⁷.

Di Indonesia, Gerakan Masyarakat Hidup Sehat (GERMAS) dijadikan patokan solusi atas permasalahan tersebut. Pemberian suplemen seperti *Lipid-based Nutrient Supplements* (LNS), makanan siap dikonsumsi yang kaya zat gizi dan energi berbahan dasar lipid⁸, yang belum dijadikan arahan dari GERMAS, dapat menjadi salah satu solusi bagi ibu hamil untuk mencegah terjadinya BBLR sehingga meminimalisasi kemungkinan *stunting* pada masa yang akan datang. LNS digunakan pula sebagai peningkat profil asam lemak omega-3 di beberapa makanan dan terbukti dapat berguna untuk anak-anak yang mengalami malnutrisi akut-moderat⁹. Salah satu bahan dasar dari LNS adalah asam lemak omega-3 sehingga

pengaplikasian LNS di Indonesia dapat menjadi solusi untuk permasalahan *stunting*¹⁰.

Tujuan dari ulasan sistematis ini adalah untuk mengidentifikasi profil dari LNS, termasuk implementasinya, guna membantu mencegah terjadinya BBLR sebagai salah satu faktor risiko *stunting* yang berakibat penurunan daya kognitif bayi melalui suplementasi pada ibu hamil untuk menjadi bagian dari upaya dalam meningkatkan HDI Indonesia.

2. METODE

Penelitian ini merupakan studi literatur yang mencari basis data dari berbagai referensi, seperti jurnal penelitian, *journal review*, *annual report*, buku, dan data-data yang berkaitan dengan *Lipid-based nutrient supplement* yang mengandung asam amino, berat badan lahir rendah, dan perkembangan kognitif bayi, diterbitkan pada tahun 2015 – 2020. Pencarian literatur dilakukan menggunakan internet dengan mesin pencari *Google Scholar* melalui kata kunci: *Lipid-based Nutrient Supplement* (LNS), *low birth weight*, *stunting*, *pregnant*, ataupun *fetal brain growth*. Basis data diambil dari referensi yang dipublikasikan pada *PubMed*, *ScienceDirect*, *Proquest*, *Researchgate*, WHO, Badan Pusat Statistik, dan Departemen Kesehatan RI. Jumlah studi yang ditemukan sebanyak 176 sumber (*ScienceDirect* = 41; *PubMed* = 135), yang dihitung secara keseluruhan dan digunakan sebanyak 28 sumber dari berbagai basis data.

Bahan yang dicari diseleksi dengan menggunakan kriteria inklusi. Kriteria inklusi yang digunakan adalah sumber literatur diterbitkan antara tahun 2015 – 2020, studi berupa *randomized controlled trial*, ataupun *systematic review*. Sumber yang digunakan terfokus pada peran *Lipid-based nutrient*



supplement, berat badan lahir rendah, dan perkembangan kognitif bayi. Sedangkan untuk kriteria eksklusi yaitu sumber literatur yang diterbitkan di bawah tahun 2015.

3. PEMBAHASAN

Hasil pencarian dalam basis data yang dipilih memberikan total 176 studi yang ditulis dalam bahasa Inggris maupun bahasa Indonesia dari tahun 2015 hingga 2020 di berbagai sumber tersebut cocok dengan kata kunci yang

perlu dianalisis. Selanjutnya, artikel – artikel itu disaring berdasarkan judul, abstrak, dan kata kunci. Sebanyak 148 artikel dieliminasi karena tidak relevan sehingga tersisa 28 artikel yang relevan. Dari 28 artikel dalam daftar pustaka, kami memilih 5 penelitian berdasarkan kriteria inklusi yang berfokus pada peran *Lipid-based nutrient supplement*, berat badan lahir rendah, dan perkembangan kognitif bayi. Penjelasan pada Tabel 1 sebagai berikut.

Tabel 1. Hasil Pencarian Literatur Dengan Jenis Studi *Randomized Controlled Trial*

Penulis	Tahun	Tujuan	Hasil	Kesimpulan
E. Ogundipe et al ¹¹	2018	Menilai dampak suplementasi BSFA ¹ saat kehamilan terhadap volume otak bayi baru lahir	Anak laki-laki yang lahir dari ibu yang diberi suplemen BSFA ^a memiliki volume otak total yang lebih besar secara signifikan.	Suplementasi BSFA ^a meningkatkan volume otak pada bayi laki-laki baru lahir.
Brietta M. Oaks et al ¹²	2017	Menentukan efek dari SQ-LNS ² terhadap status asam lemak & lipid plasma ibu maupun ASI	Pada minggu ke-36, kadar ALA ³ plasma lebih tinggi pada yang menerima SQ-LNS ^b sehingga meningkatkan ALA ^c pada ASI wanita di Ghana, tetapi tidak di Malawi.	SQ-LNS ^b dapat memengaruhi kadar ALA ^c plasma dan ASI tergantung pada populasinya
Angela M. Devlin et al ¹³	2017	Menguji efek suplementasi ARA ⁴ dan DHA ⁵ pada balita dari usia 12 hingga 24 bulan dibandingkan dengan anak-anak yang mengikuti diet biasa.	Hubungan positif antara PE ⁶ , ARA ^d , dan Bayley III <i>Cognitive composite</i> (4,55 (0,21-9,00), B (95% CI), p = 0,045) pada anak laki-laki yang diberi suplemen, tetapi tidak pada anak laki-laki kontrol, diamati pada model yang disesuaikan dengan asam lemak awal, kecerdasan non-verbal ibu, dan <i>B-z score</i> pada usia 24 bulan.	Peningkatan status ARA ^d pada balita dikaitkan dengan perkembangan saraf yang lebih baik pada usia 24 bulan.

¹ *Brain Specific Fatty Acid*

² *Small-quantity lipid-based nutrient supplement*

³ *alpha-Linolenic acid*

⁴ *Arachidonic acid*

⁵ *Docosahexaenoic acid*

⁶ *Phosphatidylethanolamine*



Alireza Ostadrahimi et al ¹⁴	2017	Untuk mengevaluasi efek suplementasi minyak ikan pada perkembangan (hasil utama) dan pertumbuhan bayi berusia 4-6 bulan	75 bayi berusia 4 dan 6 bulan dalam kelompok suplementasi minyak ikan, bersama dengan 73 dan 71 bayi yang berusia 4 dan 6 bulan, masing-masing dalam kelompok plasebo, diikuti dan dianalisis. Skor rata-rata perkembangan saraf pada akhir 4 dan 6 bulan lebih tinggi pada kelompok suplemen dibandingkan pada kelompok plasebo dalam domain komunikasi pada bulan ke-4 (rata-rata yang disesuaikan perbedaan 2,63; interval kepercayaan 95% 0,36-4,89).	Suplementasi minyak ikan pada bayi prenatal bermanfaat untuk domain komunikasi perkembangan saraf bayi usia 4 bulan.
Seth Adu-Afarwuah et Al ¹⁵	2015	Mengetahui dampak pemberian LNS terhadap pertumbuhan janin dibandingkan antar kelompok dengan menggunakan analisis <i>intention-to-treat</i> berdasarkan Panjang lahir	Dalam perbandingan berpasangan, kelompok LNS memiliki berat lahir rata-rata yang lebih besar (+85 g; P = 0,040), WAZ ⁷ (+0,19; P = 0,045), dan BMIZ ⁸ (+0,21; P = 0,035) dan risiko lebih rendah berat lahir rendah. (RR: 0,61, 95% CI: 0,39, 0,96; P = 0,032) daripada kelompok IFA ⁹	Suplementasi LNS prenatal dapat meningkatkan pertumbuhan janin di antara wanita yang rentan di Ghana

3.1. Lipid dan Kebutuhan Asam Lemak bagi Ibu Hamil

Lipid merupakan konstituen makanan penting karena nilai energinya yang tinggi dan mengandung vitamin larut lemak serta asam lemak esensial di lemak makanan alami. Lemak disimpan di jaringan adiposa yang berfungsi sebagai insulator panas di jaringan subkutan dan di sekitar organ tertentu. Lipid non-polar berfungsi sebagai

insulator listrik, dan memungkinkan penyaluran gelombang depolarisasi di sepanjang saraf bermielin. Kombinasi lipid dan protein (lipoprotein) adalah konstituen sel yang terdapat di membran sel maupun di mitokondria, dan juga berfungsi sebagai alat pengangkut lipid dalam darah. Lipid dibagi menjadi lipid sederhana, lipid kompleks, dan lipid lainnya (prekursor atau turunan), masing-masing ditentukan berdasarkan

⁷ *Weight-for-age z score*

⁸ *BMI-for-age z score*

⁹ *60 mg iron/400 mg folic acid*



ada atau tidaknya gugus-gugus selain alkohol dan asam lemak. Lipid tersusun atas senyawa heterogen, minyak, steroid, maupun lemak yang tersusun dari asam lemak. Asam lemak terbagi menjadi asam lemak esensial maupun non-esensial, tergantung dari kemampuan tubuh manusia untuk dapat memproduksi asam lemak tersebut ataupun tidak¹⁶.

Asam lemak esensial, contohnya *n-6 polyunsaturated fatty acid* (prekursor asam arakidonat) dan *n-3 polyunsaturated fatty acids* (mengandung ALA, EPA, dan DHA), merupakan asam lemak yang tidak dapat diproduksi dalam tubuh. berperan penting dalam pembentukan membran, *signalling pathways*, pembentukan sistem saraf pusat (SSP) dan mata bagi janin. Menurut Tabel 2, kebutuhan asam lemak dalam tubuh pada saat kehamilan akan mengalami peningkatan metabolisme untuk menunjang pertumbuhan maternal yakni maturasi rahim, pertumbuhan dan perkembangan bayi yang dikandungnya. Kondisi inilah yang menyebabkan kebutuhan asupan asam lemak bagi ibu hamil mengalami peningkatan¹⁷. Berdasarkan Tabel 1, hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa pada minggu ke-36, kadar ALA plasma lebih tinggi pada yang menerima SQ-LNS sehingga meningkatkan ALA pada ASI wanita di Ghana¹².

3.2. Peningkatan Massa Tubuh Janin Setelah Pemberian Suplementasi LNS Pada Ibu Hamil

Ketika manusia mengonsumsi lemak makanan, garam empedu dan fosfolipid dilepaskan untuk mengemulsi lemak. Enzim lipase memecah triasilgliserol dalam usus lalu terjadi penyerapan lemak masuk ke lapisan epitel usus. Kemudian, lemak tersebut

Tabel 2. Rekomendasi Kebutuhan Nutrisi *Omega-6 PUFAs* dan *Omega-3 PUFAs* Pada Masa Prakonsepsi, Kehamilan, dan Menyusui Oleh FIGO

Nutrisi	Prakonsepsi	Hamil	Menyusui
Omega – 6 PUFAs	11-12g	13g	13g
Omega – 3 PUFAs	1,1g	1,4g	1,3g

dikemas ke dalam kilomikron yang memungkinkan lemak diangkut dari dinding usus ke sel-sel dalam tubuh untuk energi atau ke jaringan adiposa untuk penyimpanan¹⁸.

Dalam satu studi *randomized controlled trial* (RCT), pemberian suplementasi asam lemak omega-3 pada ibu hamil ditemukan memiliki pengaruh terhadap peningkatan berat badan dan lingkaran lengan atas kepada bayi setelah lahir¹⁹ sehingga korelasi antara berat badan lahir rendah dengan kejadian *stunting* sangat kuat dengan kemungkinan terjadi *stunting* mencapai dua kali kemungkinan apabila bayi mengalami BBLR⁶.

Di beberapa negara, suplementasi asam lemak omega-3 dilakukan dengan *Lipid-based Nutrient Supplements* (LNS). Contohnya dapat dilihat di Tabel. 1, yang dilakukan oleh Seth Adu-Afarwuah et al. tahun 2015 memberikan hasil yaitu dalam perbandingan berpasangan, kelompok yang diberi perlakuan LNS memiliki berat lahir rata-rata yang lebih besar (+85 g; P = 0,040), WAZ (+0,19; P = 0,045), dan BMIZ (+0,21; P = 0,035) serta risiko lebih rendah berat lahir rendah (RR: 0,61, 95% CI: 0,39,0,96; P = 0,032) daripada kelompok IFA¹⁵. LNS didesain untuk memberikan zat gizi penting, seperti asam lemak omega-3, kepada orang yang rentan terkena malnutrisi. Tidak ada komposisi standar pada LNS, namun kebanyakan energi diperoleh dari lemak²⁰. Asam lemak omega-3 yang terdapat pada LNS berjenis *alpha linolenic acid* atau omega-3 ALA, merupakan prekursor dari *eicosapentaenoic acid* (EPA) dan *docosahexaenoic acid* (DHA) yang berguna untuk pembentukan jaringan, imunitas, perkembangan saraf⁸, dan dapat pula digunakan untuk mengurangi risiko berat badan lahir rendah¹⁹. Maka dari itu, pemberian suplementasi asam lemak omega-3 dapat membantu meningkatkan peluang bayi lahir dengan berat badan lahir normal dan menurunkan faktor risiko kejadian *stunting*.

LNS telah digunakan pada pemenuhan zat gizi ibu hamil dan anak-anak dalam bentuk *ready-to-use therapeutic foods* (RUTF) LNS berkapasitas besar, *ready-to-use*



supplementary foods (RUSF) LNS berkapasitas sedang, maupun LNS untuk fortifikasi rumah tangga dengan kapasitas kecil²⁰. LNS sendiri lebih efektif daripada makanan fortifikasi yang diformulasikan khusus atau konseling gizi dalam pemulihan dari malnutrisi akut – moderat, menurunkan risiko terjadinya malnutrisi akut – parah, dan meningkatkan penambahan berat badan⁹.

3.3. Peningkatan Volume Otak Janin Setelah Pemberian Suplementasi LNS Pada Ibu Hamil

Pada kondisi fisiologis, membran sinaptik yang terdiri dari *phosphatidylserine* mengikat MARCKS (*myristoylated alanine-rich-C-kinase substrate*) di membran yang juga berikatan silang dengan *F-actin* untuk mendukung stabilitas dari sitoskeleton tulang belakang dendrit (*spine of dendrite*). Pengikatan MARCKS dengan *phosphatidylserine* juga menghambat *phospholipase C β_1 -mediated hydrolysis of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP₂)* menjadi *diacylglycerol (DAG)*, yang meningkatkan aktivitas *protein kinase C (PKC)*. PKC, yang merupakan derivat dari MARCKS akan mengurangi tegangan kekuatan dari *F-actin cytoskeleton* sehingga menimbulkan kolapsnya tulang belakang dendrit (*spine of dendrite*). Kekurangan DHA merupakan salah satu faktor penyebab sedikitnya ikatan *phosphatidylserine* terhadap MARCKS pada membran sehingga menghambat pertumbuhan dan perkembangan otak. Oleh karena itu, suplementasi omega-3 ALA yang merupakan derivat dari DHA pada ibu hamil penting untuk membantu perkembangan sel saraf, *dendritic spine stability*, dan sinaptogenesis pada otak²¹.

Berdasarkan Tabel. 1, Menurut FIGO (*The International Federation of Gynecology and Obstetrics*), peran suplementasi omega-3 dalam suplemen BSFA dan pada ibu hamil terhadap perkembangan janin dapat meningkatkan perkembangan volume otak, total *substantia grisea*, *corpus callosum*, dan volume korteks serebral pada kelompok bayi laki-laki yang lahir dari ibu yang diberi suplemen tersebut¹¹. Kajian literatur ini juga menemukan bukti

bahwa terdapat hubungan positif antara PE, ARA, dan Bayley III *Cognitive composite* (4,55 (0,21-9,00), B (95% CI), P = 0,045) pada anak laki-laki yang diberi suplemen, tetapi tidak pada anak laki-laki kontrol, diamati pada model yang disesuaikan dengan asam lemak awal, kecerdasan non-verbal ibu dan *B-Z score* pada usia 24 bulan¹³. Selain itu, suplemen ini menunjang terjadinya pematangan jaringan kortikal pada manusia, memediasi proses kognitif dan emosional, disregulasi dalam gangguan kejiwaan²¹, peningkatan tingkat intelegensi, atensi, dan kemampuan kognitif pada anak²². Maka, suplementasi menggunakan LNS dapat mengurangi faktor risiko terjadinya implikasi penyakit kronis neuropsikiatri yaitu gangguan depresi mayor, gangguan bipolar, skizofrenia dan *attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)*²¹.

Asam lemak seperti DHA dan ARA, wajib dikonsumsi bayi dengan kadar yang minimal setara dengan kandungan DHA dan ARA pada ASI²³. Hal ini disebabkan oleh kandungan DHA berperan penting dalam pengembangan visual dan kognitif²⁴ dan ARA adalah perantara utama dalam sintesis leukotrien, prostacyclins, thromboxane dan PG yang berperan penting dalam sistem saraf pusat, imunitas tubuh dan fungsi kardiovaskular²⁵.

3.4. Hubungan Antara Berat Badan Lahir Rendah, Fungsi Kognitif, Dan Stunting Dengan Kualitas Sumber Daya Manusia Di Indonesia

Berat badan lahir rendah merupakan salah satu faktor risiko terjadinya *stunting*⁶. *Stunting* yang terjadi pada balita dalam jangka panjang akan berdampak buruk pada pematangan jaringan otak sehingga berpengaruh terhadap perkembangan kecerdasan anak yang mempengaruhi kualitas sumber daya manusia⁷. Hal ini disebabkan oleh terjadinya kekurangan salah satu makronutrien yakni lemak, yang merupakan komponen penyusun dari otak¹¹.

Total lemak berbeda dengan asam lemak. Total lemak merupakan kumpulan dari asam lemak dalam tubuh manusia²⁶. Sedangkan, asam lemak merupakan unit penyusun lemak¹⁶,



sehingga asam lemak dapat digunakan sebagai biomarker untuk menentukan total asupan lemak.²⁷ Maka, tindakan untuk mencegah terjadinya berat badan lahir rendah adalah dengan pemberian suplementasi asam lemak.

Suplemen asam lemak yang telah terbukti mampu mencegah terjadinya berat badan lahir rendah di beberapa negara berkembang adalah *Lipid-based Nutrient Supplement*^{12,15}. Salah satu kandungan dari suplemen ini adalah BSFA, yang dapat meningkatkan volume otak janin. Volume otak yang meningkat ini berpotensi meningkatkan kemampuan fungsi kognitif pada bayi pada masa yang akan datang sehingga dalam literatur ini terdapat hubungan positif antara volume otak dengan daya kognitif²⁸.

Upaya untuk meningkatkan kualitas sumber daya manusia di Indonesia diawali sejak dalam kandungan melalui pemenuhan kebutuhan gizi ibu hamil dan janin. Kebutuhan gizi ibu hamil yang telah terpenuhi akan berdampak pada pertumbuhan dan perkembangan janin yang dikandung secara optimal. Hal ini ditunjang dengan berbagai upaya pemerintah melalui GERMAS dalam rangka menurunkan angka kejadian *stunting*. Dengan demikian, penurunan angka *stunting* dapat dijadikan salah satu indikator peningkatan kualitas sumber daya manusia di Indonesia.

Artikel ini memiliki potensi keterbatasan yaitu artikel yang diulas merupakan artikel internasional yang secara geografis tidak berada di daerah Indonesia sehingga bersamaan dengan keterbatasan waktu masing – masing penulis dapat dimungkinkan terdapat bias dalam melakukan pembahasan. Artikel ini hanya meninjau terkait faktor – faktor yang berhubungan terhadap pertumbuhan dan perkembangan dari bayi sehingga diharapkan terdapat penelitian dan ulasan lebih lanjut terkait hal tersebut di Indonesia.

4. KESIMPULAN

Asam lemak omega-3 ALA dalam pemberian LNS pada ibu hamil akan meningkatkan BBLR dan volume otak. Sehubungan dengan hal tersebut, penurunan persentase *stunting* dan angka implikasi penyakit kronis

menyebabkan naiknya HDI Indonesia. Pemberian *Lipid-based Nutrient Supplement* pada ibu hamil di daerah yang prevalensi *stunting* tinggi dapat menjadi solusi atas permasalahan *stunting* di daerah tersebut.

Kami menyarankan kepada pemerintah untuk dapat mengimplementasikan inovasi *Lipid-based Nutrient Supplement* yang difokuskan pada daerah dengan prevalensi *stunting* tinggi. Dengan demikian, angka kejadian *stunting* diharapkan mampu menurun secara signifikan karena salah satu faktor risiko kejadian *stunting* yakni berat badan lahir rendah dapat teratasi serta berpotensi meningkatkan kualitas sumber daya manusia karena pemberian suplementasi tersebut dapat meningkatkan volume otak.

Conflict of Interest

Penulis menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan, kerja sama, ataupun hubungan terhadap pihak maupun organisasi manapun, baik kepentingan komersial maupun kepentingan non-komersial seperti afiliasi, keyakinan, dan lainnya, dalam materi yang dibahas maupun yang mempengaruhi isi dari artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Litbangkes. Riset Kesehatan Dasar 2018. Jakarta; 2018.
2. de Onis M, Borghi E, Arimond M, Webb P, Croft T, Saha K, et al. Prevalence thresholds for wasting, overweight and stunting in children under 5 years. *Public Health Nutr.* 2019 Jan;22(1):175–9.
3. Programme UND. Human Development Reports. 2019.
4. Lingga MA. Bappenas: Kualitas Sumber Daya Manusia Indonesia Masih Menengah... *Kompas.com.* 2019 Jul;
5. Onis EBEDM de. Levels and trends in child malnutrition UNICEF / WHO / World Bank Group Joint Child Malnutrition Estimates Key findings of the 2019 edition. Geneva; 2019.
6. Zembe-Mkabile W, Ramokolo V, Sanders D, Jackson D, Doherty T. The dynamic relationship



- between cash transfers and child health: can the child support grant in South Africa make a difference to child nutrition? *Public Health Nutr.* 2015/06/08. 2016 Feb;19(2):356–62.
7. Muhoozi GKM, Atukunda P, Diep LM, Mwadime R, Kaaya AN, Skaare AB, et al. Nutrition, hygiene, and stimulation education to improve growth, cognitive, language, and motor development among infants in Uganda: A cluster-randomized trial. *Matern Child Nutr.* 2018 Apr;14(2):e12527.
 8. Gaur S, Sloffer EM, Ojha A, Patra F, Shukla D, Engeseth NJ, et al. Omega-3-Fortified Lipid-Based Nutrient Supplement: Development, Characterization, and Consumer Acceptability. *Food Nutr Bull* [Internet]. 2017 Mar 30;38(2):158–71. Available from: <https://doi.org/10.1177/0379572117701234>
 9. Gera T, Pena-Rosas JP, Boy-Mena E, Sachdev HS. Lipid based nutrient supplements (LNS) for treatment of children (6 months to 59 months) with moderate acute malnutrition (MAM): A systematic review. *PLoS One.* 2017 Sep;12(9):e0182096.
 10. Badan Pusat Statistik. *Produksi Ikan Cakalang Menurut Kabupaten/Kota di Provinsi Nusa Tenggara Timur, 2015-2016.* Jakarta; 2016.
 11. Ogundipe E, Tusor N, Wang Y, Johnson MR, Edwards AD, Crawford MA. Randomized controlled trial of brain specific fatty acid supplementation in pregnant women increases brain volumes on MRI scans of their newborn infants. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2018 Nov;138:6–13.
 12. Oaks BM, Young RR, Adu-Afarwuah S, Ashorn U, Jackson KH, Lartey A, et al. Effects of a lipid-based nutrient supplement during pregnancy and lactation on maternal plasma fatty acid status and lipid profile: Results of two randomized controlled trials. *Prostaglandins, Leukot Essent Fat Acids* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2020 Jan 27];117:28–35. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0952327816301582>
 13. Devlin AM, Chau CMY, Dyer R, Matheson J, McCarthy D, Yurko-Mauro K, et al. Developmental Outcomes at 24 Months of Age in Toddlers Supplemented with Arachidonic Acid and Docosahexaenoic Acid: Results of a Double Blind Randomized, Controlled Trial. *Nutrients* [Internet]. 2017 Sep 6;9(9):975. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28878181>
 14. Ostadrahimi A, Salehi-Pourmehr H, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Heidarabady S, Farshbaf-Khalili A. The effect of perinatal fish oil supplementation on neurodevelopment and growth of infants: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr* [Internet]. 2017/07/27. 2018 Oct;57(7):2387–97. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28752418>
 15. Adu-Afarwuah S, Lartey A, Okronipa H, Ashorn P, Zeilani M, Peerson JM, et al. Lipid-based nutrient supplement increases the birth size of infants of primiparous women in Ghana. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2015 Feb 11;101(4):835–46. Available from: <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.091546>
 16. Botham KMPAM. *Lipids of Physiologic Significance.* In: *Harper's Illustrated Biochemistry A LANGE medical book T h i r t i e t h E d i t i o n.* 30th ed. New York; 2015. p. 212.
 17. Case P. *Nutrition Through the Life Cycle.* Vol. 48, *Journal of Nutrition Education and Behavior.* Elsevier; 2016. 84.e1.
 18. Kim E Barret, Susan M Barman, Heddwen L Brooks JXJY. *Gastrointestinal Physiology.* In:



- Ganong's Review of Medical Physiology Edition 26. 26th ed. New York; 2019. p. 476.
19. Li G, Chen H, Zhang W, Tong Q, Yan Y. Effects of maternal omega-3 fatty acids supplementation during pregnancy/lactation on body composition of the offspring: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* [Internet]. 2018 Oct 1;37(5):1462–73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.08.002>
 20. Das JK, Hoodbhoy Z, Salam RA, Bhutta AZ, Valenzuela-Rubio NG, Weise Prinzo Z, et al. Lipid-based nutrient supplements for maternal, birth, and infant developmental outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 Aug 31 [cited 2020 Jan 27];(8). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012610.pub2>
 21. McNamara RK, Vannest JJ, Valentine CJ. Role of perinatal long-chain omega-3 fatty acids in cortical circuit maturation: Mechanisms and implications for psychopathology. *World J psychiatry*. 2015 Mar;5(1):15–34.
 22. Rahmawaty S, Meyer B. Stunting is a recognised problem: evidence for the potential benefits of omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids. *Nutrition*. 2019 Jul;110564.
 23. Forsyth S, Gautier S, Salem N. The importance of dietary DHA and ARA in early life: a public health perspective. *Proc Nutr Soc*. 2017 Nov;76(4):568–73.
 24. Koletzko B, Carlson SE, van Goudoever JB. Should Infant Formula Provide Both Omega-3 DHA and Omega-6 Arachidonic Acid? *Ann Nutr Metab*. 2015;66(2–3):137–8.
 25. Hadley KB, Ryan AS, Forsyth S, Gautier S, Salem Jr N. The Essentiality of Arachidonic Acid in Infant Development. *Nutrients*. 2016 Apr;8(4):216.
 26. Naude CE, Visser ME, Nguyen KA, Durao S, Schoonees A. Effects of total fat intake on bodyweight in children. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 Jul 5 [cited 2020 Nov 2];2018(7). Available from: [/pmc/articles/PMC6513603/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31111111/)
 27. Pranger IG, Joustra ML, Corpeleijn E, Muskiet FAJ, Kema IP, Oude Elferink SJWH, et al. Fatty acids as biomarkers of total dairy and dairy fat intakes: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2020 Nov 2];77(1):46–63. Available from: <https://academic.oup.com/nutritionreviews/article/77/1/46/5126373>
 28. Pietschnig J, Penke L, Wicherts JM, Zeiler M, Voracek M. Meta-analysis of associations between human brain volume and intelligence differences: How strong are they and what do they mean? *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2020 Jan 27];57:411–32. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014976341500250X?via%3Dihub>



**Tinjauan
Pustaka**

**POTENSI EKSTRAK BUNGA
KAMBOJA (PLUMERIA SP.) DAN
BUNGA KLUWIH (ARTOCARPUS
CAMANSI) SEBAGAI
BIOLARVASIDA NYAMUK
ANOPHELES SP. DALAM UPAYA
PENCEGAHAN PENYAKIT MALARIA**

Luh Gde Sri Adyani Suari,¹ Abiyyu Didar Haq,¹ Luh
Ade Dita Rahayu¹

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas
Kedokteran, Universitas Mataram, Mataram

ABSTRAK

Pendahuluan: Malaria merupakan salah satu permasalahan kesehatan yang menjadi perhatian di berbagai negara, terutama di Indonesia yang merupakan negara dengan iklim tropis. Untuk meminimalkan penularan malaria maka dilakukan upaya pengendalian terhadap *Anopheles sp.* sebagai vektor malaria. Beberapa upaya pengendalian vektor yang dilakukan misalnya dilakukan *larviciding*. Insektisida konvensional seperti malathion, DDT dan piretroid yang umumnya digunakan untuk pengendalian vektor, diketahui menyebabkan masalah seperti polusi lingkungan, efek residu dan resistensi pada spesies nyamuk. Maka dari itu, diperlukan solusi alternatif dari penggunaan insektisida yang berlebihan agar lebih aman dan ramah lingkungan. Salah satu tanaman yang berpotensi dijadikan larvasida alami yaitu bunga kamboja dan bunga kluwih.

Metode: Tinjauan pustaka ini menggunakan berbagai bentuk sumber yang didapatkan dari portal publikasi daring antara lain *National Center for Biotechnology Information (NCBI)*, Garba Rujukan Digital (GARUDA), serta *Google Scholar*.

Pembahasan: Ekstrak bunga *Plumeria sp.* menunjukkan adanya steroid, alkaloid, flavonoid, glikosida, tanin dan minyak atsiri. Senyawa steroid, flavonoid, dan alkaloid merupakan beberapa senyawa yang diperkirakan memiliki efek larvisida. Steroid dapat menghambat pertumbuhan serangga yaitu perubahan dari stadium larva ke pupa dan sebaliknya. Flavonoid bekerja sebagai racun pernapasan. Alkaloid berperan sebagai racun kontak dan menghambat *acetylcholinesterase*, menimbulkan rasa pahit sehingga mengganggu proses pengambilan makan oleh larva. Sedangkan *Artocarpus camansi* mengandung senyawa seperti saponin, flavonoid, polifenol, yang memiliki efek mekanisme berurutan yaitu penghambat rangsang makan serangga, inhibitor pernafasan, hormon penghambat moulting.

Simpulan: Kombinasi ekstrak bunga kamboja (*Plumeria sp.*) dan bunga kluwih (*Artocarpus camansi*) memiliki potensi untuk digunakan sebagai biolarvasida nyamuk *Anopheles sp.*

Kata Kunci: *Artocarpus camansi*, Biolarvasida, Malaria, *Plumeria sp.*



THE POTENTIAL OF KAMBOJA (*PLUMERIA SP.*) AND KLUWIH (*ARTOCARPUS CAMANSI*) FLOWER EXTRACT AS A BIOLARVACIDE OF *ANOPHELES SP.* IN AN ATTEMPT TO PREVENT MALARIA

ABSTRACT

Background: Malaria is one of many health problem that attracts attention in a lot of countries, especially Indonesia as a tropical country. To minimize the spread of malaria, many efforts is done to control *Anopheles sp* as the vector of malaria. Some of many effort that has been done to control malaria is larvaciding. Conventional insecticide such as malathion, DDT, and pyrethroid that is widely used for vector control is known to cause problem such as pollution, residual effect, and resistance of the mosquitoes. Therefore, it is urged to find an alternative of the overuse of insecticide and find a better and safer solution both for us and for the environment

Methods: This literature review used a variety of sources that are being retrieved from online publication portal such as National Center for Biotechnology Information (NCBI), Garba Rujukan Digital (GARUDA), and Google Scholar.

Discussion: Extract of *Plumeria sp.* 's flower showed the existance of steroid, alkaloid, flavonoid, glycoside, tannin, and essential oil. Steroid, flavonoid, and alkaloid substance are the substances that is expected to have the larvicidal effect. Steroid is able to restrict insect's growth in the transition phase from larvae to pupae and vice versa. Flavonoid works as a respiratory toxin. Alkaloid acts as a contact toxic and inhibits the acetylcholinesterase which will cause a bitter taste which then interrupts the mealtime of the larvae. Meanwhile *Artocarpus camansi* contains a substances such as saponin, flavonoid, and polyphenol whose effect is lowering the appetite, inhibiting the respiratory system, and inhibiting the moulting hormone.

Conclusion: The combination of kamboja flower (*Plumeria sp.*) and kluwih flower (*Artocarpus camansi*) has a potential to be used as biolarvacide of *Anopheles sp.*

Keywords: *Artocarpus camansi*, Biolarvacide, Malaria, *Plumeria sp.*

1. PENDAHULUAN

Malaria merupakan salah satu permasalahan kesehatan yang menjadi perhatian banyak negara di seluruh dunia. Penyakit ini merupakan penyakit yang disebabkan oleh parasit dan menyebar melalui gigitan nyamuk yang sudah terinfeksi oleh parasit.^[1] Penyakit malaria ini disebabkan oleh parasit *Plasmodium* yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina.^[2] Nyamuk *Anopheles* ini sering dijumpai pada daerah tropis dan subtropis karena memiliki kelembaban udara dan curah hujan yang cukup untuk keberlangsungan hidup nyamuk.^[3]

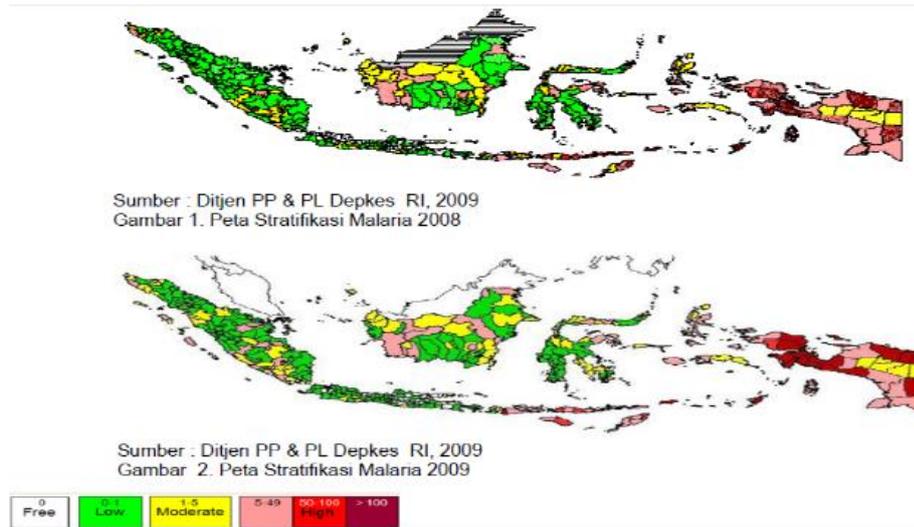
Penyakit malaria masih ditemukan di seluruh provinsi di Indonesia. Berdasarkan API, dilakukan stratifikasi wilayah dimana Indonesia bagian Timur masuk dalam stratifikasi malaria tinggi, stratifikasi sedang di beberapa wilayah di

Kalimantan, Sulawesi dan Sumatera sedangkan di Jawa-Bali masuk dalam stratifikasi rendah, meskipun masih terdapat desa/fokus malaria tinggi.^[4]

Dari gambar 1 didapatkan bahwa API dari tahun 2008 - 2009 menurun dari 2,47 per 1000 penduduk menjadi 1,85 per 1000 penduduk. Namun, bila dilihat per provinsi status endemisitas yang tinggi masih terjadi di beberapa daerah yaitu Papua Barat, NTT dan Papua terdapat 12 provinsi yang diatas angka API nasional.^[5]

World Malaria Report pada tahun 2015 menyebutkan bahwa penyakit malaria telah menyerang 106 negara di dunia, sehingga penyakit ini dijadikan sebagai tujuan bersama yang harus dicapai sebagai komitmen global pada *Sustanaible Development Goals* (SDGs).^[5] Hal ini tertuang dalam tujuan nomor 3, yakni kesehatan yang baik dan





Gambar 1. Peta Stratifikasi Malaria⁴

kesejahteraan, tepatnya pada tujuan 3.3 dalam SDGs.^[6] Eliminasi malaria pada akhirnya akan berkaitan dengan pencapaian beberapa poin lainnya dalam SDGs. Eliminasi malaria akan memutus siklus penyakit dan kemiskinan yang saling berkaitan sesuai dengan tujuan pertama dalam SDGs.^[7] Eliminasi malaria juga akan meningkatkan produktivitas manusia sehingga turut berkontribusi dalam pencapaian tujuan kedua SDGs, yakni mengakhiri kelaparan, dan tujuan keempat, yakni memastikan pendidikan yang berkualitas.^[7] Eliminasi malaria di dunia juga berkaitan dengan tujuan SDGs nomor 17 tentang penguatan kemitraan global karena negara di dunia tidak dapat memerangi malaria tanpa adanya kerjasama.^[7]

Pemerintah Indonesia saat ini tengah memberikan perhatian khusus terhadap penyakit malaria yang hingga saat ini menjadi ancaman bagi status kesehatan masyarakat terutama bagi rakyat yang hidup di daerah terpencil. Hal Salah satu bentuk perhatian khusus tersebut adalah dengan dikeluarkannya Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 293/MENKES/SK/IV/2009 menyusun strategi dengan melaksanakan program eliminasi malaria secara bertahap hingga terealisasi di seluruh nusantara demi terwujudnya masyarakat yang hidup sehat dengan terbebas dari penularan

malaria selambat-lambatnya tahun 2030.^[8] Upaya yang dilakukan dalam percepatan eliminasi malaria antara lain dengan pemberian kelambu anti nyamuk bagi daerah endemis tinggi. Sedangkan kelambu anti nyamuk di daerah endemi sedang diberikan kepada kelompok berisiko tinggi seperti ibu hamil dan bayi. Selain itu, tujuan spesifik dari percepatan eliminasi malaria juga mencakup peningkatan pemeriksaan darah dan pengobatan penderita secara tepat, penyemprotan rumah dengan target pada desa dengan kategori endemis tinggi, peningkatan kemampuan dan keterampilan sumber daya manusia yang terlibat dalam pelaksanaan pengendalian malaria.^[8]

Meskipun berbagai strategi telah dicanangkan oleh pemerintah sebagai bentuk keseriusan dalam mengatasi malaria, angka kejadian kasus malaria masih mengalami peningkatan. Hal ini diakibatkan oleh program pemerintah yang cenderung fokus terhadap pemutusan rantai penularan malaria sehingga penanggulangan penularan oleh nyamuk belum maksimal.^[8] Selain itu, program pemerintah dalam percepatan eliminasi malaria di Indonesia harus menghadapi berbagai tantangan, salah satunya adalah variasi yang tinggi pada tingkat endemisitas malaria menurut kabupaten/kota, kecamatan, desa, hingga dusun.^[4]

Keberagaman endemisitas malaria diperburuk oleh posisi geografis Indonesia yang berada di antara benua Asia dan Australia sebagai habitat dari nyamuk penular malaria serta berbatasan langsung dengan negara yang memiliki tingkat endemisitas malaria yang tinggi.^[4]

Untuk meminimalkan penularan malaria maka dilakukan upaya pengendalian terhadap *Anopheles sp* sebagai nyamuk penular malaria. Beberapa upaya pengendalian vektor yang dilakukan misalnya terhadap jentik dilakukan larviciding (tindakan pengendalian larva *Anopheles sp* secara kimiawi, menggunakan insektisida), *biological control* (menggunakan ikan pemakan jentik), manajemen lingkungan, dan lain-lain. Pengendalian terhadap nyamuk dewasa dilakukan dengan penyemprotan dinding rumah dengan insektisida (*IRS/ indoors residual spraying*) atau menggunakan kelambu berinsektisida.^[4]

Insektisida konvensional seperti malathion, DDT dan piretroid yang umumnya digunakan untuk pengendalian vektor, diketahui menyebabkan masalah seperti polusi lingkungan, efek residu dan resistensi pada spesies nyamuk.^[12]

Resistensi insektisida yang saat ini terjadi misalnya resistensi insektisida *karbamat* yang terjadi pada populasi nyamuk *Anopheles gambiae* s.s. yang juga sebelumnya resistensi terhadap insektisida DDT, Permetrin, dan Piretroid.^[19] Secara umum, terjadinya resistensi dipengaruhi beberapa faktor, utamanya penggunaan insektisida yang lama dan dosis yang tidak tepat. Resistensi ini dapat menyebabkan pengendalian vektor menjadi tidak efektif.^[19]

Masalah selanjutnya, insektisida kimia yang digunakan dapat memiliki efek buruk pada kesehatan manusia dan lingkungan. Toksisitas insektisida bisa terjadi melalui beberapa mekanisme yaitu neurotoksisitas, pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS), serta munculnya efek karsinogenik, teratogenik, dan genotoksik.^[21] Faktanya rata-rata angka kematian yang disebabkan oleh keracunan insektisida adalah sebesar 5,35 per 100.000

populasi sedangkan rata-rata angka kejadian keracunan insektisida adalah sebesar 15,4 per 100.000 populasi.^[22] Insektisida juga sangat berdampak negatif pada proses embriogenesis yang akan menimbulkan malformasi struktur tubuh dari embrio.^[23]

Maka dari itu, kita harus mencari alternatif dari penggunaan insektisida/larvasida kimia yang berlebihan, mencari alternatif dan langkah-langkah kontrol yang lebih aman terutama dari sumber tanaman yang molekul turunannya ramah lingkungan, dapat terurai secara biologis (*biodegradable*).^[24] Maka mulai banyak penelitian yang meneliti mengenai berbagai potensi dan efektivitas bahan alam sebagai larvasida alami bagi nyamuk vektor penyakit seperti *Aedes aegypti* maupun *Anopheles*. Penggunaan larvasida alami ini diharapkan tidak mempunyai efek samping terhadap lingkungan, manusia, dan tidak menimbulkan resistensi bagi larva

Salah satu tanaman yang dapat dijadikan larvasida alami yaitu bunga kamboja dan bunga kluwih. Bunga kamboja merupakan salah satu jenis bunga yang banyak ditanam di Indonesia, khususnya pulau Jawa dan Bali. Bunga kamboja juga seringkali digunakan untuk upacara keagamaan oleh masyarakat Bali.

Ekstrak bunga *Plumeria alba* dan *Plumeria rubra* menunjukkan adanya steroid, alkaloid, flavonoid, glikosida, tanin dan karbohidrat.^[25] Senyawa steroid, flavonoid, dan alkaloid merupakan beberapa senyawa aktif yang diperkirakan memiliki efek larvasida.²⁵ Sedangkan bunga kluwih mengandung senyawa-senyawa seperti saponin, flavonoid, polifenol, yang memiliki efek mekanisme berurutan yaitu penghambat rangsang makan serangga, inhibitor pernafasan, hormon penghambat moulting.^[26]

Bunga kluwih banyak digunakan sebagai obat nyamuk bakar oleh masyarakat Bali, biasanya bunga ini didapatkan dari pohon *Timbul*, bunga ini berwarna kecoklatan, tekstur kering dan berbentuk memanjang, biasanya akan menjadi limbah karena jarang dimanfaatkan. Namun, saat digunakan sebagai obat nyamuk bakar, asap yang



ditimbulkan dari pembakaran bunga kluwih ini sangat banyak.

Berdasarkan kekurangan dan gap yang terdapat dalam penggunaan insektisida saat ini pada penanggulangan dan pencegah penyakit malaria, maka penulis memiliki suatu gagasan yang diharapkan dapat melengkapi dan sebagai alternatif dari insektisida yang sudah ada saat ini, sehingga upaya penanggulangan dan pencegahan malaria di Indonesia dapat dilaksanakan dengan lebih efektif. Adapun konsep gagasan yang penulis ajukan adalah dengan membuat suatu kombinasi ekstrak bunga kamboja (*Plumeria sp.*) dan bunga kluwih (*Artocarpus camansi*) sebagai biolarvasida terhadap nyamuk *Anopheles sp.*

2. METODE

Tinjauan pustaka ini menggunakan berbagai jenis sumber antara lain sebanyak 22 artikel dalam jurnal ilmiah dan 10 laporan resmi pemerintah maupun instansi terkait. Pencarian artikel dilakukan di portal daring publikasi jurnal seperti *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), Garba Rujukan Digital (GARUDA), serta *Google Scholar*. Adapun kata kunci yang digunakan adalah *Artocarpus camansi*, Biolarvasida, Malaria, *Plumeria sp.*

3. PEMBAHASAN

3.1 Mekanisme Resistensi Insektisida

Secara umum, resistensi terhadap insektisida pada serangga didasari oleh tiga mekanisme yaitu (1) penurunan sensitivitas *target site*, (2) perubahan lapisan kutikula yang mengurangi penetrasi senyawa insektisida ke tubuh serangga dan (3) peningkatan enzim detoksifikasi.^[13] Resistensi yang terjadi ini tentu akan sangat mempengaruhi upaya memberantas vektor malaria. Dengan adanya resistensi ini, maka akan membuat vektor malaria lebih sulit untuk dikontrol. Penelitian pada tahun 2014 melaporkan bahwa rasio resistensi terhadap insektisida telah mencapai 29-47 kali lipat.^[12]

Adanya peningkatan enzim esterase mengindikasikan adanya mekanisme detoksifikasi metabolis di dalam tubuh serangga. Esterase merupakan salah satu enzim detoksifikasi yang diketahui

berperan dalam mekanisme resisten serangga terhadap insektisida dari golongan organophosphat. Esterase digolongkan dalam kelompok enzim hidrolase, salah satu kelompok besar enzim yang mengkatalisis reaksi hidrolisa dari senyawa alifatik, ester aromatik, ester kolin dan *organophosphorus*. Malathion yang merupakan insektisida dari golongan organofosfat memiliki dua gugus ester *carboxylic acid*, sehingga senyawa ini dapat dihidrolisis oleh enzim karboksil esterase. Enzim karboksil esterase bisa menghidrolisis salah satu atau kedua gugus karboksilat yang menyusun senyawa malathion. Apabila gugus karboksilat penyusun senyawa malathion mengalami perubahan, maka senyawa insektisida ini akan kehilangan fungsinya. Resistensi yang disebabkan karena aktivitas enzim terjadi pada saat enzim tersebut menghalangi senyawa insektisida untuk mencapai sisi targetnya.^[14]

Pada saat terjadi penghambatan enzim oleh karena penurunan sensitivitas pada sistem saraf dan aktivitas enzim asetilkolinesterase dalam tubuh serangga, maka jumlah asetilkolin meningkat dan berikatan dengan reseptor muskarinik dan nikotinik pada system syaraf pusat dan perifer. Hal tersebut mengakibatkan gejala keracunan pada seluruh tubuh serangga. Apabila terjadi mekanisme penurunan sensitivitas enzim asetilkolinesterase maka terjadi pula penurunan sensitivitas serangga terhadap insektisida sehingga serangga menjadi resisten.^[15]

Adapun insektisida golongan piretroid yang lebih dikenal dengan *synthetic pyrethroid*, bekerja dengan cara mengganggu sistem saraf.^[16] Piretroid sintetik merupakan racun akson (serabut saraf) yang terikat pada *voltage-gate sodium channel*, yang mencegah penutupan kanal secara normal dan berakibat terjadinya rangsangan syaraf berkelanjutan sehingga serangga target mengalami kelumpuhan hingga mengalami kematian.^[17]

Pada umumnya serangga juga mempunyai kemampuan adaptasi terhadap paparan insektisida, diantaranya dengan perubahan perilaku untuk menghindari paparan, mengurangi permeabilitas kutikula pada kulit,



meningkatkan laju pengeluaran (ekskresi) bahan aktif dari dalam tubuh serangga, dan mengurangi sensitivitas terhadap insektisida.^[18]

Adanya timbunan lemak juga dapat meningkatkan kecenderungan resistensi serangga terhadap insektisida karena menyebabkan penurunan penetrasi insektisida (toksikan) kearah situs aktif, sehingga sifat racun insektisida menurun.^[15]

3.2 Potensi Bunga Kamboja Sebagai Biolarvasida

Kamboja atau umumnya dikenal sebagai “Frangipani” adalah spesies pohon hias yang menghasilkan bunga-bunga yang harum. Tanaman ini berasal dari Meksiko, Amerika Tengah, Kolombia dan Venezuela tetapi banyak dibudidayakan di negara-negara tropis dan subtropis.^[27]

Tabel 1. Aktivitas Farmakologis *Plumeria rubra*²⁷

Aktivitas Farmakologis	Senyawa Terkait
Antibakterial	
Antifungal	
Antimicrobial	
Antialgal	
Larvicidal	Plumericin, isoplumericin
Molluscidal	
Piscidal	
Nematicidal	
Antioksidatif	
Hipolipidemik	
Proteolitik	
Sitotoksin	Pulvoplumierin, allamcin, allamandin, plumericin

Sejumlah penelitian farmakologis praklinis dilakukan untuk menjelaskan bioaktivitasnya seperti yang telah tertera pada tabel diatas. Aktivitas farmakologis tersebut antara lain : aktivitas antibakteri, antijamur, antivirus, antialga, larvasidal, moluskisida, piscicidal, nematicidal, antioksidan dan penangkal radikal bebas, hipolipidemia, proteolitik, antikanker, sifat abortifacient.^[27]

Dalam penelitian Maulidah (2016) mengenai pengaruh pemberian ekstrak daun kamboja putih (*Plumeria alba*) terhadap mortalitas larva *Aedes aegypti*, dimana sampel yang digunakan

adalah larva *Aedes aegypti* instar III/IV sebanyak 240 ekor, dengan 6 perlakuan (0%, 5%, 7%, 9% ,11% dan 13%) sebanyak 4 kali pengulangan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ada pengaruh pemberian ekstrak daun kamboja putih (*Plumeria alba*) terhadap yaitu pada konsentrasi tertinggi 13% dengan rata-rata mortalitas nyamuk sebanyak 96,25%.^[15]

Dalam penelitian Rohman (2018), mengenai ekstrak bunga kamboja (*Plumeria acuminata*) pada larva *Aedes aegypti*. Hasil yang didapat dari penelitian ini yaitu pada konsentrasi 0,125% larva yang mati sebanyak 25 larva dari 100 larva dengan persentase 25%, pada konsentrasi 0,25% larva yang mati sebanyak 35 larva dari 100 larva dengan persentase 35%, pada konsentrasi 0,5% larva yang mati sebanyak 50 larva dari 100 larva dengan persentase 50%, pada konsentrasi 1% larva yang mati sebanyak 77 larva dari 100 larva dengan persentase 77%. Kesimpulan bahwa Ekstrak bunga kamboja (*Plumeria acuminata*) mampu membunuh larva *Aedes aegypti* mampu membunuh larva *Aedes aegypti*.^[16]

Ekstrak etanol daun kamboja mengandung senyawa aktif saponin, alkaloid, flavonoid dan polifenol. Senyawa-senyawa aktif tersebut mampu menghambat pertumbuhan larva nyamuk *Aedes aegypti* L.^[28]

Pernyataan ini juga didukung oleh penelitian yang menguji fitokimia awal yang dilakukan pada ekstrak bunga *Plumeria alba* dan *Plumeria rubra* menunjukkan adanya steroid, alkaloid, flavonoid, glikosida, tanin dan karbohidrat dalam ekstrak bunga.^[25] Beberapa senyawa aktif yang diperkirakan memiliki efek larvisida adalah steroid, flavonoid, dan alkaloid.^[25]

Steroid dapat menghambat pertumbuhan serangga yaitu perubahan dari stadium larva ke pupa dan dari pupa ke nyamuk dewasa. Dengan adanya penambahan steroid yang berasal dari luar akan berpengaruh pada penebalan kitin pada dinding sel tubuh larva, sehingga pertumbuhan larva menjadi abnormal.^[29]

Flavonoid adalah senyawa yang bersifat non polar, menghambat daya makan larva, dan bersifat toksik. Flavonoid bekerja sebagai inhibitor kuat



pernapasan atau racun pernapasan dengan masuk ke dalam tubuh larva melalui sistem pernapasan sehingga menimbulkan kelayuan pada syaraf serta kerusakan pada sistem pernapasan dan mengakibatkan larva tidak bisa bernapas.^[29]

Fungsi flavonoid berperan sebagai racun pernapasan atau inhibitor, ketika nyamuk melakukan pernapasan flavonoid akan masuk bersama udara (O₂) melalui alat pernapasannya kemudian flavonoid menghambat sistem kerja pernapasan di dalam tubuh larva nyamuk. Selain itu, kandungan antinyamuk lain dalam bunga kamboja yaitu minyak atsiri, minyak atsiri merupakan bahan aktif yang mempunyai kemampuan daya tolak terhadap gigitan nyamuk, kandungan kimia dalam minyak atsiri yang berfungsi sebagai repellent mengandung senyawa geraniol dan sitrenol sebanyak 75-80% dan bahan-bahan lainya seperti linalool dan terpineol. Senyawa geraniol dan sitronelool memiliki bau yang menyengat dan harum yang tidak disukai oleh nyamuk.^[30]

Alkaloid berperan sebagai racun kontak dan menghambat *acetylcholinesterase*, menimbulkan rasa pahit sehingga mengganggu proses pengambilan makan oleh larva dan mengganggu sistem pernapasan maupun sistem saraf larva melalui aksi toksik.^[29]

3.3 Potensi Bunga Kluwih Sebagai Biolarvasida

Dalam penelitian mengenai potensi ekstrak jantan kluwih sebagai pembasmi larva nyamuk *Aedes aegypti* didapatkan hasil bahwa ekstrak bunga jantan kluwih memiliki potensi sebagai larvasida nyamuk *Aedes aegypti* pada ekstrak air dan butanol dengan nilai LC50 pada fase air 1%, dan pada fase butanol 0,25%.^[31]

Penelitian aktivitas larvasida dari bunga jantan kluwih ini meliputi beberapa tahap yaitu: pengumpulan sampel (limbah bunga jantan kluwih), uji fitokimia, ekstraksi sampel, uji aktivitas larvasida, dan uji toksisitas. Pada ujifitokimia, pengujian fitokimia pada penelitian ini dapat membuktikan secara nyata kandungan metabolit sekunder dalam sampel bunga jantan kluwih.^[31]

Menurut Depkes (2008), bunga jantan kluwih mengandung tanin, saponin, triterpenoid, alkaloid, dan flavonoid. Pada penelitian, hasil uji fitokimia terhadap sampel kering diperoleh hasil positif untuk uji tanin, saponin, dan triterpenoid. Namun, pada uji spesifik terhadap flavonoid dan alkaloid didapatkan hasil yang negatif. Flavonoid seharusnya positif pada sampel, karena pada umumnya tumbuhan yang termasuk tingkat tinggi mengandung flavonoid. Hasil yang negatif dapat disebabkan karena adanya proses pembusukkan, karena sampel yang diambil merupakan limbah bunga jantan kluwih yang telah jatuh. Proses pembusukan ini dapat terjadi selama bunga jantan kluwih berada di pohonnya sampai jatuh, atau proses pembusukkan setelah bunga jantan kluwih jatuh. Pembusukan terjadi secara enzimatik, sehingga terjadi proses degradasi yang menyebabkan adanya perubahan komponen yang terjadi pada sampel.^[31]

Sedangkan untuk uji toksisitas didapatkan hasil bahwa ekstrak bunga jantan kluwih aman digunakan berdasarkan uji toksisitas *Brain Shrimp Lethal Toxicity* (BSLT) dengan menggunakan larva udang, karena tidak bersifat toksik.^[31]

Bunga kluwih mengandung senyawa-senyawa seperti saponin, flavonoid, polifenol, yang memiliki efek mekanisme berurutan yaitu penghambat rangsang makan serangga, inhibitor pernafasan, hormon penghambat moulting. Saponin yang mempunyai efek menurunkan tegangan permukaan sehingga merusak membran sel dan mengaktifkan enzim serta merusak protein sel. Kandungan kimia bunga kluwih yang lain yang berfungsi sebagai insektisidal adalah polifenol dan flavonoid.^[26]

Penelitian-penelitian saat ini yang membahas mengenai efektifitas bunga kamboja maupun bunga kluwih sebagai biolarvasida memang masih hanya terfokus pada larva *Aedes aegypti* saja, akan tetapi bunga kamboja maupun bunga kluwih menunjukkan potensi bisa digunakan sebagai biolarvasida *Anopheles sp.*



4. KESIMPULAN

Berdasarkan pemaparan tersebut, disimpulkan kombinasi ekstrak bunga kamboja (*Plumeria sp.*) dan bunga kluwih (*Artocarpus camansi*) memiliki potensi untuk digunakan sebagai biolarvasida nyamuk *Anopheles*. Hal ini terjadi karena pada ekstrak bunga *Plumeria sp.* menunjukkan adanya steroid, alkaloid, flavonoid, glikosida, tanin dan karbohidrat. Senyawa steroid, flavonoid, dan alkaloid merupakan beberapa senyawa aktif yang diperkirakan memiliki efek larvisida. Sedangkan bunga kluwih mengandung senyawa-senyawa seperti saponin, flavonoid, polifenol, yang memiliki efek mekanisme berurutan yaitu penghambat rangsang makan serangga, inhibitor pernafasan, hormon penghambat *moulting*. Sehingga apabila kedua bunga ini dikombinasikan berpotensi memiliki efek larvasida yang semakin efektif.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. World Malaria Report, 2018.
2. Ditjen Pencegahan dan Pengendalian Penyakit. Buku Saku Penatalaksanaan Kasus Malaria, Kemenkes RI, Jakarta, 2017.
3. Suwito, Hadi UK, Sigit SH, Sukowati S. Hubungan Iklim, Kepadatan Nyamuk *Anopheles* dan Kejadian Penyakit Malaria, *Jurnal Entomologi Indonesia* 2010; 7(1): 42-53.
4. Kementerian Kesehatan RI. Epidemiologi Malaria di Indonesia, *Buletinn Jendela Data dan Informasi Kesehatan*, 2011.
5. WHO. World Malaria Report 2018, WHO, USA, 2018.
6. U. N. D. Programme, Sustainable Development Goals, in *Mengubah Dunia Kita: Agenda 2030 untuk Pembangunan Berkelanjutan*, 2015.
7. WHO. Malaria and the Sustainable Development Goals for 2030, WHO, Swiss, 2018.
8. Lestari TRP. Pengendalian Malaria dalam Upaya Percepatan Pencapaian Target Millennium Development Goals, *Jurnal Kesehatan Masyarakat Nasional* 2012; 7(1): 22-30.
9. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Situasi Terkini Perkembangan Program Pengendalian Malaria di Indonesia Tahun 2018, Jakarta, 2019.
10. Kementerian Kesehatan, InfoDATIN, 2016. Online. Available: www.kemkes.go.id. Accessed 14 September 2020.
11. Bappenas, Rencana Pembangunan Jangka Menengah Nasional IV 2020-2024, *Indonesia Berpenghasilan Menengah-Tinggi yang Sejahtera, Adil, dan Berkesinambungan*; 4: 315.
12. Gautam K, Kumar P, Poonia S, Larvicidal activity and GC-MS analysis of flavonoids of *Vitex negundo* and *Andrographis paniculata* against two vector mosquitoes *Anopheles stephensi* and *Aedes aegypti*., *J Vector Borne Disease* 2013; 50: 171-178.
13. Kasai S, Komagata O and Itokawa K, et al., Mechanisms of Pyrethroid Resistance in the Dengue Mosquito Vector, *Aedes aegypti*: Target Site Insensitivity, Penetration, and Metabolism, *PLOS Neglected Tropical Diseases* 2014; 8(6).
14. Widiastuti D, Ikawati B. Malathion Resistance And Esterase Enzyme Activity Of *Aedes aegypti* Population In Pekalongan Regency, *BALABA* 2016; 12(2): 61-70.
15. Anindita R, Kesetyaningsih TW. Resistance Detection on *Aedes aegypti* Larvae in Bantul District, Yogyakarta Using A Biochemical Assay Based on The Activity of Esterase Enzyme, *Mutiara Medika Edisi Khusus* 2007; 7(2): 88-94.
16. Rehman H, Aziz AT, Saggi S, Abbas ZK, Mohan A, Ansari AA. Systematic review on pyrethroid toxicity with special reference to deltamethrin, *Journal of Entomology and Zoology Studies* 2014; 2(6): 60-70.
17. Sutarto, Syani AY. Resistensi Insektisida pada *Aedes aegypti*, *J Agromedicine Unila* 2018; 5(2): 582-586.
18. Yahouédo GA, Chandre F, Rossignol M, Ginibre C,



- Balabanidou V, Mendez NGA, Pigeon O, et al. Contributions of cuticle permeability and enzyme detoxification to pyrethroid resistance in the major malaria vector *Anopheles gambiae*., *Scientific reports* 2007; 7.
19. Nwane P, Etang J, Chouaibou M, Toto JC, Koffi A, Mimpfoundi R, et al. Multiple insecticide resistance mechanisms in *Anopheles gambiae* s.l. populations from Cameroon, Central Africa, *Parasit vectors* 2013; 6(41).
20. Musfirah, Pengendalian Kimia dan Resistensi Vektor *Anopheles* Dewasa pada Kawasan Endemis Malaria di Dunia, *Jurnal Fakultas Kesehatan Masyarakat* 2017; 11(1): 46-51.
21. V. I. LushChak, T. M. Matviishyn , V. V. Husak, J. M. Storey and K. B. Storey, Pesticide toxicity: a mechanistic approach, *EXCLI Journal Experimental and Clinical Sciences* 2018; 1101-1136.
22. E. S. Cha , Y. H. Khang and W. J. Lee, Mortality from and Incidence of Pesticide Poisoning in South Korea: Findings from National Death and Health Utilization Data between 2006 and 2010, *PLOS ONE* 2014; 9(4).
23. G. K. Uggini, P. V. Patel and S. Balakrishnan , Embryotoxic and Teratogenic Effects of Pesticides in Chick Embryos: A Comparative Study Using Two Commercial Formulations, *Environmental Toxicology* 2012; 27(3): 166-174.
24. K. Gautam, P. Kumar and S. Poonia, Larvicidal activity and GC-MS analysis of flavonoid of *Vitex negundo* and *Andrographis paniculata* against two vector mosquitoes *Anopheles stephensi* and *Aedes aegypti*, *Journal of Vector Borne Disease* 2013; 50: 171-178, 2013.
25. Z. Zaheer, A. G. Konale, K. A. Patel, S. Khan and R. Z. Ahmed, Comparative phytochemical screening of flowers of *plumeria alba* and *plumeria rubra*, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 2010; 3(4).
26. F. Nikmah, S. and R. Hestningsih , Potensi ekstrak bunga kluwih (*Artocarpus altilis* linn) sebagai insektisida terhadap kematian nyamuk *aedes aegypti* linn dengan metode elektrik cair, *Jurnal Kesehatan Masyarakat* 2016; 4(1).
27. Dey A, Mukherjee A. *Plumeria rubra* L : Ethnobotany, Phytochemistry and Pharmacology, *Journal of Plant Sciences* 2015; 10(2): 54-62.
28. Rahayuningrum DN. Efektivitas Ekstrak Daun Kamboja (*Plumeria acuminata* Ait.) Sebagai Biolarvasida Nyamuk *Aedes aegypti* L, Universitas Nusantara PGRI Kediri, Kediri, 2018.
29. Divinadia YD. Efektivitas Larvasida Ekstrak Etanol Bunga Kamboja Putih (*Plumeria acuminata*, W.T.Ait) Terhadap *Aedes* Sp, Universitas Kristen Maranatha, Bandung, 2016.
30. Farooque AMD, Mazumder A, Shambhawe S et al. Review on *plumeria acuminata*, *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*, 2012.
31. A. H. Mulyati , D. Widiastuti and P. S. Ratih, Pemanfaatan Limbah Bunga Jantan Kluwih Sebagai Larvasida Nyamuk *Aedes Aegypti*, *Ekologia* 2014; 14(2): 10-16.
32. Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI, Malaria Children's Literature in Education, Kemenkes RI, 2016.



Tinjauan Pustaka

POTENSI SENYAWA DERIVAT 2-AMINOIMIDAZOLE SEBAGAI AGEN AJUVAN TERHADAP INFEKSI MULTIDRUG-RESISTANT ACINETOBACTER BAUMANNII MELALUI SIFAT ANTIBIOFILM DAN RESENSITISASI ANTIBIOTIK

Grady Krisandi¹, Aditya Parawangsa¹

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

ABSTRAK

Pendahuluan: Resistensi antibiotik pada infeksi yang terjadi di rumah sakit atau *hospital-acquired infection* (HAI) merupakan masalah besar yang dialami pelayanan kesehatan. Hal tersebut diperparah dengan tren resistensi antibiotik yang lebih banyak pada bakteri gram negatif. *Acinetobacter baumannii* adalah salah satu bakteri gram negatif yang menyebabkan HAI dan memiliki resistensi berbagai antibiotik atau *multidrug-resistant* (MDR). Oleh karena itu, tinjauan pustaka ini akan meninjau senyawa yang dapat meresensitisasi antibiotik pada *A. baumannii* yang sangat dibutuhkan. Salah satu zat yang berpotensi adalah 2-aminoimidazole (2-AI) yang terdapat pada spons laut *Leucetta* dan *Clathrina* di perairan Indonesia.

Metode: Artikel ini disusun menggunakan metode *literature review*, menggunakan 23 sumber yang berasal dari jurnal hasil *literature searching* dari *search engine* (Google dan Google Scholar) dan pusat data daring (PubMed dan SCOPUS).

Pembahasan: 2-AI memiliki berbagai senyawa turunan yang diikuti oleh farmakofor. 2-Aminoimidazole triazole (2-AIT) adalah salah satu turunan potensial dengan sifat antibiofilm untuk meresensitisasi *Acinetobacter baumannii*. Optimasi gugus ekor 2-AIT dilakukan dengan beberapa metode seperti reaksi kimia organik sederhana dan *cross-coupling* Suzuki-Miyaura. Senyawa tersebut bekerja sebagai antibiofilm dengan mengikat protein bfmR, yang berperan langsung dalam pembentukan biofilm. Toksisitas senyawa ini pada uji hemolisis dan *C. elegans* relatif rendah.

Simpulan: 2-AI memiliki sifat antibiofilm sehingga dapat membuat difusi obat ke dalam *A. baumannii* menjadi lebih efektif dan sensitive. Keamanan 2-AI juga telah dibuktikan secara *in vitro* dan *in vivo*. Kedua hal tersebut menyimpulkan bahwa 2-AI yang berasal dari berbagai spons laut perairan Indonesia berpotensi untuk meresensitisasi antibiotik pada *multidrug-resistant Acinetobacter baumannii*.

Kata Kunci: 2-aminoimidazole, *Acinetobacter baumannii*, antibiofilm



2-AMINOIMIDAZOLE DERIVATIVES AS A POTENTIAL ADJUVANT AGENT FOR MULTIDRUG-RESISTANT *ACINETOBACTER BAUMANNII* THROUGH ANTIBIOFILM AND ANTIBIOTIC RESENSITIZATION

ABSTRACT

Background: Antibiotic resistance in hospital-acquired infection (HAI) is a big problem for healthcare. It becomes worse by the trend of antibiotic resistance that is more common in gram-negative bacteria. *Acinetobacter baumannii* is a gram-negative bacteria that causes HAI and is considered multidrug-resistant. Therefore, this literature review will review an agent that has the potential to resensitize *A. baumannii*, 2-aminoimidazole found in sea sponges *Leucetta* and *Clathrina* and rich in Indonesian seas is a potential agent to resensitize antibiotics in *A. baumannii*.

Methods: Literature searching worked using specific keywords in the search engine (Google and Google Scholar) and online databases (PubMed and SCOPUS). Twenty-three studies from various journals were retrieved.

Discussion: 2-AI has various derivative compounds followed by pharmacophores. 2-Aminoimidazole triazole (2-AIT) is one of the potential derivatives with antibiofilm character to resensitize *Acinetobacter baumannii*. Optimization of the tail group 2-AIT carries out by several methods such as simple organic chemical reactions and Suzuki-Miyaura cross-coupling. The optimized group works as an antibiofilm by binding to the *bfmR* protein, which plays a role in forming biofilms. The toxicity of this compound in the hemolysis test and *C. elegans* is relatively low.

Conclusion: 2-AI has an antibiofilm activity that allows antibiotic diffusion in *A. baumannii* blocked by biofilm. This activity enables the resensitization of *A. baumannii* towards antibiotics. The safety of 2-AI has also been proven *in vitro* and *in vivo*. These findings conclude that 2-AI that extracted in sea sponges from Indonesian seas can be an agent to resensitize antibiotics in multidrug-resistant *A. baumannii*.

Keywords: 2-aminoimidazole, *Acinetobacter baumannii*, antibiofilm

1. PENDAHULUAN

Resistensi antimikroba merupakan masalah yang dihadapi sistem pelayanan kesehatan dan bidang kedokteran terapeutik sejak penggunaan dan pengembangan antibiotik pertama kali di seluruh dunia. Resistensi antimikroba terjadi saat penyakit yang disebabkan mikroorganisme tidak dapat disembuhkan dengan obat-obatan yang umumnya dapat menyembuhkan penyakit tersebut. Keadaan resistensi antimikroba dunia saat ini sudah cukup mengkhawatirkan dengan mortalitas 700.000 kematian per tahun di seluruh dunia dan akan meningkat hingga 10.000.000 kematian per tahun pada tahun 2050. Masalah tersebut juga memengaruhi berbagai sektor, antara lain adalah ekonomi, politik, sosial, biologi, dan ekologi. Hal ini tentunya berbahaya karena akan meningkatkan kemungkinan penyakit menular

berbahaya dan merugikan yang terutama terjadi di rumah sakit atau *hospital-acquired infection*.^{1,2}

Hospital-acquired infection (HAI) adalah penyakit menular yang diterima pasien saat menerima pelayanan kesehatan atau masyarakat yang sedang berada di rumah sakit. Di seluruh rumah sakit dunia, prevalensi HAI diperkirakan mencapai 9% atau sekitar 1,4 juta pasien rawat inap. Asia Tenggara termasuk sebagai wilayah dengan prevalensi HAI paling banyak setelah Mediterania Timur. HAI yang paling sering terjadi adalah infeksi oleh bakteri sehingga antibiotik merupakan solusi penanganan yang sering diberikan. Karena hal tersebut, penggunaan antibiotik menjadi sering tidak tepat guna. Ketidaktepatan penggunaan antibiotik memicu munculnya bakteri resisten antibiotik.^{3,4}

Bakteri resisten antibiotik terdapat pada golongan bakteri gram positif



maupun bakteri gram negatif. Dalam kurun waktu sekitar 10 tahun terakhir, tren bakteri resisten antibiotik terdapat lebih banyak pada bakteri gram negatif. Tren tersebut terjadi karena penemuan antibiotik baru yang efektif terhadap bakteri gram negatif sangat sedikit.⁴ Bakteri gram negatif yang saat ini cukup berbahaya dan cukup sering menginfeksi pasien saat dirawat inap adalah bakteri *Acinetobacter* spp.⁵

Acinetobacter adalah keluarga bakteri gram negatif, yang secara spesifik merupakan bakteri pemicu *Hospital Acquired Infection* (HAI). Spesies utama yang menyebabkan kehebohan akhir-akhir ini adalah *Acinetobacter baumannii*. Spesies ini diketahui menyebabkan penyakit pneumonia, infeksi pada kulit, aliran darah, meningitis, dan saluran kemih di rumah sakit.⁵

Hal ini diperparah dengan laju mutasinya yang sangat cepat sehingga sekarang terdapat strain *A. baumannii* yang resistensi antibiotik spektrum luas seperti cephalosporin, beta-laktam, aminoglikosida, kuinolon, dan karbapenem.⁶ Di Indonesia, *multidrug resistant A. baumannii* telah ditemukan di berbagai rumah sakit. Penelitian di RSUP Adam Malik pada tahun 2012 memprediksi prevalensi *A. baumannii* pada berbagai spesimen klinis masih belum terlalu tinggi dengan hasil isolat yang ditemukan sebanyak 644 dari 3693 spesimen klinis. 147 diantaranya yang resisten terhadap antibiotik golongan karbapenem. Penemuan tersebut menimbulkan ancaman yang cukup mengkhawatirkan karena isolat yang resisten terhadap karbapenem pada umumnya juga resisten terhadap semua golongan antimikroba. Hal ini juga disebabkan pengekspresian enzim *metallo-beta-lactamase* kelas B yang ada pada materi genetik yang mudah ditransfer antara *A. baumannii*. Ini mengimplikasikan bahwa adanya strain yang resisten terhadap karbapenem dapat menimbulkan *A. baumannii* lain yang menjadi resisten terhadap karbapenem.⁷ *Multidrug resistant A. baumannii* juga ditemukan pada RS Cipto Mangunkusumo yang dibuktikan melalui penelitian di ICU RSCM pada tahun 2011, yang menunjukkan dari isolat *Gram-negative bacilli* yang resisten

terhadap karbapenem (*multidrug resistant*), terdapat *A. baumannii* dengan prevalensi tertinggi, yaitu 50,5%.⁸ Penelitian di RSUD Dr. Soetomo pada tahun 2015-2016 juga didapatkan sifat *multidrug resistant*. Penelitian tersebut menemukan strain *multidrug resistant* lebih banyak daripada yang tidak.⁶ Berbagai penelitian tersebut memastikan keberadaan *multidrug resistant A. baumannii* di berbagai wilayah Indonesia sudah cukup mengkhawatirkan.

Keberadaan *multidrug resistant A. baumannii* di wilayah Indonesia ditambah kekhawatirannya dengan kemampuan *A. baumannii* membentuk biofilm. *A. baumannii* yang telah membentuk biofilm akan menjadi semakin resisten terhadap antimikroba karena adanya matriks ekstraseluler yang melindungi dari berbagai paparan kimiawi maupun fisik dan difusi obat yang gagal. Karena hal tersebut, untuk meningkatkan efektivitas antimikroba, maka diperlukan agen antibiofilm.^{9,10}

Terdapat beberapa senyawa kimia dengan berat molekul relatif rendah yang dapat menjadi antibiotik dengan cara kerja yang menarget lingkungan sekitar bakteri patogen, salah satunya adalah 2-aminoimidazole (2-AI). 2-AI adalah senyawa alkaloid sederhana berkarbon tiga yang menjadi inti bagi senyawa-senyawa yang dihasilkan oleh spons laut. Riset 30 tahun terakhir baru menguak bahwa banyak senyawa-senyawa alkaloid ini yang mempunyai struktur dan aktivitas biologik yang unik.¹¹

Oleh karena itu, tinjauan pustaka ini bertujuan untuk menjelaskan cara kerja 2-AI yang berpotensi membuat pengobatan bakteri resisten antimikroba menjadi lebih efektif ke depannya.

2. METODE

Metode yang digunakan dalam penulisan tinjauan pustaka ini adalah dengan pencarian dan tinjauan literatur dari berbagai pusat data daring dan *search engine*. Pusat data daring yang digunakan untuk mencari literatur adalah PubMed dan SCOPUS, sedangkan *search engine* yang digunakan adalah Google dan Google Scholar. Pencarian dilakukan dengan menggunakan kata kunci *2-aminoimidazole*, *antibiofilm*, *antibiotic resistance*, dan *Acinetobacter*



baumannii. Literatur yang masuk dalam tinjauan pustaka ini adalah pustaka dengan tahun terbit dari 2009-2019 dan relevan dengan yang ingin ditinjau. Dari hasil pencarian literatur, 23 literatur relevan dan digunakan untuk tinjauan pustaka ini.

3. PEMBAHASAN

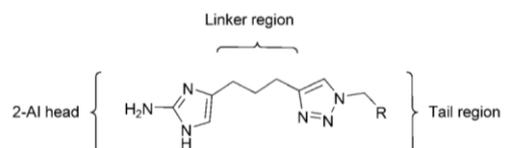
Acinetobacter baumannii memiliki berbagai faktor virulensi yang mendukung patogenesis. Beberapa faktor virulensi juga membentuk biofilm yang menyebabkan resistensi antimikroba pada *Acinetobacter baumannii*. Faktor virulensi yang pertama adalah porin ompA yang dapat menginduksi apoptosis pada sel epitel manusia dengan melepaskan molekul proapoptotik atau melalui *monopartite nuclear localization signal*, menempel pada sel epitel manusia dengan interaksi bersama fibronektin, menyebabkan resistensi antimikroba dengan meningkatkan *minimal inhibitory concentration*, dan membantu dalam pembentukan biofilm. Faktor virulensi lain adalah polisakarida kapsul yang melindungi *Acinetobacter baumannii* dari serum inang dan berbagai antimikroba. Kedua faktor virulensi tersebut secara langsung maupun tidak langsung diregulasi oleh *bfmR* yang berfungsi sebagai protein regulator respons dari sistem dua komponen bakteri *Acinetobacter baumannii*.^{5,9-13}

Selain meregulasi faktor virulensi, *bfmR* juga meregulasi fungsi lain. Fungsi lain tersebut berkaitan dengan *upregulation* dari ekspresi gen *bfmR* saat adanya molekul *quorum sensing* yang meningkatkan kemampuan pembentukan biofilm dengan pembentukan *Csu* pili. *Csu* pili merupakan basis struktural dari pembentukan biofilm pada permukaan abiotik. Dengan pengetahuan tersebut, biofilm pada permukaan abiotik dapat dihancurkan dengan menargetkan senyawa yang dapat mengganggu ekspresi gen *bfmR*.^{9,14}

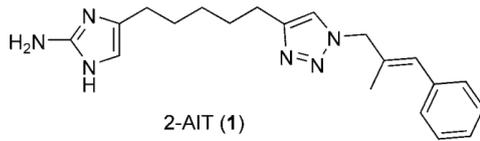
Senyawa yang berpotensi dengan aktivitas tersebut adalah senyawa turunan 2-AI dan berasal dari genus spons laut yang banyak ditemukan di perairan Indonesia. Genus spons laut ini adalah *Leucetta* dan *Clathrina*. Ada beberapa cara untuk menghasilkan

senyawa alkaloid ini, bisa dengan ekstraksi langsung dari spons laut, atau dengan melakukan sintesis kimia di lab baik dengan prekursor 2-AI, atau dengan hasil ekstraksi lalu dimodifikasi. Namun, untuk menciptakan senyawa turunan yang paling efektif dan spesifik, belakangan ini lebih banyak dilakukan sintesis langsung di lab. Hal ini tidak berarti senyawa alkaloid turunan 2-AI yang diekstraksi langsung lebih buruk, melainkan mempunyai fungsi farmakofor dengan reseptor yang berbeda sehingga sedikit perubahan dari struktur senyawa tersebut dapat mempengaruhi kerja farmakodinamikanya dalam tubuh sesuai yang kita inginkan. Sebagai contoh, Naamidine tipe A diketahui mempunyai potensi antitumor dengan berperan sebagai antagonis dari reseptor *Epidermal Growth Factor* (EGF), dibandingkan dengan Naamidine tipe H yang bersifat sitotoksik spesifik pada sel HeLa.^{11,15,16}

Khusus biofilm sendiri, ada beberapa senyawa potensial untuk mendispersikan biofilm dari bakteri-bakteri patogen seperti *Multi-drug resistant Acinetobacter baumannii* (MDRAB) (ATCC 16909). Salah satu senyawa derivat 2-AI yang prominen bersifat antibiofilm baik pada jamur ataupun bakteri adalah derivat dari 2-aminoimidazol triazol (2-AIT). Percobaan menginkubasi biofilm jamur *Candida albicans* yang telah dikembangkan pada pelat mikrotiter 96 lubang selama 24 jam dengan perlakuan dan tanpa perlakuan 2-AIT, lalu pelat dibersihkan dengan air untuk menghilangkan jamur sisa, lalu tiap lubang diberikan *crystal violet* untuk menandai kadar biofilm, dan diukur dengan spektrofotometri dengan panjang gelombang 540 nm. Hasil tersebut menunjukkan tingkat dispersi biofilm dibandingkan kontrol sebesar 12%.¹⁷



Gambar 1. Struktur dasar 2-Aminoimidazole Triazol (2-AIT).¹⁷



Gambar 2. Struktur 2-AIT yang digunakan dalam percobaan pertama pada *Candida albicans*.¹⁷

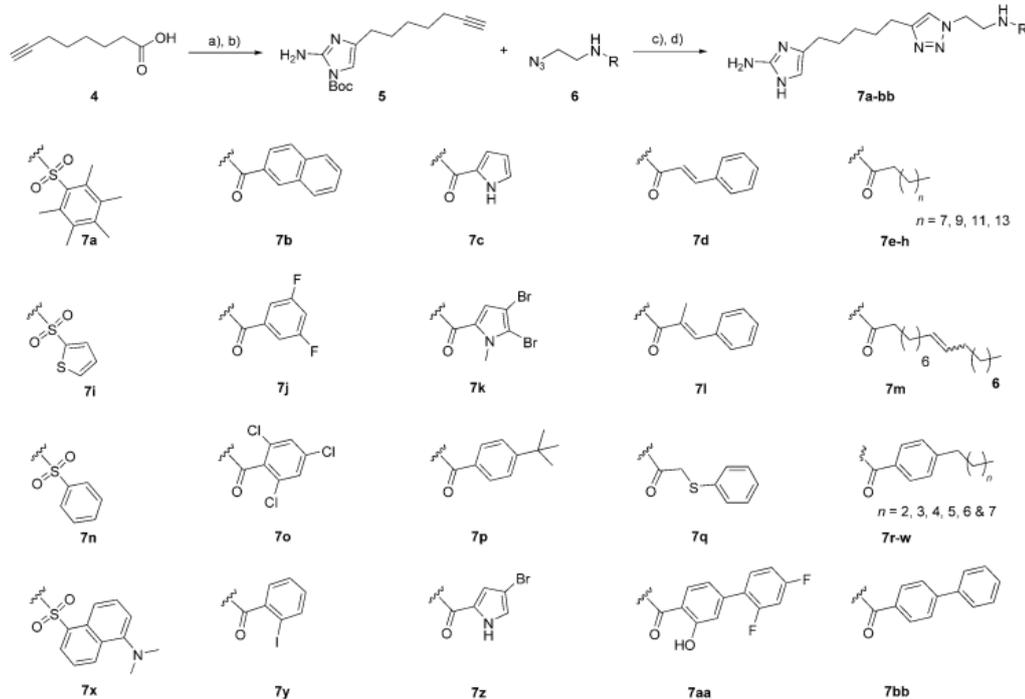
Percobaan lainnya menggunakan 2-AIT menguji *microdilution susceptibility assay* untuk menentukan keberadaan efek resensitasi senyawa ini. Hasil menunjukkan pada bakteri MDRAB yang diberikan 2-AIT pada konsentrasi 75 μM terbukti memiliki efek resensitasi bakteri terhadap antibiotik, dimana hasil MIC menurun lebih dari dua kali lipat pada pemberian antibiotik Imipenem (penurunan 8 kali lipat dari 16 $\mu\text{M}/\text{mL}$ menjadi 2 $\mu\text{M}/\text{mL}$) dan antibiotik Ciprofloxacin (penurunan 4 kali lipat dari 64 $\mu\text{M}/\text{mL}$ menjadi 16 $\mu\text{M}/\text{mL}$).¹⁸

Tabel 1. Hasil uji *microdilution susceptibility assay* 2-AIT dengan perlakuan antibiotik berbeda pada berbagai bakteri tipe *Multi-drug resistant Acinetobacter baumannii* (MDRAB) dan

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA).¹⁸

Organism and antibiotic	MIC $\mu\text{g}/\text{mL}$ of:		
	Drug alone	Drug with 45 μM^a of compound 1	Drug with 75 μM^a of compound 1
MRSA			
Penicilin G	32	4	
Tetracycline	16	16	
Methicilin	256	64	
Ciprofloxacin	4	2	
Compound I	64		
MDRAB			
Imipenem	16		2
Ciprofloxacin	64		16
MDRAB 3340, imipenem	64		8
MDRAB AB0043, imipenem	16		4
MDRAB UH8407, imipenem	1		0.125

Dengan mengetahui struktur dasar 2-AIT dan berdasarkan uji hubungan struktur dan aktivitas, selektivitas dan aktivitas 2-AIT dapat dimodifikasi pada struktur ekor dari 2-aminoimidazole, penelitian ini berlanjut dengan membentuk banyak kemungkinan struktur ekor di bawah ini dan menguji efektivitasnya pada beberapa jenis bakteri, seperti *Multi-drug resistant Acinetobacter baumannii* (MDRAB) (ATCC 19606).¹⁷

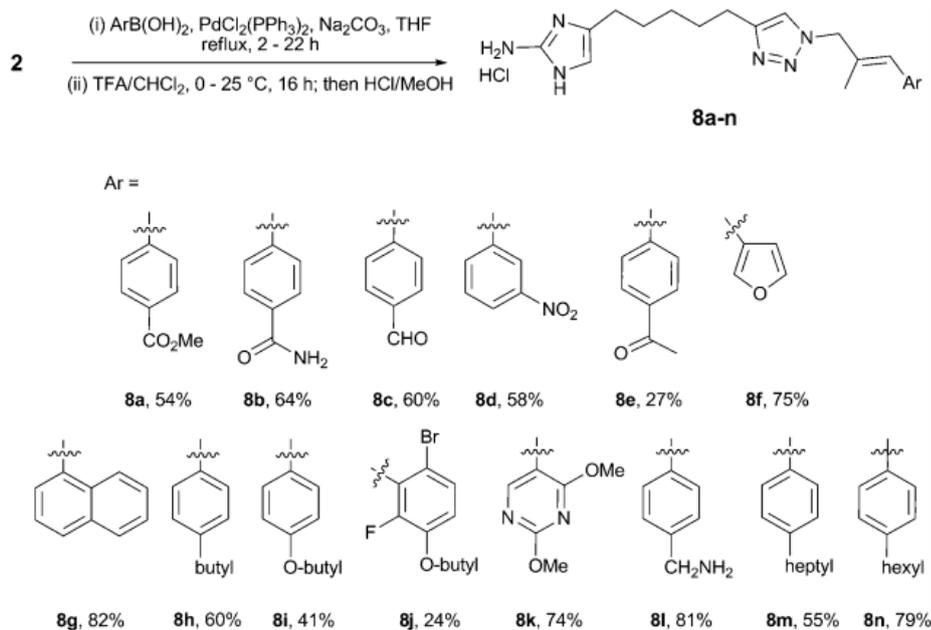


Gambar 3. Hasil sintesis gugus ekor senyawa 2-AIT dengan berbagai reagen a) i: $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 , DMF (cat.), ii: CH_2N_2 , $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, iii: HBr (82 %); b) Boc-guanidin, DMF, RT (59%); c) azida, CuSO_4 , Na-askorbat, EtOH, CH_2Cl_2 , H_2O ; d) asam trifluoroasetat, CH_2Cl_2 (58–94 % dengan dua langkah).¹⁷

Hasil percobaan menunjukkan gugus varian 7u yang mempunyai 7 unit metilen terletak *para* dari gugus amida bersifat potensial antibiofilm dengan memberikan nilai IC₅₀ dan EC₅₀ paling baik bila dibandingkan dengan gugus varian lain yaitu 1.9 µM dan 7.9 µM.¹⁷

Selain dengan cara di atas, gugus ekor pada senyawa 2-AIT dapat dibentuk variasinya dengan sintesis *Suzuki Miyaura cross-coupling* untuk memperbanyak jenis gugus ekor sehingga kita dapat memperoleh senyawa potensial terbaik. Percobaan kali ini menguji toksisitas, efektivitas zat mendispersi biofilm, dan konsentrasi minimum zat yang diperlukan untuk menghambat aktivitas bakteri (MIC). Hasil menunjukkan bahwa terdapat 5 varian (8g-j dan 8n) bersifat potensial

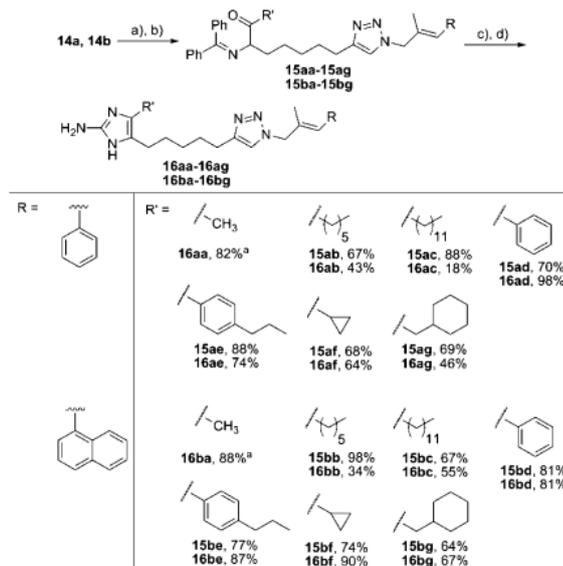
dengan mendispersikan biofilm sekitar lebih dari 94% pada konsentrasi awal 100 µM. Uji toksisitas dengan IC₅₀ menunjukkan penurunan aktivitas bakteri drastis sehingga kemungkinan varian ini bersifat bakterisidal. Uji *microdilution susceptibility assay* dengan rentang 400 – 0.395 µM dilakukan untuk menentukan nilai MIC, dan didapatkan varian 8h, 8i, dan 8j mempunyai sifat antibakterial yang cukup kuat (konsentrasi diatas 6.25 – 12.5 µM akan mematikan seluruh bakteri pada kultur). Sedangkan uji efektivitas mendispersikan biofilm dilakukan seperti percobaan sebelumnya pada pelat mikrotiter 96 lubang, dan didapatkan senyawa 8i paling potensial dalam mendispersikan biofilm *Acinetobacter baumannii* pada angka EC₅₀ pada 44.70 µM.^{18,19}



Gambar 4. Hasil sintesis gugus ekor senyawa 2-AIT dengan sintesis *Suzuki Miyaura cross-coupling*.¹⁹

Terdapat struktur dasar lain yang diubah dari senyawa 2-AIT untuk meningkatkan efektivitas senyawa untuk mendispersi biofilm, seperti dengan melakukan substitusi ganda pada karbon nomor 4 dan 5 dengan memperhatikan uji hubungan struktur dan aktivitas. Senyawa 16ae menunjukkan potensial

antibiofilm terbaik dengan angka IC₅₀ 11.28 µM dan EC₅₀ 44.61 µM. Ada pula struktur turunan 2-AIT lainnya, yang melibatkan penggunaan gugus aril, namun hanya satu varian aril yang bernilai signifikan pada dispersi biofilm *A. baumannii*.^{20,21}

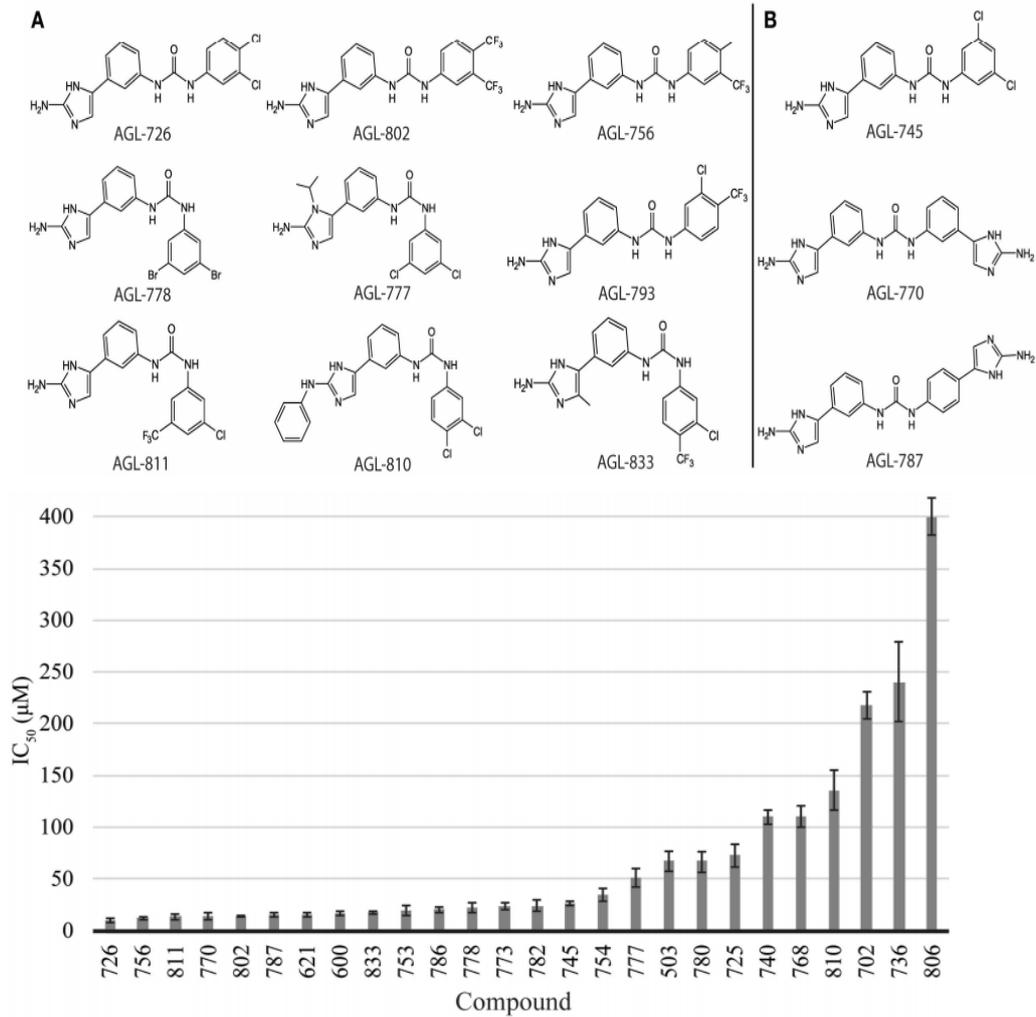


Gambar 5. Hasil sintesis gugus ekor senyawa 2-AIT dengan varian gugus ekor senyawa 4,5 disubstituted 2-AIT.²⁰

Penjelasan bagaimana senyawa turunan 2-AI dapat berpengaruh pada dispersi biofilm secara biomolekular dapat dijelaskan dengan aktivitasnya pada protein spesifik pada bakteri *Acinetobacter baumannii*, yaitu bfmR. Uji *binding* antara senyawa turunan 2-AI dengan sisi aktif bfmR dapat dideteksi dengan peningkatan titik leleh BfmR. Beberapa varian berikut memiliki kemampuan untuk berikatan dengan protein bfmR, dibuktikan dengan

semakin kecil nilai IC₅₀ variannya, semakin baik fungsinya.²²

Selanjutnya dilakukan pengujian *microdilution susceptibility assay* untuk menentukan nilai MIC bakteri dengan perlakuan senyawa AGL-600, AGL-726, dan AGL-833 beserta dengan antibiotik, dan semua kombinasi antara senyawa turunan 2-AI tersebut dengan antibiotik konvensional rata-rata memberikan nilai MIC yang baik pada konsentrasi tertentu (penurunan lebih dari 2 kali lipat sebelumnya).²²



Gambar 6. Beberapa varian senyawa turunan 2-AI yang potensial mendispersi biofilm pada *A. baumannii* dengan berikatan spesifik pada protein bfmR, dibuktikan dengan nilai IC₅₀ masing-masing.²²

Tabel 2. Hasil uji *microdilution susceptibility assay* senyawa turunan 2-AI potensial dengan kombinasi antibiotik konvensional.²²

		AGL-600					
		<i>A. baumannii</i> 1605			<i>A. baumannii</i> 5075		
Antibiotics		0 μ M	30 μ M	60 μ M	0 μ M	30 μ M	60 μ M
Imipenem	MIC (μ g/mL)	32	–	4	32	2	–
	Fold reduction			8		16	
Meropenem	MIC (μ g/mL)	32	–	4	32	2	–
	Fold reduction			8		16	
Doripenem	MIC (μ g/mL)	32	–	8	32	2	–
	Fold reduction			4		16	

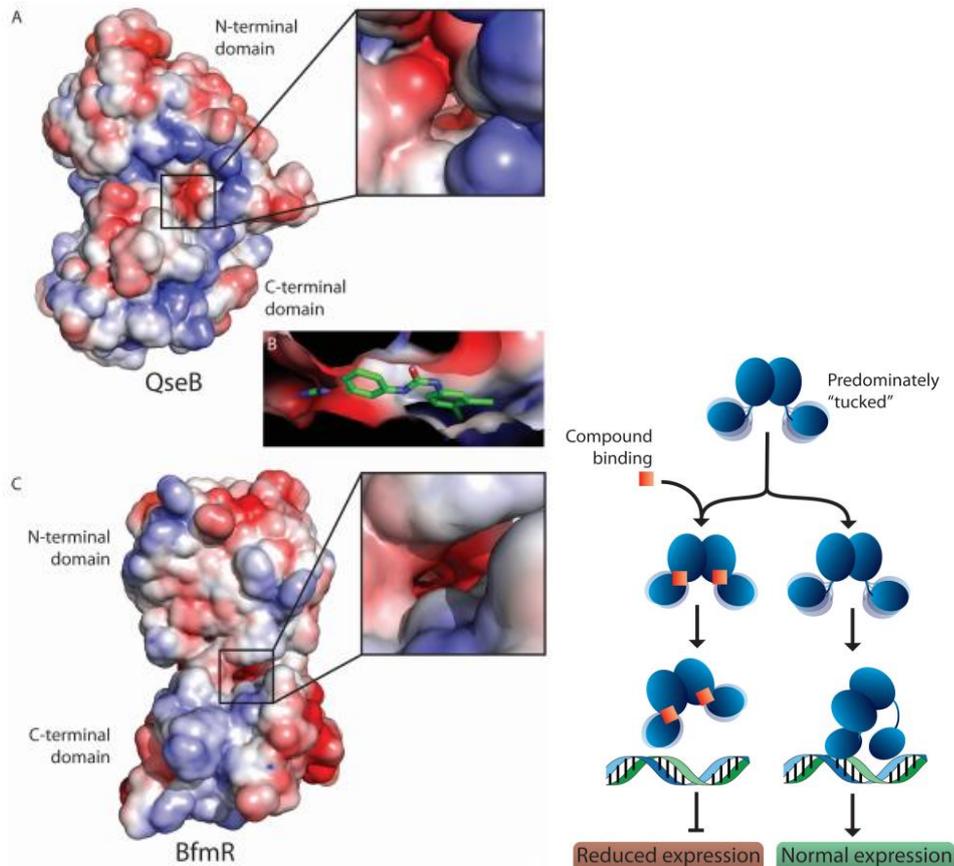
		AGL-726							
		<i>A. baumannii</i> 1605				<i>A. baumannii</i> 5075			
Antibiotics		0 μ M	10 μ M	15 μ M	30 μ M	0 μ M	10 μ M	15 μ M	30 μ M
Imipenem	MIC (μ g/mL)	32	16	8	–	32	–	8	4
	Fold reduction		2	4				4	8
Meropenem	MIC (μ g/mL)	32	8	6	–	32	–	4	2
	Fold reduction		4	5.3				8	16
Doripenem	MIC (μ g/mL)	32	8	6.0	–	32	–	6	1
	Fold reduction		4	5.3				5.3	32

		AGL-833					
		<i>A. baumannii</i> 1605			<i>A. baumannii</i> 5075		
Antibiotics		0 μ M	2 μ M	4 μ M	0 μ M	2 μ M	4 μ M
Imipenem	MIC (μ g/mL)	32	32	4	32	16	8
	Fold reduction		0	8		2	4
Meropenem	MIC (μ g/mL)	32	32	4	32	32	4
	Fold reduction		0	8		0	8
Doripenem	MIC (μ g/mL)	32	32	4	32	16	4
	Fold reduction		0	8		2	8

Hal ini sesuai dengan dasar *modelling* interaksi antara senyawa turunan 2-AI dengan protein bfmR, dan dari temuan tersebut dapat diajukan model inhibisi protein yang berkaitan dengan ekspresi gen terkait biofilm. Penelitian ini menunjukkan bahwa 2-AI secara spesifik menyasar protein bfmR.²²

Beberapa eksperimen dengan 2-AIT yang dikerjakan menyertakan uji toksisitas dengan menghitung angka hemolisis darah menggunakan darah

domba sebagai pembanding, dan nilai HD_{50} berkisar antara 200 – 800 μ M (4,5). Jurnal lain juga memberikan data toksisitas senyawa turunan 2-AIT pada *C. elegans* dimana nilai IC_{50} berada pada kisaran 470 μ M hingga lebih dari 1000 μ M (9). Uji ini mengimplikasikan bahwa senyawa 2-AIT selain potensial sebagai pengobatan mempunyai nilai toksisitas yang relatif kecil pada hewan uji dan layak dilanjutkan hingga tingkat manusia.²³



Gambar 10. Modelling protein QseB pada *Francisella spp.* dan BfmR pada *Acinetobacter baumannii* dan Model hipotetik inhibisi senyawa turunan 2-AI yang berkaitan dengan ekspresi gen pembentuk biofilm.²²

4. KESIMPULAN

Resistensi Antimikroba adalah kondisi di mana mikroba telah membangun kekebalan terhadap satu atau lebih obat yang seharusnya dapat membunuhnya. Spektrum resistensi antimikroba tentunya akan berbeda di luar rumah sakit dibandingkan di dalam rumah sakit karena perbedaan pola konsumsi antibiotik. Hal ini diperparah dengan terdapat struktur biofilm yang membuat antibiotik semakin sulit bekerja, apalagi pada bakteri terkait infeksi rumah sakit seperti *Acinetobacter baumannii*. Alih-alih berpikir untuk membuat antibiotik baru, kita dapat menggunakan pendekatan berbeda untuk membuat pengobatan antibiotik yang telah ada menjadi lebih efektif dengan senyawa turunan 2-aminoimidazole yang mempunyai sifat antibiofilm melalui interaksi dengan gen *bfmR* untuk menghancurkan biofilm yang membuat

bakteri lebih peka terhadap antibiotik. Uji keamanan pun telah dilakukan secara *in vitro* dan *in vivo* pada *C. elegans*, yang menyimpulkan bahwa senyawa-senyawa turunan 2-aminoimidazole jelas mempunyai potensi untuk membantu mengatasi resistensi antimikroba di masa depan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Balsalobre LC, Droga M, Matté MH. *An overview of antimicrobial resistance and its public health significance*. Brazilian Journal of Microbiology. 2014 Apr 18;45(1):1-5.
2. O'Neill J. *Review on antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations*. London: Review on Antimicrobial Resistance; 2014. <<https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for>

- [%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf>](#)
3. Hapsari AP, Wahyuni CU, Mudjianto D. *Pengetahuan petugas surveilans tentang identifikasi healthcare-associated infections di Surabaya*. Jurnal Berkala Epidemiologi. 2018 Aug 30;6(2):130-8.
 4. Kurniawati AFS, Satyabakti P, Arbianti N. *Perbedaan risiko multidrug resistance organisms (MDROs) menurut faktor risiko dan kepatuhan hand hygiene*. Jurnal Berkala Epidemiologi. 2015 Sep 3;3(3):277-89.
 5. Lee C, Lee JH, Park M, Park KS, Bae IK, Kim YB, et al. *Biology of Acinetobacter baumannii: pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options*. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2017 Mar 13;7:55.
 6. Sutandhio S, Widodo ADW, Alimsardjono L, Wasito EB. *Perbandingan distribusi dan pola kepekaan Acinetobacter baumannii terhadap antimikroba di RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode Januari-Maret 2015, April-Juni 2015, dan Januari-Maret 2016*. Jurnal Widya Medika Surabaya. 2018 Apr;4(1):18-23.
 7. Mayasari E, Siregar C. *Prevalence of Acinetobacter baumannii isolated from clinical specimens in Adam Malik Hospital*. Majalah Kedokteran Andalas. 2014 Apr;37(1):1-7.
 8. Karuniawati A, Saharman YR, Lestari DC. *Detection of carbapenemase encoding genes in Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, and Acinetobacter baumannii isolated from patients at Intensive Care Unit Cipto Mangunkusumo Hospital in 2011*. Acta Medica Indonesiana. 2013 Jan 1;45(2):101-6.
 9. Eze EC, Chenia HY, Zowalaty MEE. *Acinetobacter baumannii biofilms: effects of physicochemical factors, virulence, antibiotic resistance determinants, gene regulation, and future antimicrobial treatments*. Infection and Drug Resistance. 2018 Nov 15;11:2277-99.
 10. Yang C, Su P, Moi S, Chuang L. *Biofilm formation in Acinetobacter baumannii: genotype-phenotype correlation*. Molecules. 2019 May 14;24(10):1849.
 11. Hassan WH, Al-Taweel AM, Proksch P. *Two new imidazole alkaloids from Leucetta chagosensis sponge*. Saudi Pharmaceutical Journal. 2009;17(4):295–8.
 12. Russo TA, Manohar A, Beanan JM, Olson R, MacDonald U, Graham J, et al. *The response regulator bfmR is a potential drug target for Acinetobacter baumannii*. mSphere. 2016 May 11;1(3):1-19.
 13. Kim SY, Kim MH, Kim SI, Son JH, Kim S, Lee YC, et al. *The sensor kinase BfmS controls production of outer membrane vesicles in Acinetobacter baumannii*. BMC Microbiology. 2019 Dec 21;19(1):301.
 14. Pakharukova N, Tuittila M, Paavilainen S, Malmi H, Parilova O, Teneberg S, et al. *Structural basis for Acinetobacter baumannii biofilm formation*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2018 May 22;115(21):5558-63.
 15. Singh RP, Lovely CJ. *The Leucetta alkaloids: synthetic aspects*. Bioactive Natural Products Studies in Natural Products Chemistry. 2019;:43–79.
 16. Koswatta PB, Lovely CJ. *Structure and synthesis of 2-aminoimidazole alkaloids from Leucetta and Clathrina sponges*. Natural Product Reports. 2011;28(3):511–28.
 17. Rogers SA, Bero JD, Melander C. *Chemical synthesis and biological screening of 2-aminoimidazole-based bacterial and fungal antibiofilm agents*. ChemBioChem. 2010;11(3):396–410.
 18. Rogers SA, Huigens RW, Cavanagh J, Melander C. *Synergistic effects between conventional antibiotics and 2-aminoimidazole-derived antibiofilm agents*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2010Aug;54(5):2112–8.
 19. Reyes S, Iii RWH, Su Z, Simon ML, Melander C. *Synthesis and biological activity of 2-aminoimidazole triazoles accessed by Suzuki–Miyaura cross-coupling*. Organic & Biomolecular Chemistry. 2011;9(8):3041.



20. Su Z, Peng L, Worthington RJ, Melander C. *Evaluation of 4,5-disubstituted-2-aminoimidazole-triazole conjugates for antibiofilm/antibiotic resensitization activity against MRSA and Acinetobacter baumannii*. ChemMedChem. 2011;6(12):2243–51.
21. Bunders CA, Richards JJ, Melander C. *Identification of aryl 2-aminoimidazoles as biofilm inhibitors in Gram-negative bacteria*. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2010;20(12):3797–800.
22. Milton ME, Minrovic BM, Harris DL, Kang B, Jung D, Lewis CP, et al. *Resensitizing multidrug resistant bacteria to antibiotics by targeting bacterial response regulators: characterization and comparison of interactions between 2-aminoimidazoles and the response regulators bfmR from Acinetobacter baumannii and QseB from Francisella spp.* Frontiers in Molecular Biosciences. 2018;5.
23. Stowe SD, Tucker AT, Thompson R, Piper A, Richards JJ, Rogers SA, et al. *Evaluation of the toxicity of 2-aminoimidazole antibiofilm agents using both cellular and model organism systems*. Drug and Chemical Toxicology. 2012;35(3):310–5.



Tinjauan Pustaka

PERKEMBANGAN TERAPI FARMAKOLOGIS PADA GAGAL JANTUNG AKUT DEKOMPENSASI

Bistamy Muhammad Nursabur¹

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas
Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Sumedang

ABSTRAK

Pendahuluan: Gagal jantung kronik dapat mengalami deteriorasi lebih lanjut menjadi gagal jantung akut dekompensasi, dimana penderita penyakit tersebut menunjukkan prognosis yang buruk. Walaupun terdapat berbagai pilihan dalam standar terapi terkini, terapi-terapi tersebut masih memiliki berbagai kekurangan. Tinjauan pustaka berikut bertujuan untuk membahas perkembangan terapi-terapi terbaru dalam usaha menangani gagal jantung akut dekompensasi secara lebih efektif.

Metode: Tinjauan pustaka berikut ditulis setelah melakukan analisis dan sintesis berbagai buku dan artikel jurnal *full-text* yang didapatkan setelah melakukan penelusuran melalui Google, Google Scholar, PubMed, dan Clinical Key.

Pembahasan: Patomekanisme dari gagal jantung akut dekompensasi utamanya disebabkan oleh aktivasi yang berlebihan dari sistem renin-angiotensin-aldosteron dan sistem saraf simpatetik, yang pada awalnya merupakan bentuk kompensasi kerusakan jantung. Manifestasi gangguan hemodinamik dari gagal jantung akut dekompensasi tersebut akan mengarah pada akumulasi dan redistribusi cairan menuju jaringan-jaringan. BMS-986231 (donor nitroksil murni generasi kedua), adrecizumab (antibodi terhadap adrenomedullin dengan sifat tidak menetralisasi), dan sacubitril-valsartan (inhibitor neprilisin-antagonis reseptor angiotensin II tipe 1) telah dibuktikan secara praklinis dan klinis atas keamanan dan kemampuannya dalam memperbaiki hemodinamik yang terganggu akibat gagal jantung akut dekompensasi.

Simpulan: Terapi-terapi terbaru, yaitu BMS-986231, adrecizumab, dan sacubitril-valsartan, yang memiliki prospek yang baik dalam menangani gagal jantung akut dekompensasi perlu diteliti lebih lanjut untuk membuktikan efektivitasnya yang lebih baik daripada standar manajemen terkini.

Kata Kunci: adrecizumab, BMS-986231, gagal jantung, sacubitril-valsartan



ADVANCEMENT OF PHARMACOLOGICAL THERAPIES TOWARDS ACUTE DECOMPENSATED HEART FAILURE

ABSTRACT

Background: Chronic heart failure could undergo further deterioration as acute decompensated heart failure, which the sufferers will show bad prognosis. Despite various choices available in current standard therapies, these therapies still have several drawbacks. This literature review aims to disclose the development of latest discovered therapies as efforts to manage the acute decompensated heart failure in more effective ways.

Methods: This literature review was written after analyzing and synthesizing several books and full-text journal articles obtained through searching with the aid of Google, Google Scholar, PubMed, and Clinical Key.

Discussion: Pathomechanism of acute decompensated heart failure mainly originated from excessive activation of renin-angiotensin-aldosterone system and sympathetic nervous system, which acted as compensatory mechanisms against cardiac injury at first. The hemodynamics disturbances in acute decompensated heart failure will manifest toward accumulation and redistribution of fluids throughout the body tissues. BMS-986231 (second generation of pure nitroxyl donor), adrelezumab (non-neutralizing antibodies against adrenomedullin), and sacubitril-valsartan (neprilysin inhibitor-type 2 angiotensin II receptor antagonist) has been proved preclinically and clinically regarding their safety and capabilities to improve the hemodynamics imbalances caused by acute decompensated heart failure

Conclusion: The latest discovered therapies, which are BMS-986231, adrelezumab, and sacubitril-valsartan, which have good prospects in managing acute decompensated heart failure need to be explored further to prove their better effectivities than the current standard managements.

Keywords: adrelezumab, BMS-986231, heart failure, sacubitril-valsartan

1. PENDAHULUAN

Modernisasi dari gaya hidup manusia memiliki dampak buruk terhadap berkembangnya epidemik global dari *non-communicable diseases* atau penyakit tidak menular yang mana terdiri atas empat penyakit utama: kanker, penyakit kardiovaskular dan respirasi, serta diabetes mellitus.^[1,2] Gaya hidup berupa merokok, meminum alkohol, dan mengonsumsi makanan asin secara berlebihan dapat meningkatkan risiko terdampak dari penyakit tidak menular.^[3] WHO menyatakan bahwa penyakit tidak menular menjadi penyebab utama dari kematian dimana tingkat mortalitas di seluruh dunia mencapai 41 juta jiwa pada tahun 2018 dan di Indonesia mencapai 1,8 juta jiwa pada tahun 2016. Di antara keempat jenis utama dari penyakit tidak menular, penyakit kardiovaskular menjadi penyakit utama dalam menyumbang jumlah kematian terbanyak yang mencapai 17,9 juta jiwa pada skala global di tahun 2018 dan 65

ribu jiwa pada skala nasional di tahun 2016.^[4,5] Salah satu penyakit kardiovaskular yang penting untuk diselidiki lebih lanjut adalah gagal jantung dimana prevalensinya mencapai 64 juta penderita di seluruh dunia pada tahun 2017. Tambahan pula, gagal jantung memiliki nilai *years lost due to disability* (YLD) sekitar 9 juta jiwa secara global yang menempatkannya menjadi satu di antara enam penyakit utama dalam *Global Burden of Disease* (GBD).^[6,7]

Gagal jantung merupakan sindrom klinis yang disebabkan kerusakan struktur dan fungsi pada myocardium yang dapat diakibatkan oleh beberapa etiologi, di antaranya adalah iskemia, hipertensi, dan diabetes. Kerusakan tersebut akan menyebabkan gangguan pada pemompaan darah dan aliran balik vena.^[8,9] Kedua gangguan tersebut memiliki manifestasi klinis berupa dispnea, batuk, edema pada tungkai bawah, rasa letih, mual, nafsu makan yang berkurang, dan palpitasi.^[8]



Organ jantung pada pekan pertama hingga keempat setelah terjadi gangguan awal akan mengalami keseimbangan antara perbaikan fisiologis dan kerusakan patologis. Namun, apabila berlangsung lebih dari empat pekan, gagal jantung akan berprogresi menuju gagal jantung kronik yang memiliki probabilitas untuk mengalami keadaan inflamasi yang lebih parah.^[10] Kemudian, gagal jantung kronik yang mengalami deteriorasi lebih lanjut akan menyebabkan penderitanya mengalami gagal jantung akut dekompensasi.^[11]

Gagal jantung akut dekompensasi utamanya diasosiasikan dengan beberapa faktor pencetus seperti aritmia, disfungsi katup, dan iskemia akut, yang mana masing-masing meliputi 30% dari kasus-kasus gagal jantung akut dekompensasi.^[12] Mekanisme utama yang menyebabkan terjadinya gagal jantung akut dekompensasi merupakan akumulasi berlebih atau redistribusi dari volume darah dan cairan interstisial. Akumulasi cairan tersebut akan menimbulkan kongesti hemodinamik yang mana memunculkan beberapa manifestasi klinis yang terkait, seperti mengi, dispnea ketika tidur, ortopnea, takikardia, serta edema pada abdomen dan kaki.^[11,13,14] Walaupun gagal jantung akut dekompensasi berasal dari deteriorasi lanjutan dari gagal jantung kronik, manajemen penyakit tersebut berbeda dengan gagal jantung kronik.^[14]

Manajemen terhadap gagal jantung akut dekompensasi berpusat pada stabilisasi hemodinamik, penunjang untuk oksigenasi dan ventilasi, dan peringanan gejala-gejala.^[14] Injeksi intravena dari diuretik, seperti furosemid dan bumetanid, telah umum digunakan untuk mengurangi penumpukan cairan berlebih. Apabila pasien tidak memberikan respons pada diuretik, maka manajemen ultrafiltrasi dapat dilaksanakan. Vasodilator, seperti nitrat dan hidralazin, dapat digunakan pada pasien dengan peningkatan pada tekanan pengisian dan *afterload* dari ventrikel kiri. Apabila pasien tidak merespons baik pada vasodilator atau memiliki tekanan sistolik di bawah 90 mmHg, inotrop, seperti dobutamin, dapat diberikan pada pasien tersebut. Oksigenasi pasien dapat diperbaiki

dengan terapi suplemen oksigen melalui nasal kanul, masker oksigen, atau ventilator mekanik. Terkait salah satu gejala gagal jantung akut dekompensasi, nesiritid yang diberikan melalui intravena dapat digunakan untuk meringankan dispnea yang dialami pasien.^[14-16] Walaupun manajemen-manajemen tersebut lazim digunakan, dalam praktiknya masih terdapat berbagai kekurangan. Penggunaan diuretik yang dapat memperbaiki oksigenasi melalui perbaikan kongesti paru ternyata tidak mampu untuk mengubah faktor-faktor yang menyebabkan terjadinya gagal jantung akut dekompensasi. Alternatif diuretik berupa ultrafiltrasi menunjukkan efikasinya yang mengecewakan dan peningkatan kejadian *adverse effects*. Nitrat yang ditujukan sebagai vasodilator pun tidak mampu mencapai tujuannya pada beberapa pasien gagal jantung. Alternatif vasodilator tersebut yang berupa inotrop juga menunjukkan hasil yang tidak baik dimana fungsinya dalam stabilisasi hemodinamik hanya berlangsung dalam jangka pendek saja. Terapi-terapi yang tidak berhasil tersebut menyebabkan pasien-pasien gagal jantung memerlukan perawatan di rumah sakit. Walaupun tingkat mortalitas pasien-pasien yang dirawat berkisar dari 4-8%, tingkat mortalitas tersebut mengalami peningkatan ketika pasien tersebut dipulangkan mencapai 10-15% dan 20-30% akan memerlukan perawatan kembali di rumah sakit. Fakta-fakta tersebut mengarah pada kebutuhan untuk mengembangkan strategi-strategi baru dalam terapi gagal jantung akut dekompensasi.^[17,18] Maka dari itu, tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengulas beberapa strategi terapi terbaru dalam usaha untuk menangani gagal ginjal akut dekompensasi.

2. METODE

Penulisan tinjauan pustaka berikut diawali dengan pencarian pustaka yang dilakukan dengan bantuan mesin pencari berupa Google, Google Scholar, PubMed, dan Clinical Key. Dalam proses pencarian tersebut, terdapat beberapa kata kunci yang dimasukkan, yaitu *acute decompensated heart failure*, *adrecizumab*, *BMS-98631*, *non-communicable disease*, *pathogenesis*, *therapy*, *treatment*,



sacubitril-valsartan, dan kombinasi kata-kata kunci tersebut. Berdasarkan pustaka yang telah didapatkan, penulis memilih pustaka yang bersifat *full-text*, berkaitan dengan topik, dan dipublikasikan dalam jangka waktu maksimal 10 tahun terakhir. Kemudian, tinjauan pustaka ini ditulis setelah melakukan analisis dan sintesis dari referensi-referensi yang telah didapatkan.

3. PEMBAHASAN

Patomekanisme gagal jantung akut dekompensasi

Curah jantung atau *cardiac output* merupakan salah satu komponen fisiologis dalam kerja dari jantung. Curah jantung didefinisikan sebagai volume darah yang diejeksikan oleh ventrikel per menit, yang mana merupakan hasil perkalian antara volume sekuncup (*stroke volume*) dengan detak jantung. Alterasi dari *preload* (derajat dari distensi miokardium sebelum kontraksi terjadi), kontraktilitas jantung, dan *afterload* (hambatan yang harus dilawan oleh ventrikel agar dapat melakukan ejeksi darah) yang memengaruhi nilai volume sekuncup mampu memanipulasi nilai curah jantung.^[8,19,20] Manipulasi dari nilai curah jantung inilah yang menjadi salah satu faktor terjadinya gagal jantung, baik dengan fraksi ejeksi yang normal atau berkurang.^[21,22]

Gagal jantung dapat terjadi dengan fraksi ejeksi yang berkurang, normal, atau keduanya.^[23] Gagal jantung dengan fraksi ejeksi berkurang dapat terjadi ketika iskemia menyebabkan berkurangnya jumlah miokardium yang fungsional dalam melakukan ejeksi darah. Hipertensi yang tidak terkontrol pun dapat pula menjadi faktor penyebab gagal jantung dengan fraksi ejeksi berkurang melalui peningkatan berlebih dari tekanan yang harus dilawan. Akibat dari keadaan tersebut, *preload* pada ventrikel akan meningkat. Pada awalnya, volume sekuncup akan meningkat sebagai konsekuensi dari kontraktilitas ventrikel kiri yang meningkat. Namun, seiring berjalannya waktu, distensi dari ventrikel kiri tersebut menyebabkan kontraktilitasnya berkurang sehingga kemampuannya untuk mengatasi *afterload* agar ejeksi darah terjadi akan berkurang hingga <40%, dengan kata

lain telah terjadi disfungsi sistol dari ventrikel kiri.^[8,12,23] Manifestasi dari kejadian tersebut berujung pada hipoperfusi dari jaringan-jaringan yang diakibatkan oleh berkurangnya curah jantung.^[8]

Gagal jantung dengan fraksi ejeksi normal (>40%) terjadi ketika iskemia yang menyebabkan reduksi pada konsentrasi ATP mengganggu proses relaksasi miokardium yang mana bergantung pada ATP.^[8,24,25] Fibrosis pada jantung juga berperan dalam patogenesis gagal jantung dengan fraksi ejeksi normal dimana fibrosis menyebabkan berkurangnya daya regang dari ventrikel kiri (*left ventricular compliance*) sehingga tekanan pengisian ventrikel kiri (*left ventricular filling pressure*) akan tetap berada dalam nilai yang tinggi.^[24,26] Kedua hal ini akan berlanjut menuju berkurangnya nilai curah jantung akibat disfungsi diastol dari ventrikel kiri tersebut dengan mekanisme yang sama dengan gagal jantung dengan fraksi ejeksi berkurang, yaitu melalui pengurangan kontraktilitas ventrikel. Tambahan pula, disfungsi ventrikel kiri, baik sistolik maupun diastolik, akan menyebabkan terjadinya elevasi pada tekanan atrium kiri yang berlanjut menjadi elevasi tekanan kapiler paru-paru sehingga menyebabkan kongesti paru-paru.^[8,12]

Berkurangnya curah jantung pada gagal jantung akan menginisiasi mekanisme kompensasi dari tubuh melalui aktivasi sistem neurohormonal yang terdiri dari dua komponen: sistem renin-angiotensin-aldosteron (SRAA) dan sistem saraf simpatetik.^[27] Aktivasi SRAA diawali dengan stimulasi baroreseptor pada dinding arteriol aferen ginjal oleh tekanan perfusi yang berkurang untuk melepaskan renin, enzim jenis aspartil protease, dari sel jukstaglomerulus melalui jalur yang melibatkan peran kalsium.^[28,29] Renin selanjutnya berperan dalam memotong 10 asam amino dari angiotensinogen, yang utamanya disintesis dalam hati, untuk membentuk angiotensin I dan meninggalkan sebuah protein yang tersusun atas 98% protein induk yang disebut sebagai des(angiotensin I)angiotensinogen (des(AngI)AGT). Fungsi fisiologis dari des(AngI)AGT belum diketahui, sedangkan angiotensin



I memiliki fungsi vasokonstriksi walaupun tidak mampu mengubah fungsi sirkulasi secara signifikan.^[28,30,31] Angiotensin I selanjutnya akan diubah oleh *angiotensin-converting enzyme* (ACE) dalam pembuluh darah paru-paru untuk membentuk angiotensin II.^[31] Angiotensin II memiliki fungsi untuk vasokonstriksi arterial sistemik yang berperan dalam mempertahankan tekanan darah dan aliran darah menuju organ-organ vital (otak dan jantung). Dalam kaitannya dengan jantung, angiotensin II dapat menyebabkan hipertrofi miosit dan fibroblas serta deposisi kolagen yang akan menyebabkan terjadinya fibrosis miokardium. Selain itu, angiotensin II mampu menginisiasi sintesis aldosteron dengan berikatan dengan reseptor AngII tipe 1 (AT₁). Sintesis aldosteron tersebut dijalankan melalui dua tahap utama: mobilisasi kolesterol dari droplet lipid menuju mitokondria dan aktivasi kolesterol ester hidrolase. Aldosteron yang telah disintesis tersebut akan memiliki fungsi yang sama dengan angiotensin II dalam meningkatkan retensi natrium dan air dari ginjal sehingga meningkatkan volume cairan intravaskular dan tekanan darah.^[23,28,32] Peningkatan vasonkonstriksi sistemik akan menyebabkan terjadinya pengaktifan lebih lanjut dari SRAA dan peningkatan *afterload* yang menyebabkan terjadinya redistribusi cairan menuju paru-paru. Peningkatan volume cairan intravaskular akan menyebabkan terjadinya edema paru-paru dan perifer yang akan menyebabkan terjadinya akumulasi cairan sehingga memperparah disfungsi dari ventrikel kiri.^[8,21,33] Akumulasi dan redistribusi dari cairan tersebut juga memperparah keadaan kongesti yang menjadi sebab utama dari munculnya gejala-gejala pada gagal jantung akut dekompensasi.^[11,34]

Aktivasi dari sistem saraf simpatetik diawali distimulasi oleh penurunan tekanan arteri rata-rata (*mean arterial pressure*) yang diakibatkan penurunan curah jantung. Sistem saraf simpatetik bekerja melalui pelepasan epinefrin dan norepinefrin yang akan berikatan melalui reseptor α dan β untuk meningkatkan detak dan kontraktilitas jantung serta konstriksi

pembuluh darah untuk meningkatkan tekanan arteri rata-rata. Aktivasi pada reseptor tersebut dapat pula mengarah pada stimulasi SRAA yang bekerja sebagaimana disebutkan pada paragraf sebelumnya. Selain itu, distribusi saraf tersebut pada vena mampu mereduksi kapasitansi vena *splanchnic* sehingga menyebabkan terjadinya mobilisasi darah tambahan menuju volume efektif darah yang bersirkulasi; akibatnya, *preload* pada jantung akan meningkat sehingga menyebabkan kongesti paru-paru. Pada awalnya, fungsi kompensasi dari sistem saraf simpatetik tersebut dapat membantu kerja dari jantung, namun stimulasi yang berlebihan dalam jangka waktu yang panjang akan memperparah disfungsi ventrikel kiri disebabkan peningkatan *preload* dan *afterload* pada jantung.^[8,21,35-37]

Bristol-Myers Squibb-986231: donor nitroksil

Keadaan fisiologis dan patofisiologis dari jantung dan pembuluh darah dipengaruhi oleh sebuah gas yang dahulu hanya dikenal sebagai gas beracun, yaitu hidrogen sulfida (H₂S), yang dapat disintesis secara endogen. Dalam menjalankan fungsinya untuk vasodilatasi, stimulasi angiogenesis, atenuasi terhadap apoptosis, dan antioksidasi, H₂S melakukan cakap silang (*cross talk*) dengan nitrogen monoksida (NO), yang dapat disintesis secara endogen pula.^[38] Salah satu bentuk interaksi H₂S-NO dapat menghasilkan nitroksil (HNO) intraseluler melalui jalur yang melibatkan *transient receptor potential channel A1* (TRPA1) dan *calcitonin gene-related peptide* (CGRP).^[39] Walaupun nitroksil telah menarik perhatian para peneliti sejak awal abad 20, penelitian yang lebih ekstensif baru dilakukan kembali akhir-akhir ini setelah terdapat beberapa penemuan terkait potensi biologisnya.^[40]

Nitroksil, dikenal pula sebagai nitroksil hidrida dalam tata penamaan berdasarkan IUPAC, merupakan bentuk terprotonasi dari NO yang mengalami reduksi satu elektron.^[41] Beberapa studi menunjukkan bahwa mekanisme biologis dari nitroksil didasarkan pada konversinya menjadi NO. Hal yang menjadikan nitroksil lebih unggul dibandingkan NO adalah reaktivitasnya



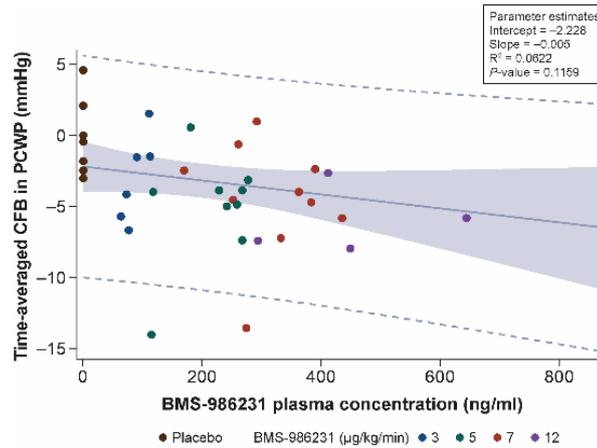
yang lebih tinggi terhadap tiol.^[42] Sebagai elektrofil, nitrogen pada nitroksil mampu mengoksidasi protein-protein yang mengandung tiol, seperti aldehyd dehidrogenase, gliserol 3-fosfat dehidrogenase, dan reseptor rianodin pada retikulum sarkoplasma jantung. Nitroksil juga dapat bertindak sebagai nukleofil dalam mereduksi metaloprotein, seperti *soluble guanylyl cyclase* (sGC), protein yang mengandung heme, yang memiliki kaitan fungsi dengan pembuluh darah.^[40,43] Sifat unik lain dari nitroksil dibandingkan NO dan molekul nitrogen lainnya adalah kapabilitasnya dalam bereaksi dengan nitroksil lainnya (*self reactive*) dalam menghasilkan dinitrogen oksida dan air. Instabilitas tersebut menyebabkan nitroksil tidak dapat disimpan dan harus dihasilkan secara tidak langsung melalui keberadaan donor nitroksil.^[44,45]

Pada tahun 1901, *Angeli's salt* ($\text{Na}_2\text{N}_2\text{O}_3$) ditemukan oleh Angelo Angeli yang dapat berfungsi sebagai donor nitroksil dengan berdekomposisi cepat ($t_{1/2} = 2-3$ menit) menjadi nitroksil dan nitrit. Kemampuannya untuk menghasilkan efek vasodilasi, inotropik, dan lusitropik, tidak cukup untuk menjadikan *Angeli's salt* layak digunakan dalam keperluan klinis disebabkan sifatnya yang tidak stabil.^[17,46,47] Donor nitroksil murni (hanya menghasilkan nitroksil sebagai produk yang aktif) generasi pertama yang diteliti pada abad ini, CXL-1020, menunjukkan kemampuannya untuk menghasilkan efek vasodilasi, inotropik, dan lusitropik pula. Namun, efek toksisitas yang dihasilkan ketika injeksi donor tersebut membuat penelitian tersebut diberhentikan. Donor nitroksil murni generasi kedua pun dikembangkan, yaitu Bristol-Myers Squibb-986231 (BMS-986231) dengan rumus kimia $\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}_4\text{S}$.^[46]

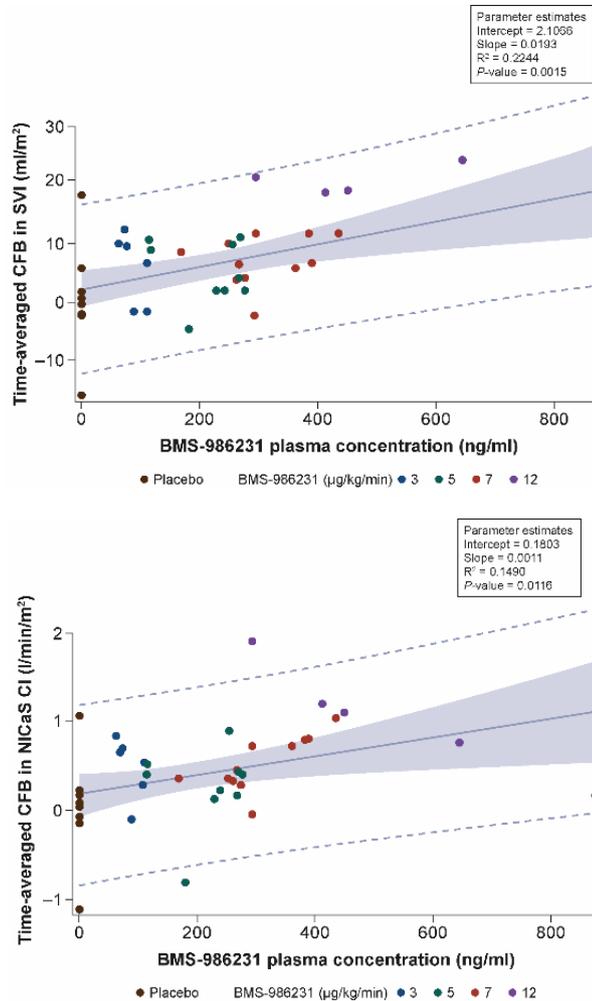
BMS-986231, dahulu disebut sebagai CXL-1427, mendonorkan

nitroksil melalui dekomposisi kimiawi ketika terpapar dengan pH netral pada aliran darah. BMS-986231 menunjukkan kemampuannya untuk menghasilkan efek inotropik dan lusitropik positif serta vasodilatasi yang dibuktikan dengan reduksi hubungan volume dengan tekanan akhir diastolik serta perbaikan pada rasio fraksi ejeksi terhadap fraksi pemendekan area (*fractional area shortening*), hubungan volume dengan tekanan akhir sistolik, dan *preload* pada studi preklinis.^[48,49] Efek inotropik dan lusitropik positif tersebut berasal dari reaktivitas nitroksil dengan rianodin yang meningkatkan probabilitas pelepasan ion kalsium dari retikulum sarkoplasma menuju sitoplasma dan reaktivitasnya terhadap *sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase 2a* (SERCA2a) yang meningkatkan kemampuannya untuk mereabsorpsi ion kalsium kembali ke retikulum sarkoplasma. Sedangkan, efek vasodilatasi tersebut dimediasi oleh aktivasi sGC yang diikuti oleh peningkatan cGMP.^[17] Studi klinis fase satu menunjukkan keamanan BMS-986231 pada pasien sehat dimana hanya *adverse events* yang dihasilkannya hanya sakit kepala yang dapat diatasi dengan hidrasi. Selain itu, karakteristik farmakokinetik BMS-986231 menunjukkan eliminasinya yang cepat dan paruh waktunya yang singkat (0,7 sampai 2,5 jam) dalam rentang dosis dari 0,1 sampai 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{menit}$.^[48] Studi klinis fase 2a pada pasien dengan gagal jantung akut dekompensasi disertai pengurangan fraksi ejeksi menunjukkan keamanan dan tolerabilitas dari penggunaan BMS-986231. Selain itu, BMS-986231 juga menunjukkan kemampuannya dalam mengurangi tekanan baji kapiler paru (*pulmonary capillary wedge pressure/ PCWP*) dan meningkatkan curah jantung (Gambar 1 dan 2).^[49]





Gambar 1. Grafik penurunan tekanan baji kapiler paru pada pasien gagal jantung akut dekompensasi melalui pemberian BMS-986231.^[49]



Gambar 2. Grafik peningkatan curah jantung pada pasien gagal jantung akut dekompensasi melalui pemberian BMS-986231 yang ditandai dengan peningkatan *stroke volume index*/SVI (atas) dan *cardiac index*/CI (bawah).^[49]

Adrecizumab: antibodi terhadap adrenomedulin

Pada tahun 1993, Kitamura dan para koleganya menemukan sebuah peptida baru, adrenomedulin, yang diisolasi dari jaringan tumor manusia berupa *pheochromocytoma*. Adrenomedulin dikodekan oleh gen tunggal yang terletak pada kromosom 11 yang terdiri atas empat ekson dan tiga intron. Hasil transkripsi gen tersebut akan dilanjutkan dengan proses translasi yang menghasilkan prepro-adrenomedulin dengan jumlah asam amino sebanyak 185. Peptida sinyal pada ujung amino dari peptida tersebut akan dipotong untuk menghasilkan pro-adrenomedulin dengan jumlah asam amino sebanyak 164. Pro-adrenomedulin selanjutnya akan dipotong untuk menghasilkan empat buah peptida, dimana salah satunya merupakan adrenomedulin inaktif. Adrenomedulin inaktif tersebut akan mengalami proses amidasi pada ujung karboksilnya untuk menghasilkan adrenomedulin aktif.^[50-52] Sintesis tersebut tidak terbatas pada jaringan *pheochromocytoma* saja, namun juga pada jantung, paru-paru, ginjal, jaringan adiposa, dan endotelium.^[53]

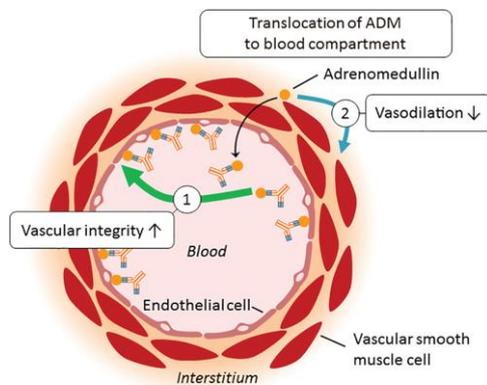
Dalam kaitannya dengan sistem kardiovaskular, adrenomedulin memainkan beberapa peran penting.^[54] Faktanya, konsentrasi adrenomedulin yang meningkat saat gagal jantung akut dekompensasi menjadikannya salah satu biomarker terhadap penyakit tersebut.^[55,56] Adrenomedulin memiliki efek vasodilatasi yang poten terhadap sirkulasi sistemik maupun spesifik terhadap pembuluh darah otak, paru-paru, dan ginjal. Efek vasodilatasi tersebut dimediasi oleh peningkatan konsentrasi melalui ikatan antara adrenomedulin dengan kompleks reseptor-koreseptor berupa *CT-like receptor* (CLR) dan *receptor activity-modifying protein* (RAMP). Selain itu, efek vasodilatasi juga berasal dari induksi sintesis NO ketika adrenomedulin berikatan dengan endotelium.^[51,54] Adrenomedulin juga memiliki efek angiogenesis serta mengurangi permeabilitas pembuluh darah melalui peningkatan integritasnya, tak terkecuali pada pembuluh di paru-paru.^[57,58] Efek adrenomedulin pada jantung ditunjukkan

dengan kemampuannya untuk meningkatkan curah jantung dan menurunkan tekanan darah pada pria sehat dan pasien dengan gagal jantung. Studi yang menunjukkan adrenomedulin memiliki efek dalam meningkatkan kontraktilitas jantung bersifat inkonklusif, sebab terdapat beberapa studi yang menunjukkan hasil yang berlawanan atau tidak menunjukkan efek terhadap kontraktilitas sama sekali. Sebuah studi lainnya menunjukkan bahwa adrenomedulin pada awalnya mampu menginduksi jalur G_s untuk aktivasi protein kinase A (meningkatkan kontraktilitas), namun dalam jangka panjang akan menginduksi jalur G_i untuk inhibisi protein kinase A (menurunkan kontraktilitas). Tambahan pula, adrenomedulin mampu menghambat hipertrofi dan fibrosis pada jantung. Dalam interaksinya dengan SRAA, adrenomedulin berfungsi untuk menghambat sistem tersebut. Selain itu, adrenomedulin juga menghambat konsumsi air dan nafsu makan terhadap garam (*salt appetite*).^[54,59] Walaupun adrenomedulin memiliki efek menguntungkan yang luas, administrasi adrenomedulin dinilai tidak memungkinkan untuk diadopsi sebagai bentuk terapi. Hal tersebut disebabkan keterbatasan sifat farmakokinetiknya yang memiliki paruh waktu sekitar 22 menit dimana eliminasinya dimediasi terutama oleh neprilisin. Selain itu, efeknya yang luas berimplikasi pada pentingnya untuk membatasi persinyalan adrenomedulin agar tidak berlebihan. Salah satu cara untuk mengatasi keterbatasan farmakokinetik dan membatasi persinyalannya adalah dengan administrasi antibodi yang mampu berikatan dengan adrenomedulin.^[58,60,61]

Adrecizumab merupakan antibodi monoklonal yang telah dihumanisasi yang bekerja dengan berikatan pada ujung amino dari adrenomedulin (Gambar 3). Ikatannya dengan adrenomedulin hanya menghambat aktivitas adrenomedulin secara parsial dan bersifat tidak menetralkan adrenomedulin. Karakteristik tersebut bersama dengan paruh waktu adrecizumab selama 15 hari membuat adrecizumab mampu meningkatkan konsentrasi plasma dari adrenomedulin sehingga mampu



meningkatkan integritas (mengurangi permeabilitas) pembuluh darah. Massa molekulernya yang tinggi, 160 kilodalton, membuat adrenomedulin tidak dapat melintasi pembuluh darah menuju interstisium sehingga fungsi vasodilatasinya akan berkurang. Studi praklinis menunjukkan kemampuan adrecizumab dalam memperbaiki fungsi hemodinamik dan ginjal serta mengurangi inflamasi sistemik dan ekspresi *inducible NO synthase* (iNOS) pada hewan yang mengalami inflamasi sistemik dan syok sepsis. Studi tersebut juga menunjukkan keamanan dari adrecizumab sebagaimana hasil dari studi klinis fase 1 pada pasien yang sehat. Studi klinis fase 1 tersebut juga menunjukkan kemampuan adrecizumab untuk mengurangi persepsi sakit (*illness*) pada pasien sehat. Studi fase 2 untuk mengujikan adrecizumab pada pasien dengan gagal jantung akut dekomposisi sedang dalam tahap preparasi. Studi tersebut memiliki hipotesis bahwa dengan kemampuan adrecizumab dalam meningkatkan integritas pembuluh darah, maka kongesti pada jaringan-jaringan akan berkurang sehingga mengurangi dispnea dan perawatan kembali dari pasien ke rumah sakit.^[58,61-63]

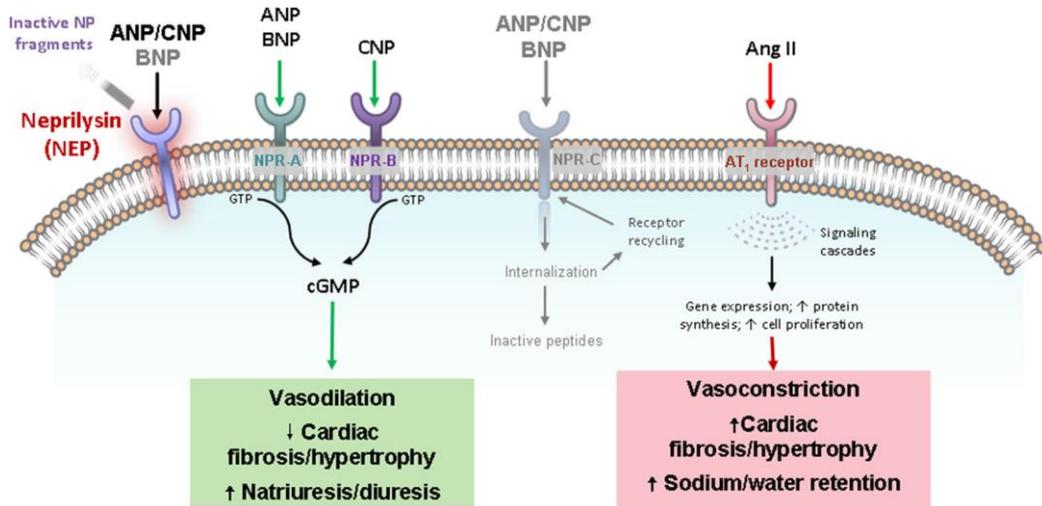


Gambar 3. Mekanisme kerja dari adrecizumab (ADM) melalui berikatan dengan adrenomedulin.^[58]

Sacubitril-valsartan: inhibitor neprilisin-antagonis reseptor angiotensin II tipe 1

Neprilisin, yang dikenal pula dengan endopeptidase netral, endoprotease, enkefalinase, dan berbagai istilah lainnya, merupakan sebuah metallo-endopeptidase yang bergantung terhadap seng dengan panjang asam amino sebanyak 749 residu. Protein yang dikodekan oleh kromosom 3 tersebut dapat ditemukan dalam dua bentuk: terlarut atau terikat membran. Neprilisin terlarut dapat ditemukan dalam darah, urin, dan cairan serebrospinal. Bentuk terikat membran dari neprilisin terdistribusi secara luas pada sistem gastrointestinal, saluran genitalia, tiroid, otak, paru-paru, kelenjar adrenal, ginjal, pembuluh darah perifer, dan jantung. Implikasinya, neprilisin memiliki substrat yang luas, dimana neprilisin bekerja utamanya dengan memotong peptida pada sisi amino dari residu fenilalanin, leusin, dan metionin. Dalam kaitannya dengan sistem kardiovaskular, neprilisin berperan dalam menghambat kerja dari peptida natriuretik (tipe A, B, dan C), adrenomedulin, bradikinin, angiotensin I dan II, dan endotelin-1; dengan afinitas tertinggi terhadap peptida natriuretik tipe A dan C serta angiotensin I dan II. Dengan demikian, inhibisi terhadap neprilisin akan menghasilkan efek akhir berupa meningkatkan natriuresis dan vasodilasi serta menurunkan hipertrofi dan fibrosis pada jantung. Namun, efek lain dari inhibisi neprilisin akan mengarah pada peningkatan konsentrasi plasma dari angiotensin II sehingga menimbulkan aktivitas SRAA yang berpotensi untuk memperparah keadaan gagal jantung akut dekomposisi. Hal tersebut dibuktikan dengan efektivitas yang rendah dari inhibisi tunggal terhadap neprilisin saja. Pembatasan fungsi dari konsentrasi angiotensin II yang meningkat tersebut tidak aman apabila dilakukan melalui inhibisi ACE, melainkan keamanan tersebut dapat dicapai ketika pembatasan tersebut dilakukan melalui antagonis terhadap reseptor angiotensin II (Gambar 4).^[64-72]

Sacubitril-valsartan, dikenal sebelumnya sebagai LCZ696,



Gambar 4. Mekanisme kerja dari neprilisin, peptida natriuretik, dan angiotensin II pada reseptor angiotensin II tipe 1 (AT₁).^[66]

merupakan obat kombinasi baru dengan mekanisme kerja berupa inhibisi neprilisin yang dimediasi oleh sacubitril dan inhibisi reseptor angiotensin II tipe 1 yang dimediasi oleh valsartan. Selain efek yang disebutkan di atas, inhibisi terhadap neprilisin akan menyebabkan terjadinya inhibisi terhadap protein *phosphatase and tensin homolog* (PTEN). Efek hilir dari inhibisi PTEN adalah aktivasi beberapa protein yang akan berimplikasi pada penghambatan kematian miokardiosit, penurunan hipertrofi jantung, dan peningkatan kontraktilitas miosit.^[73,74] Valsartan bekerja sebagai antagonis terhadap reseptor angiotensin II tipe 1 yang mengalami peningkatan ekspresi seiring miosit mengalami peregangan.^[75] Inhibisi spesifik terhadap reseptor angiotensin II tipe 1 menimbulkan efek anti-hipertrofi, anti-fibrosis, serta penghambatan terhadap sekresi aldosteron dan reabsorpsi natrium, tanpa menimbulkan efek inhibisi terhadap reseptor angiotensin II tipe 2. Reseptor angiotensin II tipe 2 tersebut kemudian dapat tetap distimulasi oleh angiotensin II yang mana konsentrasinya meningkat akibat inhibisi terhadap neprilisin untuk menghasilkan efek vasodilatasi.^[76,77]

Beberapa penelitian klinis pada pasien-pasien yang menderita gagal jantung akut dekompensasi dengan

reduksi pada fraksi ejeksi menunjukkan efektivitas dan keamanan administrasi dari sacubitril-valsartan. Efektivitas tersebut ditunjukkan dengan pengurangan pada konsentrasi ujung amino dari peptida natriuretik tipe B, troponin jantung, dan *soluble suppression of tumorigenicity 2* (sST2) yang mana keberadaan biomarker-biomarker tersebut menunjukkan terjadinya stress hemodinamik dan kerusakan pada miokardium. Pasien-pasien yang diberikan terapi dengan sacubitril-valsartan pun menunjukkan prognosis yang baik serta pengurangan pada perawatan kembali di rumah sakit dalam jangka waktu 30 hari setelah diperbolehkan untuk pulang.^[78-84] Sacubitril-valsartan menimbulkan pula efek reduksi pada biomarker profibrosis, peningkatan biomarker degradasi kolagen, dan perbaikan pada fraksi ejeksi ventrikel kiri.^[83,85] Efek dari sacubitril-valsartan yang seringkali dibandingkan dengan enalapril, inhibitor ACE, membuktikan efek benefisial sacubitril valsartan yang lebih tinggi dibandingkan enalapril yang terdistribusi ke dalam semua kelas umur.^[86,87] Aplikasi klinis dari sacubitril-valsartan membutuhkan penurunan dosis pada pasien-pasien dengan risiko tinggi terdampak penyakit yang lebih parah,

dimana dibuktikan bahwa penurunan dosis tersebut menunjukkan efek

benefisial sacubitril-valsartan yang tetap sama relatif terhadap enalapril yang diturunkan dosisnya pula ketika dibandingkan dengan efek benefisial sacubitril-valsartan relatif terhadap enalapril pada dosis yang tidak diturunkan dosisnya.^[88,89] Analisis Australia.^[90-92] Namun, kriteria inklusi pasien yang digunakan dalam uji acak terkendali dari penelitian-penelitian di atas masih memiliki kekurangan dimana eligibilitas tersebut tidak diasosiasikan dengan prognosis yang lebih buruk sehingga perlu adanya parameter baru selain dari ejeksi fraksi ventrikel kiri.^[93]

4. SIMPULAN

Penelitian terhadap terapi-terapi baru menampilkan prospek yang baik dalam upaya menangani gagal jantung akut dekomposisi secara lebih efektif dibandingkan beberapa manajemen yang masih menjadi standar terkini. BMS-986231, donor nitroksil murni generasi kedua, menunjukkan kemampuannya dalam perbaikan pada jantung melalui efek lusitropik dan inotropik positif, vasodilatasi, dan peningkatan curah jantung serta keamanan penggunaannya ketika diujikan secara praklinis serta klinis fase 1 dan 2. Adrecizumab, antibodi monoklonal yang tidak bersifat menetralisasi terhadap adrenomedulin, menunjukkan kemampuannya untuk perbaikan fungsi hemodinamik dan ginjal yang berpengaruh pada fisiologis jantung serta keamanan administrasinya dalam studi praklinis dan klinis fase 1. Sacubitril-valsartan, inhibitor neprilisin-antagonis reseptor angiotensin II, menunjukkan efektivitas, dibuktikan dengan penurunan berbagai biomarker terkait gagal jantung akut dekomposisi, dan keamanannya ketika diaplikasikan pada pasien dengan gagal jantung akut dekomposisi. Dengan prospek yang baik dari ketiga jenis terapi tersebut, diharapkan akan dilakukannya penelitian lebih lanjut hingga membuktikan efektivitasnya yang lebih baik sebagai terapi-terapi terhadap gagal jantung akut dekomposisi daripada standar terkini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sakharoff M. Buteyko Breathing Technique and Ketogenic Diet as

komparasi penggunaan sacubitril-valsartan terhadap enalapril menunjukkan efektivitas biayanya yang lebih baik di Amerika Serikat, Denmark, dan Kolombia, namun hal tersebut tidak terbukti lebih baik di

1. Potential Hormetins in Nonpharmacological Metabolic Approaches to Health and Longevity. *The Science of Hormesis in Health and Longevity*. 2019;:257-274.
2. Kishore S, Reddy K. Non-communicable Diseases. *Manson's Tropical Infectious Diseases*. 2014;:848-853.e1.
3. Norris K, Williams S, Nicholas S, Agodoa L. Current View on CKD Risk Factors: Traditional, Noncommunicable Diseases—Diabetes, Hypertension, and Obesity. *Chronic Kidney Disease in Disadvantaged Populations*. 2017;:183-190.
4. Non communicable diseases [Internet]. Who.int. [cited 23 December 2020]. Available from: <https://www.who.int/newsroom/factsheets/detail/noncommunicable-diseases>
5. [Internet]. Who.int. 2018 [cited 23 December 2020]. Available from: https://www.who.int/nmh/countries/idn_en.pdf
6. James SL, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018;392:1789-1858.
7. Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture. *The Lancet*. 2015;385(9970): 812–824.
8. Kemp C, Conte J. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular Pathology*. 2012;21(5):365-371.
9. Inamdar A, Inamdar A. Heart Failure: Diagnosis, Management and Utilization. *Journal of Clinical Medicine*. 2016;5(7):62.
10. Dick S, Epelman S. Chronic Heart Failure and Inflammation.



- Circulation Research. 2016;119(1):159-176.
11. Xanthopoulos A, Butler J, Parissis J, Polyzogopoulou E, Skoularigis J, Triposkiadis F. Acutely decompensated versus acute heart failure: two different entities. *Heart Failure Reviews*. 2019;25(6):907-916.
 12. Hummel A, Empen K, Dörr M, Felix S. De Novo Acute Heart Failure and Acutely Decompensated Chronic Heart Failure. *Deutsches Aerzteblatt Online*. 2015;.
 13. Aronson D, Darawsha W, Atamna A, Kaplan M, Makhoul B, Mutlak D et al. Pulmonary Hypertension, Right Ventricular Function, and Clinical Outcome in Acute Decompensated Heart Failure. 2013.
 14. Raj L, Maidman S, Adhyaru B. Inpatient management of acute decompensated heart failure. *Postgraduate Medical Journal*. 2019;96(1131):33-42.
 15. Pauly D. Managing Acute Decompensated Heart Failure. 2014.
 16. Puspita D, Fadil M. Penggunaan Ventilasi Mekanik pada Gagal Jantung Akut. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2020;9(Supplement 1):194–203.
 17. Kemp-Harper B, Horowitz J, Ritchie R. Therapeutic Potential of Nitroxyl (HNO) Donors in the Management of Acute Decompensated Heart Failure. *Drugs*. 2016;76(14):1337-1348.
 18. Krzysztofik J, Ponikowski P. Current and emerging pharmacologic options for the management of patients with chronic and acute decompensated heart failure. 2017.
 19. Mehta Y. Newer methods of cardiac output monitoring. *World Journal of Cardiology*. 2014;6(9):1022.
 20. Vincent J. Understanding cardiac output. *Critical Care*. 2008;12(4):174.
 21. Hartupee J, Mann D. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology*. 2016;14(1):30-38.
 22. Borlaug B. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology*. 2014;11(9):507-515.
 23. Hammond D, Smith M, Lee K, Honein D, Quidley A. Acute Decompensated Heart Failure. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2016;33(8):456-466.
 24. Loscalzo J. *Harrison's cardiovascular medicine*. New York: McGraw-Hill Medical; 2010.
 25. Elgebaly S, Poston R, Todd R, Helmy T, Almaghraby A, Elbayoumi T et al. Cyclocreatine protects against ischemic injury and enhances cardiac recovery during early reperfusion. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2019;17(9):683-697.
 26. Walley K. Sepsis-induced myocardial dysfunction. *Current Opinion in Critical Care*. 2018;24(4):292-299.
 27. van der Velde A, Meijers W, de Boer R. Biomarkers for Risk Prediction in Acute Decompensated Heart Failure. *Current Heart Failure Reports*. 2014;11(3):246-259.
 28. Sayer G, Bhat G. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Heart Failure. 2014.
 29. Kurtz A. Control of Renin Synthesis and Secretion. *American Journal of Hypertension*. 2012;25(8):839-847.
 30. Lu H, Cassis L, Kooi C, Daugherty A. Structure and functions of angiotensinogen. *Hypertension Research*. 2016;39(7):492-500.
 31. Hall J, Guyton A. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. Philadelphia: Elsevier; 2016.
 32. Hattangady N, Olala L, Bollag W, Rainey W. Acute and chronic regulation of aldosterone production. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2012;350(2):151-162.
 33. Colombo P, Doran A, Onat D, Wong K, Ahmad M, Sabbah H et al. Venous Congestion, Endothelial and Neurohormonal Activation in Acute Decompensated Heart Failure: Cause or Effect?. *Current Heart Failure Reports*. 2015;12(3):215-222.
 34. Arrigo M, Parissis J, Akiyama E, Mebazaa A. Understanding acute heart failure: pathophysiology and diagnosis. *European Heart Journal*



- Supplements. 2016;18(suppl G):G11-G18.
35. Florea V, Cohn J. The Autonomic Nervous System and Heart Failure. *Circulation Research*. 2014;114(11):1815-1826.
 36. Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *European Heart Journal*. 2012;33(9):1058-1066.
 37. Burchell A, Sobotka P, Hart E, Nightingale A, Dunlap M. Chemohypersensitivity and Autonomic Modulation of Venous Capacitance in the Pathophysiology of Acute Decompensated Heart Failure. *Current Heart Failure Reports*. 2013;10(2):139-146.
 38. Polhemus D, Lefer D. Emergence of Hydrogen Sulfide as an Endogenous Gaseous Signaling Molecule in Cardiovascular Disease. *Circulation Research*. 2014;114(4):730-737.
 39. Eberhardt M, Dux M, Namer B, Miljkovic J, Cordasic N, Will C et al. H₂S and NO cooperatively regulate vascular tone by activating a neuroendocrine HNO-TRPA1-CGRP signalling pathway. *Nature Communications*. 2014;5(1).
 40. Fukuto J, Carrington S. HNO Signaling Mechanisms. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2011;14(9):1649-1657.
 41. Smulik R, Dębski D, Zielonka J, Michałowski B, Adamus J, Marcinek A et al. Nitroxyl (HNO) Reacts with Molecular Oxygen and Forms Peroxynitrite at Physiological pH. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(51):35570-35581.
 42. Fukuto J, Cisneros C, Kinkade R. A comparison of the chemistry associated with the biological signaling and actions of nitroxyl (HNO) and nitric oxide (NO). 2013.
 43. Kemp-Harper B. Nitroxyl (HNO): A Novel Redox Signaling Molecule. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2011;14(9):1609-1613.
 44. Fukuto J. A recent history of nitroxyl chemistry, pharmacology and therapeutic potential. *British Journal of Pharmacology*. 2018;176(2):135-146.
 45. Bianco C, Toscano J, Bartberger M, Fukuto J. The chemical biology of HNO signaling. 2016.
 46. Hartman J, del Rio C, Reardon J, Zhang K, Sabbah H. Intravenous Infusion of the Novel HNO Donor BMS-986231 Is Associated With Beneficial Inotropic, Lusitropic, and Vasodilatory Properties in 2 Canine Models of Heart Failure. *JACC: Basic to Translational Science*. 2018;3(5):625-638.
 47. Doctorovich F, Farmer P, Marti M. The chemistry and biology of nitroxyl (HNO). Elsevier; 2017.
 48. Cowart D, Venuti R, Lynch K, Guptill J, Noveck R, Foo S. A Phase 1 Randomized Study of Single Intravenous Infusions of the Novel Nitroxyl Donor BMS-986231 in Healthy Volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2019;59(5):717-730.
 49. Tita C, Gilbert E, Van Bakel A, Grzybowski J, Haas G, Jarrah M et al. A Phase 2a dose-escalation study of the safety, tolerability, pharmacokinetics and haemodynamic effects of BMS-986231 in hospitalized patients with heart failure with reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(10):1321-1332.
 50. Cheung BM, Tang F. Adrenomedullin: exciting new horizons. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov* 2012;6: 4-17.
 51. Schönauer R, Els-Heindl S, Beck-Sickinger A. Adrenomedullin - new perspectives of a potent peptide hormone. *Journal of Peptide Science*. 2017;23(7-8):472-485.
 52. Geven C, Kox M, Pickkers P. Adrenomedullin and Adrenomedullin-Targeted Therapy As Treatment Strategies Relevant for Sepsis. *Frontiers in Immunology*. 2018;9.
 53. Kato J, Kitamura K. Bench-to bedside pharmacology of adrenomedullin. 2015.
 54. Wong H, Cheung T, Cheung B. Adrenomedullin and cardiovascular diseases. *JRSM Cardiovascular Disease*. 2012;1(5):1-7.
 55. Nishikimi T, Nakagawa Y. Adrenomedullin as a Biomarker of Heart Failure. 2017.



56. ter Maaten J, Kremer D, Demissei B, Struck J, Bergmann A, Anker S et al. Bio-adrenomedullin as a marker of congestion in patients with new-onset and worsening heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(6):732-743.
57. Karpinich NO, Hoopes SL, Kechele DO, Lenhart PM, Caron KM. Adrenomedullin function in vascular endothelial cells: insights from genetic mouse models *Curr. Hypertens. Rep.* 2011;7:228-239.
58. Voors A, Kremer D, Geven C, ter Maaten J, Struck J, Bergmann A et al. Adrenomedullin in heart failure: pathophysiology and therapeutic application. *European Journal of Heart Failure*. 2018;21(2):163-171.
59. Tsuruda T, Kato J, Kuwasako K, Kitamura K. Adrenomedullin: Continuing to explore cardioprotection. *Peptides*. 2019;111:47-54.
60. Skurk C, Rottbauer W, Kessler M, Akin I, Kluge S, Burdelski C et al. The ACCOST-HH Trial. *European Heart Journal*. 2020;41(45):4296-4298.
61. Geven C, Peters E, Schroedter M, Struck J, Bergmann A, McCook O et al. Effects of the Humanized Anti-Adrenomedullin Antibody Adrecizumab (HAM8101) on Vascular Barrier Function and Survival in Rodent Models of Systemic Inflammation and Sepsis. *SHOCK*. 2018;50(6):648-654.
62. Deniau B, Takagi K, Asakage A, Mebazaa A. Adrecizumab: an investigational agent for the biomarker-guided treatment of sepsis. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2020;:1-8.
63. Blet A, Deniau B, Geven C, Sadoune M, Caillard A, Kounde P et al. Adrecizumab, a non-neutralizing anti-adrenomedullin antibody, improves haemodynamics and attenuates myocardial oxidative stress in septic rats. *Intensive Care Medicine Experimental*. 2019;7(1).
64. Bayes-Genis A, Barallat J, Richards AM. A test in context: Nephilysin. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:639– 653.
65. Jhund P, McMurray J. The nephilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan. *Heart*. 2016;102(17):1342-1347.
66. Bayes-Genis A, Morant-Talamante N, Lupón J. Nephilysin and Natriuretic Peptide Regulation in Heart Failure. *Current Heart Failure Reports*. 2016;13(4):151-157.
67. Bayés-Genís A, Barallat J, Galán A, de Antonio M, Domingo M, Zamora E et al. Soluble Nephilysin Is Predictive of Cardiovascular Death and Heart Failure Hospitalization in Heart Failure Patients. 2014.
68. Reddy Y, Iyer S, Scott C, Rodeheffer R, Bailey K, Jenkins G et al. Soluble Nephilysin in the General Population: Clinical Determinants and Its Relationship to Cardiovascular Disease. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(15).
69. D'Elia E, Iacovoni A, Vaduganathan M, Lorini F, Perlini S, Senni M. Nephilysin inhibition in heart failure: mechanisms and substrates beyond modulating natriuretic peptides. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(6):710-717.
70. Standeven K, Hess K, Carter A, Rice G, Cordell P, Balmforth A et al. Nephilysin, obesity and the metabolic syndrome. *International Journal of Obesity*. 2010;35(8):1031-1040.
71. McMurray J. Nephilysin inhibition to treat heart failure: a tale of science, serendipity, and second chances. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(3):242-247.
72. Campbell D. Long-term nephilysin inhibition — implications for ARNIs. *Nature Reviews Cardiology*. 2016;14(3):171-186.
73. Iborra-Egea O, Gálvez-Montón C, Roura S, Perea-Gil I, Prat-Vidal C, Soler-Botija C et al. Mechanisms of action of sacubitril/valsartan on cardiac remodeling: a systems biology approach. *npj Systems Biology and Applications*. 2017;3(1).
74. Sible A, Nawarskas J, Alajajian D, Anderson J. Sacubitril/Valsartan. *Cardiology in Review*. 2016;24(1):41-47.
75. Miura S, Karnik S, Saku K. Review: Angiotensin II type 1 receptor blockers: class effects versus molecular effects. *Journal of the*



- Renin-Angiotensin-Aldosterone System. 2010;12(1):1-7.
76. Juillerat-Jeanneret L. The Other Angiotensin II Receptor: AT2R as a Therapeutic Target. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2020;63(5):1978-1995.
 77. Siddiqui N, Husain A, Chaudhry L, Alam MS, Mitra M, Bhasin PS. Pharmacological and Pharmaceutical Profile of Valsartan: A Review. *J Applied Pharm Sci*. 2011;1(4):12-19.
 78. Ambrosy A, Braunwald E, Morrow D, DeVore A, McCague K, Meng X et al. Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibition Based on History of Heart Failure and Use of Renin-Angiotensin System Antagonists. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(9):1034-1048.
 79. Velazquez E, Morrow D, DeVore A, Duffy C, Ambrosy A, McCague K et al. Angiotensin–Nepriylsin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(6):539-548.
 80. Morrow D, Velazquez E, DeVore A, Prescott M, Duffy C, Gurmu Y et al. Cardiovascular biomarkers in patients with acute decompensated heart failure randomized to sacubitril-valsartan or enalapril in the PIONEER-HF trial. *European Heart Journal*. 2019;40(40):3345-3352.
 81. Acanfora D, Scicchitano P, Acanfora C, Maestri R, Goglia F, Incalzi R et al. Early Initiation of Sacubitril/Valsartan in Patients with Chronic Heart Failure After Acute Decompensation: A Case Series Analysis. *Clinical Drug Investigation*. 2020;40(5):493-501.
 82. Zile M, O'Meara E, Claggett B, Prescott M, Solomon S, Swedberg K et al. Effects of Sacubitril/Valsartan on Biomarkers of Extracellular Matrix Regulation in Patients With HFrEF. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(7):795-806.
 83. Pascual-Figal D, Wachter R, Senni M, Bao W, Noè A, Schwende H et al. NT-proBNP Response to Sacubitril/Valsartan in Hospitalized Heart Failure Patients With Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2020;8(10):822-833.
 84. Desai A, Claggett B, Packer M, Zile M, Rouleau J, Swedberg K et al. Influence of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) on 30-Day Readmission After Heart Failure Hospitalization. 2016.
 85. Mirić D, Baković D, Eterović D, Sorić T, Čapkun V, Vuković I et al. Left-Ventricular Function After 3 Months of Sacubitril-Valsartan in Acute Decompensated Heart Failure. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2020;.
 86. Taddei S, Bortolotto L. Unraveling the Pivotal Role of Bradykinin in ACE Inhibitor Activity. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2016;16(5):309-321.
 87. Jhund P, Fu M, Bayram E, Chen C, Negrusz-Kawecka M, Rosenthal A et al. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. *European Heart Journal*. 2015;36(38):2576-2584.
 88. Vardeny O, Claggett B, Packer M, Zile M, Rouleau J, Swedberg K et al. Efficacy of sacubitril/valsartan vs. enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(10):1228-1234.
 89. Martens P, Beliën H, Dupont M, Mullens W. Insights into implementation of sacubitril/valsartan into clinical practice. *ESC Heart Failure*. 2018;5(3):275-283.
 90. Gaziano T, Fonarow G, Claggett B, Chan W, Deschaseaux-Voinet C, Turner S et al. Cost-effectiveness Analysis of Sacubitril/Valsartan vs Enalapril in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiology*. 2016;1(6):666.
 91. King J, Shah R, Bress A, Nelson R, Bellows B. Cost-Effectiveness of Sacubitril-Valsartan Combination Therapy Compared With Enalapril for the Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. 2020.
 92. Perera K, Ademi Z, Liew D, Zomer E. Sacubitril-valsartan versus



enalapril for acute decompensated heart failure: a cost-effectiveness analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019;;204748731987895.

93. Carballo D, Stirnemann J, Garin N, Marti C, Serratrice J, Carballo S.

Eligibility for sacubitril–valsartan in patients with acute decompensated heart failure. *ESC Heart Failure*. 2020;7(3):1282-1290.



Tinjauan Pustaka

ANALISIS PERUBAHAN PSIKOSOSIAL: DEPRESIAN ANSIETAS SELAMA PANDEMI COVID-19 PADA KALANGAN PELAJAR

Muhammad Mikail Athif Zhafir Asyura, Muhammad
Farid Ar-Rizq, Rejoel Mangasa Siagian,

Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Depok

ABSTRAK

Pendahuluan: Penyakit pernapasan yang dinamakan *novel coronavirus disease 2019* (COVID-19) dan disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome-Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) pertama kali muncul di kota Wuhan, Republik Rakyat Tiongkok. Lebih lanjut, penyebaran eksponensialnya memaksa para pemegang kekuasaan untuk menerapkan kebijakan-kebijakan *lockdown* serta pembatasan fisik untuk berusaha menghentikan penyebaran virus. Akan tetapi, isolasi massal hanya memunculkan problema-problema lainnya, terutama peningkatan prevalensi depresi dan *generalized anxiety disorder* (GAD). Kedua gangguan mental tersebut telah diamati mengalami peningkatan selama pandemi akibat beberapa faktor risiko. Tinjauan pustaka diharapkan mampu mengungkap kejelasan faktor tersebut serta menentukan penyebab-penyebab utama dari peningkatan prevalensi tersebut.

Metode: Tinjauan dilakukan sesuai panduan PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) dari beberapa *database* daring, termasuk: PubMed, Cochrane, Sciondirect, Wiley Online Library, dan EBSCOhost.

Pembahasan: Hasil penelusuran literatur kemudian dianalisis dari 401 artikel, 5 artikel dipilih berdasarkan kriteria inklusi. Kelimanya menyepakati beberapa faktor, yaitu: status pelajar, jenis kelamin, kondisi kesehatan yang sudah ada sebelumnya, serta manajemen emosi sebagai faktor risiko utama depresi dan GAD.

Simpulan: Faktor-faktor risiko tersebut selayaknya dipertimbangkan oleh para pembuat kebijakan dalam menyusun langkah-langkah perlindungan terhadap COVID-19 beserta pandemi lainnya di masa depan untuk meminimalisir dampaknya terhadap kesehatan mental pelajar dan masyarakat secara keseluruhan.

Kata Kunci: covid-19, depresi, kecemasan, pandemi, pelajar

ABSTRACT

Background: The respiratory disease named *novel coronavirus disease 2019* (COVID-19) was caused by the *Severe acute respiratory syndrome-Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) originated initially in Wuhan, China. Furthermore, the exponential spread of the virus forced many officials to employ strict lockdown and physical distancing measures to halt the transmission. Despite this, mass isolation only surfaces a plethora of problems, especially the increased prevalence in depression and *generalized anxiety disorder* (GAD). Both mental illnesses have been shown to increase during the pandemic due to a myriad of risk factors. Thus, in this study we aim to shed light on those risk factors, via a systematic review to determine which are the pivotal reasons for the increasing prevalence

Methods: The review is done in accordance to the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) guideline from a few online databases including: PubMed, Cochrane, Sciondirect, Wiley Online Library, dan EBSCOhost



Discussion: After analyzing 401 articles, 5 articles were chosen based on the inclusion criteria. The articles unanimously agreed on a few factors, namely: student status, gender, preexisting health conditions, and also emotional management as main risk factors of depression and GAD

Conclusion: In conclusion, those risk factors should be put into consideration by policy makers in crafting protective measures against COVID-19 and other pandemics in the future in order to minimize its impact on the mental health of students and the overall community.

Keywords: anxiety, covid-19, depression, pandemic, student

1. PENDAHULUAN

Pandemi *novel coronavirus disease 2019* (COVID-19) membawa penyakit pernapasan yang dikenal sebagai *severe acute respiratory syndrome-Coronavirus-2* (SARS-CoV-2). Penyakit corona virus disease 2019 (COVID-19) bermula pada kota Wuhan di China pada Desember 2019 dan beberapa bulan kemudian ditetapkan sebagai pandemi global pada tanggal 11 Maret 2020 oleh *World Health Organisation* (WHO). Kasus pertama COVID-19 di Indonesia resmi ditemukan pada tanggal 2 Maret 2020. Penemuan tersebut kemudian dilanjutkan dengan pembuatan peraturan dan respons untuk mengantisipasi penyebaran COVID-19 di Indonesia. Berbeda dengan beberapa negara yang melakukan *lockdown*, pemerintahan Indonesia membuat keputusan untuk mengimplementasikan Pembatasan Sosial Berskala Besar (PSBB). Walaupun masyarakat berkepentingan masih mempunyai hak untuk bepergian, mayoritas penduduk Indonesia melakukan kerja dari rumah dengan harapan rantai penyebaran COVID-19 terhentikan.^[1]

Secara klinis, gejala-gejala umum yang ditunjukkan oleh pasien COVID-19 adalah demam, batuk kering, dan juga napas singkat. Manifestasi klinis yang lebih buruk dapat berupa pneumonia dan juga *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) yang merupakan penyebab kematian dari COVID-19 yang utama.^[2,3] Selain itu, SARS-CoV-2 juga dapat menyebabkan gangguan fisiologis di luar sistem pernapasan.^[3] Terdapat beberapa indikasi bahwa SARS-CoV-2 mempunyai properti neurotropik yang menyebabkan beberapa gejala neurologis pada pasien COVID-19.^[3] Selain itu, strategi utama pemutusan rantai penyebaran COVID-19 adalah berbagai bentuk *physical*

distancing atau pembatasan fisik.^[1] Walau mengatasi transmisi COVID-19, solusi ini menimbulkan beberapa komplikasi berantai, di antaranya terhadap perekonomian dan menurut Huang & Zhao (2020), kesehatan mental masyarakat, terutama depresi serta *generalized anxiety disorder* (GAD).^[2,4]

Depresi merupakan sebuah gangguan medis kronik yang dapat mempengaruhi pikiran, suasana hati, hingga kesehatan jasmani. *Mood* rendah (*distimia*), lemas, sedih, insomnia, dan ketidakmampuan untuk menikmati hidup termasuk ke dalam karakteristik-karakteristik yang menandai depresi. Sebagai penyebab peringkat ketiga dari beban penyakit global WHO pada tahun 2008 serta diperkirakan akan menjadi nomor satu di 2030), depresi sangat membatasi fungsi psikososial dan menurunkan kualitas hidup seseorang.^[5,6]

Riset Kesehatan Dasar Kementerian Kesehatan pada tahun 2018 menunjukkan bahwa gangguan depresi telah mulai terjadi sejak masa remaja (15–24 tahun) dengan prevalensi 6,2%. Seiring bertambahnya usia, prevalensi depresi juga semakin meningkat. Pada orang-orang dalam rentang usia 55–64 tahun, sebanyak 6,5% diantaranya menderita depresi. Angka tersebut melonjak menjadi 8% di kalangan 65–74 tahun. Kelompok usia 75 tahun ke atas, depresi memiliki prevalensi tertinggi, yakni sebesar 8,9%. Berbagai persentase ini berkontribusi kepada angka rerata prevalensi depresi nasional (pada penduduk berusia ≥15 tahun), yaitu 6,1%.^[7]

Generalized Anxiety Disorder (GAD) atau disebut juga gangguan ansietas secara umum merupakan suatu kondisi psikososial yang menyebabkan ketakutan, kekhawatiran dan juga perasaan kewalahan yang berterusan.



Selain itu, GAD juga dikarakteristikan dengan kekhawatiran yang berlebihan dan tidak normal terhadap kegiatan sehari-hari dari aspek keluarga, kesehatan, keuangan, dan juga masa depan.^[8]

Survei epidemiologis yang telah dilakukan menunjukkan bahwa GAD seumur hidup memiliki prevalensi 4.3%–5.9% di populasi secara general dan lebih banyak dialami oleh wanita. Namun, ada juga prevalensi GAD yang dapat disembuhkan dalam 12 bulan yang memiliki prevalensi rendah pada 0.2%–4.3% dan juga GAD yang disembuhkan dalam 1 bulan yang memiliki prevalensi lebih tinggi pada 7.9–9%. Prevalensi yang cukup tinggi pada GAD 1 bulan disebabkan oleh tatalaksana GAD yang dini. Namun, persentase dari GAD 1 bulan tidak jauh berbeda dengan GAD seumur hidup. Hal tersebut dikarenakan apabila seorang telah didiagnosis dengan GAD dan tidak diberi tatalaksana yang sesuai dalam waktu singkat, maka GAD akan menjadi kronis dan pasien tersebut akan tetap mengalami gejala-gejala GAD hingga 12 tahun setelah diagnosis dilakukan.^[9]

Survei yang telah dilakukan pada 7.236 responden di China juga mengindikasikan adanya peningkatan prevalensi gejala gangguan kesehatan mental sejak pandemi COVID-19. Klaim ini dibuktikan oleh 35.1% responden yang menunjukkan gejala depresi dan 20.1% menunjukkan gejala GAD. Gejala-gejala gangguan mental ini lebih banyak ditemukan pada responden lebih muda yang mayoritas merupakan pelajar. Tingkat prevalensi ini disebabkan oleh kecenderungan mereka mengkhawatirkan dampak-dampak dari COVID-19. Akan tetapi, masih terdapat faktor-faktor lain yang dapat memperparah peningkatan gejala-gejala depresi dan GAD pada pelajar selama pandemi COVID-19 ini berlangsung.^[4]

Urgensi mengenai dampak psikososial dan potensi gejala-gejala tersebut dalam mengganggu kualitas

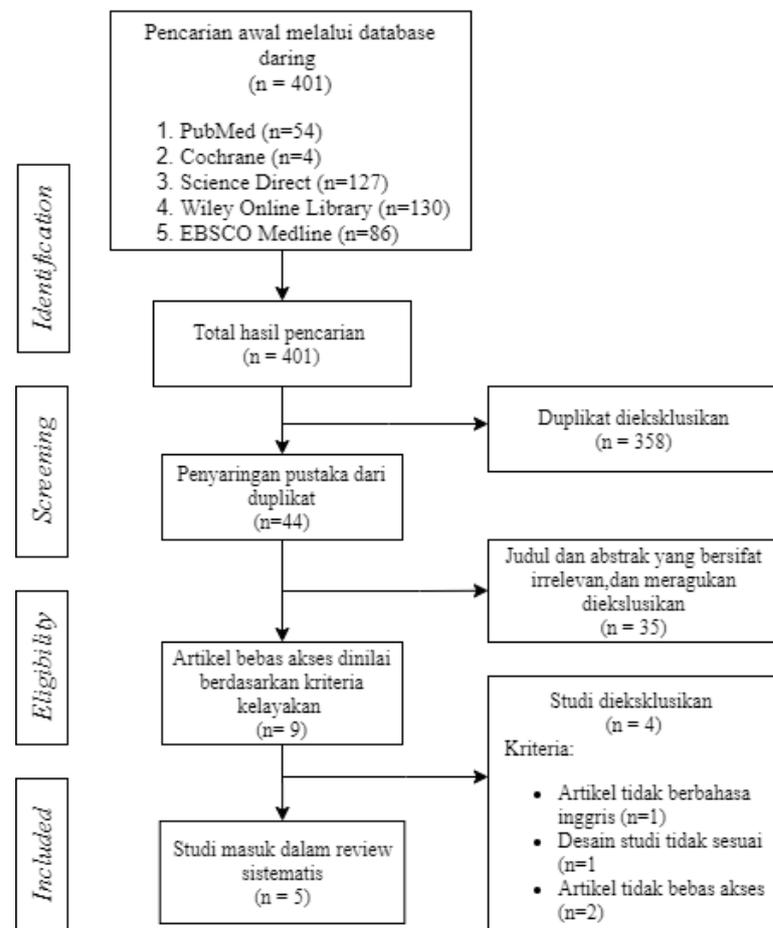
hidup pelajar perlu ditinjau. Kajian literatur diharapkan mampu mencakup faktor-faktor risiko penyebab berbagai gejala GAD dan depresi selama pandemi COVID-19 dengan melakukan analisis sistematis terhadap literatur yang relevan dalam bentuk *scoping review*. Tinjauan pustaka diharapkan mampu menjadi rujukan bagi penelitian selanjutnya maupun dasar bagi pengambilan kebijakan selama pandemi terhadap kalangan pelajar.

2. METODE

Scoping review dilakukan berdasarkan panduan PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*) *statement* dari *database* daring yaitu PubMed, Cochrane, Sciencedirect, Wiley Online Library, dan EBSCOhost dengan kata kunci: [(*Depression*) AND ((COVID-19) OR (*Pandemic*)) AND (*Student*)], AND [(*Generalized Anxiety Disorder*) AND ((COVID-19) OR (*Pandemic*)) AND (*Student*)]. Alur pencarian literatur disusun seperti pada diagram alir (Gambar 1).

Kriteria inklusi untuk menyaring pustaka, yaitu: studi observasional baik *cross-sectional* dan *cohort* serta penelitian identifikasi efek pandemi COVID-19 pada kesehatan mental di kalangan usia dewasa muda. Selain itu, kriteria eksklusi berupa akses artikel berbayar, jenis studi tidak diketahui, studi dengan data yang tidak dapat diekstrak, tidak ditulis dalam bahasa Inggris, serta artikel *review*. Selanjutnya, data dan ringkasan dari literatur diekstrak dan dibahas pada Tabel 1. Untuk ringkasan yang mencangkupi lokasi, desain studi, waktu studi, ukuran sampel, dan rata-rata/mayoritas usia sampel, dapat dilihat di Lampiran 1. Penilaian kualitas literatur dilakukan berdasarkan pedoman NIH Quality Assessment Tool for Cross-Sectional Studies yang digunakan untuk menilai studi observasional serta dirangkum pada Lampiran 2.





Gambar 1. Strategi Pencarian Literatur

3. PEMBAHASAN

3.1 Gangguan Kesehatan Mental

American Psychiatric Association (APA) mendefinisikan gangguan mental sebagai kondisi kesehatan yang ditandai dengan adanya perubahan pada emosi, pola pikir, dan juga perilaku seseorang (atau mungkin juga kombinasi dari ketiga aspek tersebut).^[10] Indikasi dari gangguan mental tentunya berbeda-beda tergantung dengan jenis gangguan tersebut, namun secara general, gangguan mental dapat diasosiasikan dengan adanya kesulitan atau masalah terintegrasi dalam kegiatan sosial, keluarga, ataupun pekerjaan.^[10,11] Diantaranya, depresi dan *Generalised Anxiety Disorder* (GAD) merupakan gangguan mental yang mempunyai prevalensi tertinggi secara global.^[11] Selain itu, karena mayoritas literatur yang membahas mengenai topik gangguan mental selama pandemi

COVID-19 lebih berfokus kepada ansietas dan depresi, analisis ini akan lebih mendalami kedua jenis gangguan tersebut.

3.2 Depresi

Meskipun faktor sosial dan budaya, seperti status sosial ekonomi dapat berperan dalam menyebabkan depresi, genomik dan faktor-faktor biologis lain pada akhirnya mendorong terjadinya kondisi ini. Akan tetapi, penelitian depresi dengan model hewan telah mengidentifikasi beberapa mekanisme yang relevan terhadap penyakit ini. Pertama, pembedahan *olfactory bulbectomy* bilateral (OBX) pada tikus dan mencit menunjukkan hasil berupa disfungsi dan degenerasi neuronal sirkuit-sirkuit kortikal-hipokampus-amigdala. Defisit kognitif, pengurangan libido, pengurangan interaksi sosial, defisit ingatan spasial dan emosional juga diasosiasikan

dengan kerusakan pada berbagai sirkuit tersebut. Pada manusia, hubungan jelas antara OBX dan depresi masih kontroversial, tetapi terdapat korelasi negatif yang signifikan antara volume *olfactory bulb* dan tingkat keparahan depresi. Kedua, pemisahan maternal dan stres akibat peristiwa traumatis di awal kehidupan berkontribusi pada terbentuknya variasi kemampuan individu untuk bereaksi dan mengatasi peristiwa stres di masa depan. Model ketiga adalah *learned helplessness* (LH), yaitu keengganan untuk menghindari stimulus negatif yang disebabkan oleh paparan sebelumnya terhadap stres tak terkendali ini ditafsirkan sebagai mekanisme koping mirip depresi yang tak ada pada situasi yang dapat dihindari. Etiologi potensial lainnya antara lain stres pengekang berulang (*repeated restraint stress*), stres kronik yang tidak dapat diprediksi/ringan, isolasi sosial, stres perundungan, menjadi saksi peristiwa traumatis, serta model rodensia dengan polimorfisme gen BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) Val66Met dan pemberian kortison kronik. [12]

Dalam mengidentifikasi perkembangan depresi pada manusia, tidak ada suatu mekanisme tunggal yang dapat melatarbelakangi semua aspek dari penyakit ini. Bahkan, pasien dengan gejala depresi episodik dapat memiliki patofisiologi yang khas pula di episode yang berbeda. Tipe stresor (psikososial dan biologis) juga akan berpengaruh terhadap patofisiologi serta patogenesis depresi yang dialami seseorang. Terdapat sejumlah mekanisme patofisiologi yang masing-masing berkontribusi secara variatif terhadap kasus-kasus penelitian klinik dari depresi. Pertama, hipotesis monoamin menyoroti peran kelompok neurotransmitter ini (serotonin, noradrenalin, dan dopamin) dan defisitnya dalam patogenesis depresi. Kedua, pada kasus-kasus depresi parah dengan gejala melankolik, peningkatan jumlah kortisol plasma akibat pelepasan kortisol *stress-related* dan disfungsi penghambatan umpan balik dimediasi reseptor glukokortikoid menjadi salah satu temuan biologis yang paling konsisten serta diasosiasikan dengan perubahan-perubahan pada aksis hipotalamus-pituitari-adrenal. Ketiga,

inflamasi dan sitokin perifer dapat mempengaruhi neuron serta sel penyokongnya secara langsung, sehingga dapat menjelaskan mengapa individu dengan penyakit autoimun dan infeksi parah lebih mungkin mengalami depresi. Peran inflamasi dalam penyebab dan eksaserbasi depresi selanjutnya didukung oleh temuan bahwa peningkatan jumlah interleukin 6 di masa kanak-kanak meningkatkan risiko seseorang menderita depresi di kemudian hari, serta ditandai oleh bukti aktivasi mikroglial dan peradangan saraf di otak pasien depresi yang diperiksa *postmortem*. Keempat, baik model hewan maupun studi klinis telah menghubungkan trauma usia dini kepada depresi melalui perubahan dalam aksis HPA, terutama hipofungsi reseptor glukokortikoid. Secara khusus, paparan awal terhadap kesulitan masa kanak-kanak menghasilkan metilasi DNA dari situs kunci dalam gen reseptor glukokortikoid, mengurangi ekspresinya. Mekanisme-mekanisme patofisiologis lainnya yang berpotensi untuk diteliti lebih lanjut mencakup neurogenesis di otak, faktor genetik, dan epigenetik. [5]

Seperti yang telah disinggung sebelumnya, stresor psikososial akan mempengaruhi patofisiologis dari depresi. [5,12] Tergantung dengan kuatnya stresor tersebut, maka manifestasi depresi pada subjek dapat bervariasi. Dewasa ini, Keadaan sosial yang dibawakan oleh pandemi COVID-19 telah menempatkan dirinya sebagai salah satu stresor psikososial yang menyebabkan peningkatan prevalensi depresi di masyarakat. [4] Survey yang dilakukan oleh Huang et al. menuliskan 20% dari total 7.236 responden yang menunjukkan gejala-gejala depresi. Angka yang relatif tinggi tersebut disebabkan oleh: adanya ketidakpastian kapan pandemi akan selesai dan perasaan hipokondriasis (khawatir akan terinfeksi) dan progresivitas pandemi yang mungkin sulit untuk ditangani. [4]

3.3 Ansietas

Sampai saat ini, penyebab pasti dari GAD masih belum disepakati karena spektrum manifestasi klinisnya yang cukup luas sehingga adanya gejala-gejala psikologis yang bersifat non-spesifik selain gejala-gejala dari GAD.



Namun, beberapa agen lain juga teridentifikasi dapat menjadi etiologi dari GAD yang terdiri dari: stres, kondisi fisik orang tersebut, dan paparan eksergonik dalam bentuk kekerasan ataupun narkotika. [8] Selain itu, terdapat beberapa faktor yang dapat menyebabkan GAD, di antaranya pembawaan keluarga yang buruk, kejadian hidup yang traumatis, influensi genomik, dan juga disfungsi secara neurobiologis. [9] Disfungsi tersebut disebabkan oleh kejanggalan pada sistem caraka kimia atau *neurotransmitter*, terutama yang melibatkan serotonin, epinefrin/norepinefrin, dan juga *Gamma Aminobutyric Acid* (GABA). Apabila ditinjau secara struktural, pasien dengan GAD memiliki beberapa abnormalitas yang terletak pada korteks prefrontal dan juga amygdala. [9]

Spektrum gangguan ansietas secara umum dihubungkan kepada berbagai komponen kimiawi sistem saraf, antara lain serotonin, GABA, dopamin, norepinefrin, dan masih banyak lagi. Kelainan fungsi dari zat-zat tersebut dan reseptornya di otak telah diidentifikasi sebagai penyebab gangguan ansietas. Pada kasus *Generalized Anxiety Disorders*, aktivitas berlebih sistem noradrenergik, disregulasi reseptor serotonin (5-HT_{1A}, 5-HT_{2C}), dan penurunan jumlah situs benzodiazepin pada kompleks reseptor GABAA-benzodiazepin menjadi kondisi patofisiologis yang biasanya diasosiasikan dengan kemunculan gangguan tersebut. Bersama-sama, faktor-faktor ini memicu kondisi fisiologis *baseline* yang mengalami disregulasi pada individu dengan GAD. Oleh karenanya, timbul gejala-gejala eksitasi berlebih berupa HRV rendah, denyut jantung tinggi, serta tingkat konduktansi kulit yang lebih tinggi dibandingkan kontrol dan individu dengan gangguan ansietas lainnya. [13]

Salah satu penyebab etiologis dari GAD adalah kejadian yang cukup traumatis. Berbagai perubahan dan juga kondisi sukar yang diakibatkan COVID-19 dapat bersifat traumatis bagi beberapa orang. Hal tersebut ditunjukkan dalam survei oleh Huang et al. yang menunjukkan bahwa 33.3% dari responden mereka menunjukkan indikasi

gejala-gejala dari GAD. Lebih dari itu, persentase tersebut tidak menunjukkan adanya kecenderungan gender seperti penelitian-penelitian prevalensi GAD yang telah dilakukan sebelumnya. Intensitas gejala GAD pada subjek selama pandemi diperkirakan sesuai dengan jumlah waktu mereka mengkonsumsi informasi mengenai COVID-19. [4] Golongan muda yang baru pertama kali merasakan kondisi pandemi merupakan golongan tertinggi dengan gejala-gejala GAD. Peristiwa ini mungkin disebabkan oleh kurangnya pengalaman dan juga kecenderungan mereka untuk memikirkan COVID-19 secara berlebihan yang meningkatkan kekhawatiran. [4]

3.4 Hasil

Total mahasiswa yang menjadi responden dalam kumpulan studi yang kami tinjau adalah berjumlah sebanyak 365.963 orang. Adapun mayoritas kelompok usia responden berada di angka 17–31 tahun. Empat dari lima studi didapatkan dari populasi negara Tiongkok, kecuali satu studi *cross-sectional* yang diadakan di Bangladesh. Hasil penelitian diperoleh dari metode yang bervariasi, yakni *simple cluster*, *cluster*, *snowball*, dan *convenience sampling*. Semua metode pengambilan sampel diaplikasikan menggunakan survei daring.

3.5 Diskusi

Kajian literatur yang telah kami lakukan menunjukkan bahwa terdapat beberapa faktor risiko umum dari depresi dan ansietas selama pandemi yang diidentifikasi oleh kelima studi. Jenis kelamin perempuan, durasi karantina yang lama, kekhawatiran terinfeksi, status pelajar (semakin tinggi tingkat pendidikan, semakin buruk), status kesehatan, manajemen emosional yang rendah, dan jarak tempat tinggal dari zona infeksius (contohnya Wuhan) menjadi faktor-faktor yang berpotensi untuk mengeksaserbasi gejala-gejala depresi serta ansietas. [14-18] Xiao H et al. melaporkan bahwa secara umum, pemikiran-pemikiran serta tindakan negatif memprediksi dampak yang lebih besar dari ansietas ($\beta = 0,87$) dan depresi ($\beta = 0,86$). Selain itu, pada penelitian yang sama, ansietas dan depresi lazim dialami oleh responden



dengan durasi *screen time* per hari yang lebih lama (>4 jam) dan gaya hidup yang kurang sehat (irama tidur dan makan tidak teratur).^[4]

Hal yang tidak jauh berbeda dikemukakan pula dalam penelitian oleh Chen R, di mana waktu tidur yang tidak teratur diidentifikasi sebagai salah satu faktor berbahaya terhadap gejala depresi (OR = 1.58, 95% CI: 1.43–1.73, $p < .001$).^[17] Penemuan konsisten lainnya oleh Khan AH et al. ialah bahwa lamanya waktu yang dihabiskan seseorang untuk menjelajahi informasi mengenai COVID-19 dalam sehari (>5 jam) dan paparan melalui media sosial serta berita menjadi faktor risiko bagi gejala-gejala depresi jika diukur dengan skala PHQ-9 dan DASS 21.^[18] Salah satu penelitian juga menggarisbawahi ketidakpastian finansial dan kelangkaan persediaan makanan di rumah sebagai faktor risiko baik bagi depresi maupun ansietas. Di sisi lain, dari kelima studi, faktor-faktor yang diasosiasikan sebagai faktor proteksi terhadap gejala depresi serta ansietas terdiri dari informasi medis akurat, perilaku hidup bersih dan sehat (taat memakai masker, mencuci tangan, dan sanitasi), olahraga cukup, makan teratur, dan rekreasi.^[14-18]

Studi ini memiliki beberapa kelebihan dan juga limitasi yang patut dipertimbangkan. Secara keseluruhan, kelebihan dari literatur-literatur yang ditinjau terletak pada keseragaman metode penelitian serta jumlah total responden yang besar. Sementara itu, limitasi yang ada dapat dijabarkan menjadi beberapa aspek. Pertama, tinjauan literatur yang telah dilakukan masih terbatas pada kurangnya jumlah literatur relevan yang tersedia. Kedua, desain kelima studi yang bersifat *cross-sectional* membatasi kemampuan untuk membuat inferensi-inferensi kausal. Ketiga, metode pengumpulan sampel yang digunakan cenderung berupa jenis *non-probability sampling*. Akibatnya, masih terdapat kemungkinan risiko bias dalam pemilihan sampel. Secara umum berdasarkan panduan dalam menilai kualitas studi cohort yang dirangkup pada Lampiran 2, ditemukan bahwa terdapat 3 studi yang tergolong baik, sedangkan lainnya dapat dinilai berkualitas cukup. Setiap studi menggunakan survei daring di mana responden mengisi secara mandiri, sehingga memungkinkan adanya beberapa ketidaktepatan dalam mengisi dan berdampak pada hasil yang diakumulasi.



Tabel 1. Ringkasan Studi

NO	Penulis dan Tahun	Metode Pengukuran dan Klasifikasi	Hasil Penelitian
1	Wang C, 2020 ^[14]	Status kesehatan mental diukur dengan DASS-21 (Depression, Anxiety, and Stress Scale dengan klasifikasi: (1). Normal (0-9); (2). Depresi ringan (10-12); (3). Depresi sedang (13-20); (4). Depresi berat (21-27); (5). Depresi sangat berat (28-42)	Sejumlah 53,8% responden menilai dampak psikologis dari wabah tergolong sedang atau parah; 16,5% melaporkan gejala depresi sedang hingga berat; 28,8% melaporkan gejala kecemasan sedang hingga berat; dan 8,1% melaporkan tingkat stres sedang hingga berat. Sebagian besar responden menghabiskan 20-24 jam per hari di rumah (84,7%); khawatir anggota keluarga mereka tertular COVID-19 (75,2%); dan merasa puas dengan jumlah informasi kesehatan yang tersedia (75,1%). Jenis kelamin perempuan, status pelajar, gejala fisik tertentu (misalnya, mialgia, pusing, coryza), dan status kesehatan yang dinilai buruk secara signifikan terkait dengan dampak psikologis yang lebih besar dari wabah dan tingkat stres, kecemasan, dan depresi yang lebih tinggi ($p < 0,05$). Adanya informasi kesehatan yang terkini dan akurat (misalnya, pengobatan, situasi wabah lokal) dan tindakan pencegahan tertentu (misalnya, kebersihan tangan dan memakai masker) menunjukkan dampak psikologis yang lebih rendah dari wabah dan tingkat stres yang lebih rendah, kecemasan, dan depresi ($p < 0,05$).
2	Feng Y, 2020 ^[15]	Anxietas diukur dengan 7-item Generalized Anxiety Disorder Scale (GAD-7). Depresi ditentukan melalui self-report 9-item Patient Health Questionnaire (PHQ-9). Klasifikasi: (1). Mengalami gejala Ansietas; (2). Tidak mengalami Ansietas; (3). Mengalami gejala Depresi; (4). Tidak mengalami Depresi.	Semakin tinggi risiko yang dirasakan responden, semakin banyak pengaruh negatif yang mereka tunjukkan ($\beta = 0,16$, $p < 0,001$), dan dengan demikian, responden merasa lebih cemas dan tertekan ($\beta = 0,134$, $p < 0,001$); Namun, hubungan antara persepsi risiko dan pengaruh negatif ini dimoderasi oleh altruisme.
3	Xiao H, 2020 ^[16]	Anxietas diukur dengan 7-item Generalized Anxiety Disorder Scale (GAD-7). Depresi ditentukan melalui self-report 9-item Patient Health Questionnaire (PHQ-9). Klasifikasi: (1). Normal; (2). Ringan; (3). Sedang; (4). Berat	Dari sejumlah 933 siswa, 898 (96,2%) melaporkan sering memakai masker saat keluar, 723 (77,5%) melaporkan mencuci tangan setiap hari dengan sabun, 676 (72,5%) mencuci tangan segera setelah tiba di rumah, dan 914 (98,0%) melaporkan tinggal di rumah sebanyak mungkin. Prevalensi gangguan kecemasan 17,1% dan depresi 25,3%. Regresi logistik multivariabel menunjukkan kecemasan dikaitkan dengan status mahasiswa pascasarjana (rasio odds (aOR) = 2.0; interval kepercayaan 95% (CI): 1.2-3.5), pikiran atau tindakan negatif (aOR = 1.6; 95% CI: 1.4-1.7), dan merasa tertekan (aOR = 6.8; 95% CI: 4.0-11.7). Mahasiswa Beijing secara signifikan lebih kecil kemungkinannya untuk mengalami kecemasan

			dibandingkan dengan mereka yang berada di episentrum wabah yaitu di Wuhan (aOR = 0,9; 95% CI: 0,8-1,0), tetapi depresi tidak berbeda. Depresi dikaitkan dengan mahasiswi (aOR = 2,0; 95% CI: 1,2-3,3), pikiran atau tindakan negatif (aOR = 1,7; 95% CI: 1,5-1,9), dan gangguan kecemasan (aOR = 5,8; 95% CI: 3,4-9,9)
4	Chen R, 2020 ^[17]	Depresi ditentukan melalui self-report 9-item Patient Health Questionnaire (PHQ-9). Klasifikasi: (1). Mengalami gejala Depresi; (2). Tidak mengalami Depresi.	Sejumlah 7,7% mahasiswa menunjukkan gejala depresi selama pandemi COVID-19. Mahasiswa dengan gejala depresi berkaitan dengan kemampuan manajemen emosinya yang rendah. Kegiatan menjelajahi informasi COVID-19 selama 3 jam per hari terbukti berhubungan dengan gejala depresi. Ritme hidup yang tidak menyenangkan ditemukan berpengaruh dengan munculnya gejala depresi.
5	Khan AH, 2020 ^[18]	Status kesehatan mental diukur dengan DASS-21 (Depression, Anxiety, and Stress Scale) dengan klasifikasi: (1). Normal (0-9); (2). Depresi ringan (10-12); (3). Depresi sedang (13-20); (4). Depresi berat (21-27); (5). Depresi sangat berat (28-42). Kondisi distres diukur dengan Impact of Event Scale (IES)	Sejumlah 28,5% dari responden mengalami stres, 33,3% kecemasan, 46,92% depresi dari ringan hingga sangat parah, berdasarkan DASS 21 dan 69,31% memiliki distress khusus dari tahap ringan hingga berat dalam hal tingkat keparahan melalui survei IES. Responden yang menyadari adanya gejala fisik sebagai COVID-19 secara signifikan dikaitkan dengan subskala stres DASS (B = 3,71, CI 95%: 1,01 hingga 6,40), subskala kecemasan DASS (B = 3,95, CI 95%: 1,95 hingga 5,96), subskala depresi DASS (B = 3,82, CI 95%: 0,97 hingga 6,67) dan skala IES (B = 7,52, CI 95%: 3,58 hingga 11,45). Selain itu, ketakutan akan infeksi, ketidakpastian keuangan, persediaan makanan yang tidak memadai, tidak adanya latihan fisik dan aktivitas rekreasi yang terbatas (tidak memiliki rekreasi) memiliki hubungan yang signifikan dengan stres, kecemasan, depresi, dan gejala pasca-trauma.

4. SIMPULAN

Kajian literatur menunjukkan bahwa faktor-faktor seperti: durasi waktu karantina yang lama, kekhawatiran akan terinfeksi, status pelajar (terutamanya pada tingkat pascasarjana), jenis kelamin perempuan, riwayat kesehatan yang buruk sebelum pandemi, lokasi tinggal dekat dengan episentrum COVID-19, kemampuan manajemen emosional yang rendah, serta ketidakpastian akan keadaan finansial dan makanan yang cukup. Selanjutnya, faktor seperti informasi medis yang akurat, perilaku pencegahan, aktivitas olahraga yang cukup, pola makan yang teratur, serta adanya aktivitas rekreasi menjadi faktor yang mampu melindungi kalangan dewasa muda dari gejala depresi dan ansietas.

5. SARAN

Penelitian lebih lanjut dengan lokasi yang berbeda dan metode

pengambilan sampel yang lebih acak diharapkan dapat dilakukan sehingga bukti hasil studi menjadi semakin kuat. Selain itu, hasil penelitian ini sejatinya dapat dijadikan sebagai acuan untuk pemerintah maupun badan negara lain dalam menetapkan kebijakan intervensi dalam situasi pandemi untuk meminimalisir dampak negatif terhadap kesehatan mental pelajar dan juga masyarakat (khususnya dewasa muda). Sebagai contohnya, apabila ditinjau dari kelima literatur tersebut, tidak ada literatur yang menyebutkan bahwa pembatasan sosial merupakan salah satu indikator penyebab peningkatan prevalensi gangguan mental pada pelajar saat ini. Oleh sebab itu, Pembatasan Sosial Berskala Besar (PSBB) ataupun peraturan pembatasan lainnya merupakan penyelesaian yang dapat dikonsiderasikan dalam menghentikan peningkatan penyebaran



COVID-19 dan juga menjaga kesehatan mental pelajar dengan baik.

Selain itu, karena influx berita mengenai COVID-19 merupakan salah satu indikator utama, maka sebagai bentuk intervensi, pemerintah dapat lebih baik dalam mengemas informasi publik mengenai COVID-19. Dibalik itu, pemerintah juga mempunyai opsi alternatif untuk mengideasi program-program interaktif yang dapat diikuti oleh pelajar di Indonesia. Hal ini didasarkan hasil tinjauan literatur yang menunjukkan bahwa pelajar yang beraktivitas selama pandemi mempunyai indikasi gejala depresi dan ansietas yang lebih rendah. Alhasil, alterasi-alterasi ini dapat mencegah adanya potensi peningkatan gangguan mental selama wabah COVID-19 maupun pandemi-pandemi yang mungkin timbul di masa depan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Tim penulis mengucapkan terima kasih atas bantuan dan dukungan dari dosen sekalian termasuk kepada Joshua Moses atas bimbingan dan arahnya selama ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Djalante R, Lassa J, Setiamarga D, Sidjatma A, Indrawan M, Haryanto B, et al. Review and analysis of current responses to COVID-19 in Indonesia: Period of January to March 2020. *Progress in Disaster Medicine* [internet]. 2020 Apr 6 [cited 2020 Sep 3]; 6: 100091. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7149002/>
2. Vindegaard N, Benros ME. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain Behav immune* [internet]. 2020 May 30 [cited 2020 Sep 7]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7260522/>
3. Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta* [internet]. 2020 Sep [cited 2020 Sep 5]; 508: 254-66. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7256510/>
4. Huang Y, Zhao N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. *Psychiatry Res* [internet]. 2020 Jun [cited 2020 Sep 4]; 288: 112954. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32325383/>
5. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet* [internet]. 2018 Nov 21 [cited 2020 Sep 5]; 2299-312. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30396512/>
6. Cui R. EDITORIAL A Systematic Review of Depression. *Curr Neuroparmacol* [internet]. 2015 Jul [cited 2020 Sep 9]; 13(4) 480. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4790400/>
7. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Hasil Utama Riskesdas 2018 [internet]. Indonesia: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2018 [cited 2020 sep 4]. Available from: https://kesmas.kemkes.go.id/assets/upload/dir_519d41d8cd98f00/files/Hasil-riskesdas-2018_1274.pdf
8. Munir S, Takov V. Generalized anxiety disorder (GAD), Treasure Island: StatPearls Publishing; 2020 Jan [cited 2020 Sep 6]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441870/>
9. Bandelow B, Boerner RJ, Kesper S, Linden M, Wittchen H, Moller H. The Diagnosis and Treatment of Generalized Anxiety Disorder. *Dtsch Arztebl Int* [internet]. 2013 [cited 2020 Sep 3]; 110(17): 300-10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23671484/>
10. Parekh R. What is mental illness? [internet]. Washington: American Psychiatric Association; 2018 Aug [cited 2020 Sep 7]. Available from: <https://www.psychiatry.org/patients-families/what-is-mental-illness>



11. Ritchie H, Roser M. Mental health [internet]. United Kingdom: Our World in Data; 2018 April [cited 2020 Sep 9]. Available from: <https://ourworldindata.org/mental-health>
12. Menard C, Hodes GE, Russo SJ. Pathogenesis of depression: insights from human and rodent studies. *Neuroscience* [internet]. 2016 May [cited 2020 Sep 6]; 321: 138-62. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4664582/>
13. Patriquin MA, Mathew SJ. The Neurobiological Mechanisms of Generalized Anxiety Disorder and Chronic Stress. *Chronic Stress* [internet]. 2017 Jan [cited 2020 Sep 7]; 1: 2470547017703993. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5832062/>
14. Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho CS, et al. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. *Int J Environ Res Public Health* [internet]. 2020 Mar [cited 2020 Sep 9]; 17(5): 1729. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7084952/>
15. Feng Y, Zong M, Yang Z, Gu W, Dong D, Qiao Z. When altruists cannot help: the influence of altruism on the mental health of university students during the COVID-19 pandemic. *Global Health* [internet]. 2020 [cited 2020 Sep 4]; 16: 61. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7348110/>
16. Xiao H, Su W, Li M, Tao F, Wu X, Yu Y, et al. Social Distancing among Medical Students during the 2019 Coronavirus Disease Pandemic in China: Disease Awareness, Anxiety Disorder, Depression, and Behavioral Activities. *Int J Environ Res Public Health* [internet]. 2020 Jul; 17(14): 5047. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7399842/>
17. Chen R, Liang S, Peng Y, Li X, Chen J, Yang S, et al. Mental health status and change in living rhythms among college students in China during the COVID-19 pandemic: A large-scale survey. *J Psychosom Res* [internet]. 2020 Aug 15 [cited 2020 Sep 3]; 137: 110219. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7428432/>
18. Khan AH, Sultana S, Hossain S, Hasan MT, Ahmed HU, Sikder T. The impact of COVID-19 pandemic on mental health & wellbeing among home-quarantined Bangladeshi students: A cross-sectional pilot study. *J Affect Disord* [internet]. 2020 Aug 7 [cited 2020 Sep 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7410816/>



MPIRAN 1. RINGKASAN HASIL STUDI

Penulis dan Tahun	Lokasi	Desain Studi	Waktu Studi	Ukuran Sampel	Rata-Rata/Mayoritas Usia Sampel (tahun)	Metode Identifikasi	Metode Pengukuran dan Klasifikasi	Hasil
Wang C, 2020	China	Cross-sectional	Januari-Februari 2020	1210 responden dari 194 kota	21,4-30,8 (53,1%)	Survei daring dengan strategi sampling snow ball	Status kesehatan mental diukur dengan DASS-21 (Depression, Anxiety, and Stress Scale dengan klasifikasi: (1). Normal (0-9); (2). Depresi ringan (10-12); (3). Depresi sedang (13-20); (4). Depresi berat (21-27); (5). Depresi sangat berat (28-42)	Sejumlah 53,8% responden menilai dampak psikologis dari wabah tergolong sedang atau parah; 16,5% melaporkan gejala depresi sedang hingga berat; 28,8% melaporkan gejala kecemasan sedang hingga berat; dan 8,1% melaporkan tingkat stres sedang hingga berat. Sebagian besar responden menghabiskan 20-24 jam per hari di rumah (84,7%); khawatir anggota keluarga mereka tertular COVID-19 (75,2%); dan merasa puas dengan jumlah informasi kesehatan yang tersedia (75,1%). Jenis kelamin perempuan, status pelajar, gejala fisik tertentu (misalnya, mialgia, pusing, coryza), dan status kesehatan yang dinilai buruk secara signifikan terkait dengan dampak psikologis yang lebih besar dari wabah dan tingkat stres, kecemasan, dan depresi yang lebih tinggi ($p < 0,05$). Adanya informasi kesehatan yang terkini dan akurat (misalnya, pengobatan, situasi wabah lokal) dan tindakan pencegahan tertentu (misalnya, kebersihan tangan dan memakai masker) menunjukkan dampak psikologis yang lebih rendah dari wabah dan tingkat stres yang lebih rendah, kecemasan, dan depresi ($p < 0,05$).
Feng Y, 2020	China	Cross-sectional	8-28 Februari 2020	1346 mahasiswa	19.76 ± 2.23 tahun	survei daring dengan strategi simple cluster sampling	Ansietas diukur dengan Generalized Anxiety Disorder Scale (GAD-7). Depresi ditentukan melalui self-report 9-item Patient	Semakin tinggi risiko yang dirasakan responden, semakin banyak pengaruh negatif yang mereka tunjukkan ($\beta = 0,16$, $p < 0,001$), dan dengan demikian, responden merasa lebih cemas dan tertekan ($\beta = 0,134$, $p < 0,001$); Namun, hubungan antara persepsi risiko dan pengaruh negatif ini dimoderasi oleh altruisme.



							Health Questionnaire (PHQ-9). Klasifikasi: (1). Mengalami gejala Ansietas; (2). Tidak mengalami Ansietas; (3). Mengalami gejala Depresi; (4). Tidak mengalami Depresi.	
Xiao H, 2020	Beijing dan Wuhan , China	Cross- section al	4-12 Februari 2020	933 mahasis wa kedokter an	17-24 (80,9)	Survei daring dengan strategi simple cluster sampling	Ansietas diukur dengan 7-item Generalized Anxiety Disorder Scale (GAD-7). Depresi ditentukan melalui self-report 9-item Patient Health Questionnaire (PHQ-9). Klasifikasi: (1). Normal; (2). Ringan; (3). Sedang; (4). Berat	Dari sejumlah 933 siswa, 898 (96,2%) melaporkan sering memakai masker saat keluar, 723 (77,5%) melaporkan mencuci tangan setiap hari dengan sabun, 676 (72,5%) mencuci tangan segera setelah tiba di rumah, dan 914 (98,0%) melaporkan tinggal di rumah sebanyak mungkin. Prevalensi gangguan kecemasan 17,1% dan depresi 25,3%. Regresi logistik multivariabel menunjukkan kecemasan dikaitkan dengan status mahasiswa pascasarjana (rasio odds (aOR) = 2.0; interval kepercayaan 95% (CI): 1.2-3.5), pikiran atau tindakan negatif (aOR = 1.6; 95% CI: 1.4-1.7), dan merasa tertekan (aOR = 6.8; 95% CI: 4.0-11.7). Mahasiswa Beijing secara signifikan lebih kecil kemungkinannya untuk mengalami kecemasan dibandingkan dengan mereka yang berada di episentrum pandemic, Wuhan (aOR = 0,9; 95% CI: 0,8-1,0), tetapi depresi tidak berbeda. Depresi dikaitkan dengan mahasiswa (aOR = 2.0; 95% CI: 1.2–3.3), pikiran atau tindakan negatif (aOR = 1.7; 95% CI: 1.5–1.9), dan gangguan kecemasan (aOR = 5.8; 95% CI: 3.4–9.9).
Chen R, 2020	China	Cross- section al	13-22 Februari 2020	361.969 mahasis wa	19-22 (84.3%)	Survei daring dengan metode	Depresi ditentukan melalui self-report 9-item Patient Health	Sejumlah 7,7% mahasiswa menunjukkan gejala depresi selama pandemi COVID-19. Mahasiswa dengan gejala depresi berkaitan dengan kemampuan manajemen emosinya yang rendah. Kegiatan menjelajahi informasi



						cluster sampling	Questionnaire (PHQ-9). Klasifikasi: (1). Mengalami gejala Depresi; (2). Tidak mengalami Depresi.	COVID-19 selama 3 jam per hari terbukti berhubungan dengan gejala depresi. Ritme hidup yang tidak menyenangkan ditemukan berpengaruh dengan munculnya gejala depresi.
Khan AH, 2020	Bangladesh	Cross-sectional	9-23 April 2020	505 mahasiswa	20-24 (78,42%)	Survei daring dengan metode sampling convenience	Status kesehatan mental diukur dengan DASS-21 (Depression, Anxiety, and Stress Scale) dengan klasifikasi: (1). Normal (0-9); (2). Depresi ringan (10-12); (3). Depresi sedang (13-20); (4). Depresi berat (21-27); (5). Depresi sangat berat (28-42). Kondisi distres diukur dengan Impact of Event Scale (IES)	Sejumlah 28,5% dari responden mengalami stres, 33,3% kecemasan, 46,92% depresi dari ringan hingga sangat parah, berdasarkan DASS 21 dan 69,31% memiliki distress khusus dari tahap ringan hingga berat dalam hal tingkat keparahan melalui survei IES. Responden yang menyadari adanya gejala fisik sebagai COVID-19 secara signifikan dikaitkan dengan subskala stres DASS (B = 3,71, CI 95%: 1,01 hingga 6,40), subskala kecemasan DASS (B = 3,95, CI 95%: 1,95 hingga 5,96), subskala depresi DASS (B = 3,82, CI 95%: 0,97 hingga 6,67) dan skala IES (B = 7,52, CI 95%: 3,58 hingga 11,45). Selain itu, ketakutan akan infeksi, ketidakpastian keuangan, persediaan makanan yang tidak memadai, tidak adanya latihan fisik dan aktivitas rekreasi yang terbatas (tidak memiliki rekreasi) memiliki hubungan yang signifikan dengan stres, kecemasan, depresi, dan gejala pasca-trauma.



LAMPIRAN 2. PENILAIAN KUALITAS LITERATUR

The National Institutes of Health (NIH) quality assessment tool for observational cohort and cross-sectional studies

Website: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>

No.	Komponen	Penulis, Tahun				
		Wang C, 2020	Feng Y, 2020	Xiao H, 2020	Chen R, 2020	Mst AHK, 2020
1	Apakah pertanyaan atau tujuan penelitian dalam makalah ini dinyatakan dengan jelas?	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
2	Apakah populasi penelitian ditentukan dan ditentukan dengan jelas?	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
3	Apakah tingkat partisipasi orang yang memenuhi syarat minimal 50%?	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
4	Apakah semua subjek dipilih atau direkrut dari populasi yang sama atau serupa (termasuk periode waktu yang sama)? Apakah kriteria inklusi dan eksklusi untuk berada dalam penelitian ditentukan sebelumnya dan diterapkan secara seragam untuk semua peserta?	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
5	Apakah justifikasi ukuran sampel, deskripsi kekuatan, atau perkiraan varians dan efek disediakan?	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
6	Untuk analisis dalam studi, apakah eksposur yang diminati diukur sebelum hasil diukur?	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
7	Apakah jangka waktunya cukup sehingga orang bisa berharap untuk melihat hubungan antara eksposur dan hasil jika ada?	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
8	Untuk eksposur yang dapat bervariasi dalam jumlah atau level, apakah penelitian memeriksa berbagai level eksposur yang terkait dengan hasil (misalnya, kategori eksposur, atau eksposur diukur sebagai variabel kontinu)?	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Ya
9	Apakah ukuran keterpaparan (variabel independen) didefinisikan dengan jelas, valid, dapat diandalkan, dan diterapkan secara konsisten di semua peserta studi?	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
10	Apakah keterpaparan dinilai lebih dari sekali sepanjang waktu?	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
11	Apakah ukuran hasil (variabel dependen) didefinisikan dengan jelas, valid, dapat diandalkan, dan diterapkan secara konsisten di semua peserta studi?	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
12	Apakah penilai hasil tidak mengetahui status keterpaparan peserta?	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
13	Apakah mangkir setelah baseline 20% atau kurang?	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
14	Apakah variabel perancu potensial utama diukur dan disesuaikan secara statistik untuk dampaknya terhadap hubungan antara keterpaparan dan hasil?	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
Penilaian Kualitas		Baik	Cukup	Baik	Cukup	Baik



Tinjauan Pustaka

SMARTPHONE PULSE OXIMETER: SOLUSI DETEKSI DINI HAPPY HYPOXIA

Fachri Naufal,¹ Alfiani Zukhruful Fitri Rifa'i,²

¹Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Bandar Lampung

²Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Surabaya

ABSTRAK

Pendahuluan: *Coronavirus disease 2019 (COVID-19)* merupakan krisis dunia sepanjang tahun 2020. Tidak hanya itu, COVID-19 juga menjadi tantangan karena dapat menimbulkan fenomena *happy hypoxia*, dimana pasien dengan saturasi oksigen di bawah normal datang tanpa disertai gejala pernapasan atau dispnea.

Pembahasan : Kondisi *happy hypoxia* yang tidak sesuai dengan teori patogenesis COVID-19 memunculkan berbagai hipotesis terkait mekanisme terjadinya *happy hypoxia*. Oleh karena pasien tidak merasakan gejala infeksi, dibutuhkan deteksi dini agar pasien mendapatkan pertolongan sesegera mungkin. Kini *smartphone* telah disematkan oximeter dan dapat digunakan untuk deteksi dini kondisi *happy hypoxia*.

Simpulan: *Pulse oximeter smartphone* merupakan solusi efektif karena mudah digunakan di mana pun dan kapan pun sehingga dapat mendeteksi secara dini adanya penurunan saturasi oksigen untuk mendapatkan terapi lebih awal dan dapat berkorelasi untuk menurunkan angka mortalitas COVID-19.

Kata Kunci: COVID-19, *happy hypoxia*, oximeter, *smartphone*.

SMARTPHONE PULSE OXYMETER: EARLY DETECTION FOR HAPPY HYPOXIA

ABSTRACT

Background: *Coronavirus disease 2019 (COVID-19)* is a global crisis throughout 2020. Furthermore, COVID-19 is also a challenge due to the phenomenon it can cause: *happy hypoxia*, where patients came with low oxygen saturation but shows no respiration symptoms and no dyspnea.

Discussion: Hypotheses about what causes *happy hypoxia* emerges, trying to explain how *happy hypoxia* happened, which defies the pathogenesis theory of COVID-19. Because patients does not experience any infection symptoms, early detection is required to get medical attention as soon as possible. Now, *smartphones* has oxymeter built in and capable to detect *happy hypoxia*.

Conclusion: *Smartphone pulse oxymeter* is an effective solution because of it's portability and easy usage so it can be used for early detection of decreasing oxygen saturation. Patients may get help promptly, and COVID-19 mortality rate will decline.

Keywords: COVID-19, *happy hypoxia*, oxymeter, *smartphone*.



PENDAHULUAN

Pandemi *coronavirus disease 2019* (COVID-19) yang muncul di akhir Desember tahun lalu menjadi sebuah krisis global sepanjang tahun 2020 di 188 negara di seluruh dunia. COVID-19 merupakan penyakit dengan spektrum yang luas, mulai dari gejala ringan, sedang, maupun berat. Berdasarkan penelitian dengan 25.849 pasien COVID-19 saat masuk rumah sakit, lima gejala umum yang dikeluhkan antara lain riwayat demam, sesak napas, batuk, kelelahan (*malaise*), dan kebingungan.^[1]

Akan tetapi, belakangan dilaporkan bahwa beberapa pasien COVID-19 tidak mempunyai gejala pernapasan atau mendapati fenomena '*happy hypoxia*': suatu kondisi dimana tubuh dengan kadar oksigen darah yang sangat rendah, akan tetapi tidak ada gejala dispnea dan pasien masih bisa melakukan aktivitas normal, seperti mengobrol dan berjalan. Padahal dalam teorinya pasien dengan kadar oksigen dalam darah yang rendah seharusnya tidak sadar bahkan dapat mengalami gagal organ. Akan tetapi, dilaporkan kasus pasien positif Covid-19 datang dengan presentasi klinis tidak ada gejala gangguan pernapasan ataupun kesulitan bernapas.^[2]

Saturasi oksigen darah orang normal setidaknya 95%. Pada kebanyakan penyakit paru-paru, seperti pneumonia, penurunan saturasi oksigen diikuti oleh perubahan lain, termasuk paru-paru kaku atau berisi cairan, atau peningkatan kadar karbon dioksida karena paru-paru tidak dapat mengeluarkannya secara efisien. Mekanisme inilah yang membuat kita merasa sesak atau kesulitan bernapas.^[3] Akan tetapi kondisi *happy hypoxia* bertentangan dengan patogenesis pneumonia yang merupakan bentuk gejala COVID-19.

Oleh karena itu, kemampuan untuk mendeteksi *happy hypoxia* pada pasien COVID-19 sebelum mereka mulai mengalami sesak napas sangat penting untuk mencegah pneumonia berkembang ke tingkat yang berbahaya. Kuncinya adalah dapat mendeteksi penurunan awal tingkat saturasi oksigen, sehingga pasien yang terinfeksi COVID-19 yang mulai menderita

pneumonia dengan penurunan saturasi oksigen dapat dideteksi sejak dini dan menyusun rencana pengobatan untuk mencegah kerusakan paru-paru lebih lanjut.^[4] Akibatnya, deteksi dini pneumonia COVID-19 dapat mencegah pasien untuk dirawat intensif dengan prosedur invasif seperti intubasi dan ventilasi mekanis, yang sampai saat ini prognosnya buruk dengan angka kematian sampai 73%.^[3,5,6]

Pulse oximeter adalah alat yang dapat digunakan untuk mengukur saturasi oksigen dalam darah, sehingga dapat mendeteksi dini kondisi hipoksia sebelum terjadi keadaan fatal dan dapat dengan segera mendapat pertolongan. Seiring dengan perkembangan waktu, oximeter terus dikembangkan agar meminimalisir faktor-faktor yang dapat menyebabkan bacaan hasil tidak akurat, dan bahkan kini *smartphone* telah disematkan sensor oximeter yang dapat mendeteksi saturasi oksigen dalam darah, sama halnya seperti oximeter pada umumnya, sehingga kini untuk memastikan kondisi hipoksia dapat menggunakan *smartphone* yang lebih portabel dan selalu dibawa bepergian.

Pulse oximeter berbasis *smartphone* ini diharapkan dapat meningkatkan deteksi dini *happy hypoxia* dengan identifikasi onset timbulnya pneumonia COVID-19. Ketersediaan *smartphone* yang bisa diakses di mana pun, kapan pun dan oleh siapa pun dapat meningkatkan deteksi dini pasien COVID-19 sebelum infeksi di paru-paru menjadi lebih parah. Hal inilah yang diharapkan dapat mengurangi angka pasien perawatan intensif (ICU), perawatan invasif (ventilator dan intubasi), dan mortalitas pasien karena COVID-19.

PEMBAHASAN

Hipoksia, atau kekurangan oksigen, merupakan penyebab paling umum dari kerusakan seluler, yang dapat terjadi akibat berkurangnya kadar oksigen di udara, berkurangnya atau menurunnya fungsi hemoglobin, menurunnya produksi sel darah merah, dampak dari penyakit sistem respirasi atau kardiovaskular, dan keracunan enzim oksidatif (sitokrom) di dalam sel.^[7]



COVID-19 merupakan penyakit yang semula timbul sebagai pneumonia yang tidak diketahui akibatnya. Kemudian diketahui bahwa ini merupakan penyakit yang diakibatkan oleh infeksi dari virus SARS-CoV-2, dimana virus ini menyerang sel-sel dari sistem pernapasan, sehingga menimbulkan gejala gangguan pernapasan akut yang pada akhirnya dapat menyebabkan hipoksia yang menimbulkan gejala dispnea.^[2,8] Dispnea merupakan pengalaman subjektif dari ketidaknyamanan pernapasan, yang dilaporkan mempengaruhi sekitar 50% pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 dan lebih sering terjadi pada pasien yang akan meninggal dibandingkan dengan mereka yang akan pulih.^[8] Akan tetapi, dalam kasus COVID-19, beberapa kasus merupakan fenomena unik dimana pasien mengalami hipoksia namun tidak disertai oleh dispnea. *Happy hypoxia*, atau yang juga disebut *silent hypoxemia*, didefinisikan sebagai kondisi pasien dimana kadar oksigen dalam darahnya tidak mencukupi kebutuhan sebagaimana mestinya, tanpa diikuti dengan sesak atau kesulitan bernapas.^[2,3,9]

Ada banyak hipotesis bermunculan terkait patofisiologi *happy hypoxia* yang menyebabkan adanya perbedaan presentasi klinis di monitor saturasi oksigen dengan kondisi pasien yang tidak mengeluhkan adanya gejala pernapasan.^[9] Negri menyatakan bahwa pada tahap awal penyakit COVID-19, tingkat karbon dioksida dapat normal dan menarik nafas yang dalam masih terasa nyaman. Paru-paru mengembang dengan normal, sehingga pasien merasa baik-baik saja. Namun, saat saturasi oksigen diperiksa dengan oximeter, hasil yang didapatkan bisa mencapai kisaran 70%, 60%, 50%, atau bahkan lebih rendah lagi. Negri berpendapat bahwa penggumpalan (*clotting*) paru-paru dapat terjadi di fase awal penyakit, kemungkinan karena reaksi inflamasi di jaringan pembuluh darah, yang dapat membentuk kaskade protein yang menyebabkan darah menggumpal dan mencegahnya mendapatkan oksigen. Hal ini disimpulkan dari 27 pasien-pasien COVID-19 yang memiliki masalah

pernapasan, kemudian diberikan heparin dan 24 dari 27 pasien tersebut kondisinya membaik.^[3] Di sisi lain, Dhont menyatakan bahwa hipoksemia arterial dapat terinduksi oleh karena adanya alihan intrapulmoner (intrapulmonary shunting), dysregulated hypoxic pulmonary vasoconstriction, difusi paru yang terganggu, dan terbentuknya mikrotrombi intravaskular. Pada tahap awal penyakit, mekanisme kerja paru masih dalam keadaan baik dan tidak ada peningkatan resistensi jalan napas atau dead space ventilation, sehingga pusat respirasi tidak mendeteksi adanya sensasi pernapasan yang tidak nyaman.^[9]

Infeksi dari virus SARS-CoV-2 berdampak pada saluran pernapasan melalui inflamasi dan pneumonia, yang dapat menyebabkan kadar oksigen dalam darah dan sel-sel tubuh menurun.^[10] Dengan kondisi *happy hypoxia* yang belakangan diketahui dan dapat berakibat fatal tanpa disadari, kadar oksigen dalam darah juga harus diawasi terkait Covid-19, bukan gejala gangguan pernapasan akut saja.

Pulse oximetry merupakan metode non-invasif, akurat, dan aman untuk pengukuran saturasi oksigen dalam darah. Oximeter merupakan alat yang penting digunakan dalam mengukur saturasi oksigen arterial dari hemoglobin, yang digunakan di jari (perifer) dan biasanya digunakan selama sedasi intravena atau anestesi total untuk memantau perubahan hipoksik secara dini.^[11]

Pulse oximeter didasarkan pada prinsip bahwa oksihemoglobin (O₂Hb) dan deoksihemoglobin (*reduced hemoglobin* / RHb) menyerap cahaya merah dan infrared secara berbeda karena panjang gelombangnya dengan menggunakan metode spektrofotometri.^[12] O₂Hb menyerap cahaya infrared (940 nm) dalam jumlah yang lebih besar dan cahaya merah (660 nm) dalam jumlah yang lebih rendah daripada RHb. Hal tersebut dibuktikan dengan darah yang teroksigenasi dengan baik atau dengan kadar O₂Hb yang lebih tinggi tampak merah terang bagi mata karena menyebarkan cahaya merah lebih banyak daripada RHb. Rasio absorbansi pada panjang gelombang ini



dihitung dan dikalibrasi terhadap pengukuran langsung saturasi oksigen arteri (SaO₂) untuk menetapkan ukuran saturasi arteri (SpO₂) pada pulse oximeter.^[12]

Ada dua prinsip hukum yang digunakan untuk menjelaskan kerja pulse oximeter. Hukum Beer, yaitu "jumlah cahaya yang diserap berbanding lurus dengan konsentrasi zat penyerap cahaya". Dengan mengukur seberapa banyak cahaya mencapai detektor cahaya, pulse oximeter mengetahui berapa banyak cahaya yang telah diserap. Semakin banyak Hb di jari, semakin banyak cahaya yang diserap. Hukum Lambert, yang menyimpulkan bahwa "jumlah cahaya yang diserap sebanding dengan panjang lintasan yang harus dilalui cahaya dalam zat penyerap". Hukum Lambert-Beer inilah yang menjelaskan bagaimana pulse oximeter mengecualikan pengaruh darah vena dan kapiler serta jaringan stasioner lainnya dari penghitungan SpO₂.^[13]

Beberapa faktor harus dipertimbangkan dalam pemakaian oximeter, karena dapat mempengaruhi akurasi.^[11] Oximeter didesain untuk mengukur perubahan dalam absorbansi cahaya selama pulsasi arterial. Dalam hal ini, perubahan absorbansi akibat jaringan di sekitarnya dieliminasi. Faktor apapun yang mengurangi pulsasi vaskular akan mengurangi kemampuan oximeter untuk mendeteksi dan menganalisa sinyal dan, sehingga, menghitung saturasi oksigen arterial. Hipotermia, hipotensi, dan penggunaan vasopressor dapat mengakibatkan hasil yang tidak akurat karena mengurangi pulsasi arteri di jari (periferal). Kemudian, keadaan dalam darah dapat mempengaruhi oximeter. Dishemoglobinemia akibat methemoglobin, karboksihemoglobin, dan sulfhemoglobin dapat mengganggu pembacaan oximeter karena adanya absorbansi panjang gelombang dari cahaya yang ditransmisikan dioda ke salah satu dari ketiganya. Selain itu, hiperlipidemia, hiperalbuminemia, dan hiperbilirubinemia juga dapat mengganggu bacaan oximeter. Hukum Lambert-Beer menyatakan bahwa konsentrasi larutan dalam suspensi berbanding terbalik dengan intensitas

cahaya yang ditransmisikan ke larutan. Faktor lain yang dapat mempengaruhi hasil bacaan oximeter adalah faktor eksternal seperti adanya penghalang di jaringan kulit dan kuku dari jari yang digunakan (misalnya pewarna kuku dan kuku palsu, pewarna intravena seperti methylene blue, indigo carmine, dan indocyanine green), dan pergerakan selama pengukuran. Karena oximeter bergantung kepada denyutan saat darah mengalir di arteri untuk mengukur SpO₂, adanya gerakan tambahan dari luar yang dapat menyebabkan perubahan intermiten dapat mempengaruhi bacaan laju pulsasi dan saturasi, seperti menggigil dan kedutan otot.^[11]

Meskipun berbagai faktor tersebut dapat menyebabkan hasil yang tidak akurat, selama bertahun-tahun industri oximeter telah mengembangkan dan menyempurnakan oximeter sehingga menjadi tetap akurat saat terjadi berbagai kondisi yang dapat mengganggu pembacaan hasil dari oximeter. Louie et al. telah meneliti empat tipe pulse oximeter dan menemukan bahwa berbagai jenis pulse oximeter "generasi baru" sama efektifnya dalam menjaga kepekaan terhadap hipoksia yang relevan secara klinis saat terjadi perfusi rendah dan adanya gerakan saat pengukuran, sehingga kini hasil dari pengukuran oximeter menjadi lebih reliable.^[14]

Perkembangan teknologi berlangsung dengan cepat selama dua dekade terakhir, salah satunya sektor ponsel genggam. Ada total 5 miliar ponsel di dunia, di mana lebih dari 1,08 miliar adalah *smartphone*. Sehingga disimpulkan bahwa masing-masing dari 80% populasi dunia memiliki *smartphone*.^[15] Kegunaan ponsel genggam bukan lagi hanya untuk menelpon dan bertukar pesan, kini juga bisa digunakan untuk fotografi, mencari informasi dengan koneksi internet dan bahkan untuk mengecek kesehatan secara berkala. Bidang mHealth yang berkembang menciptakan platform untuk merekam data kesehatan pasien dan berinovasi untuk mempromosikan gaya hidup sehat. Beberapa perusahaan teknologi besar termasuk Apple Inc., Google Inc., dan Samsung Group telah mengintegrasikan



pendekatan baru untuk merekam dan mengukur aktivitas kesehatan dalam desain *smartphone* mereka.^[15] Banyak perangkat keras dan sensor yang disematkan ke *smartphone*, dan salah satunya adalah dioda yang dapat mentransmisikan cahaya dengan panjang gelombang yang sama seperti cahaya pada pulse oximeter, sehingga kini *smartphone* dapat mengukur saturasi oksigen dalam darah, seperti pulse oximeter pada umumnya.^[16]

Tayfur meneliti bahwa pulse oximeter di Health Care *smartphone* Samsung Galaxy S8 dibandingkan dengan pembacaan pulse oksimetri yang biasa ditemukan di ruang gawat darurat yaitu VSM (Welch Allyn, Connex Spot Monitor 71 WT) melaporkan korelasi antara 96- 99%.^[16,17] Di sisi lain, Modi membandingkan kemampuan alat pulse oximeter Masimo Radical-7 dengan Samsung Galaxy S8 dan Apple iPhone 6s kepada 48 partisipan. Didapatkan hasil tingkat keberhasilan Samsung dalam mendapatkan hasil saturasi oksigen sebesar 69% partisipan (33 dari 48), sedangkan Apple berhasil mengukur sebesar 90% dari total partisipan (43 dari 48).^[18] Meskipun terkadang oximeter *smartphone* gagal mendapatkan hasil, oximeter yang disematkan dalam *smartphone* memiliki akurasi yang tinggi dibandingkan dengan alat pulse oximeter modern, dan sangat membantu dalam pengukuran saturasi oksigen karena portabilitasnya, sehingga masyarakat umum dapat menggunakan ponsel cerdas mereka untuk melakukan pengukuran sendiri secara teratur dengan nyaman di rumah dan segera menghubungi penyedia layanan kesehatan jika mereka melihat penurunan yang terlihat pada saturasi oksigen di bawah 95%.

KESIMPULAN

Tidak hanya menjadi krisis global sepanjang tahun 2020, COVID-19 juga menjadi tantangan karena fenomena *happy hypoxia*. Suatu presentasi klinis rendahnya saturasi oksigen tetapi tidak diikuti oleh gejala pernapasan atau dispneu. Oleh karenanya, dibutuhkan deteksi dini *happy hypoxia* untuk mencegah kerusakan paru lebih lanjut,

sehingga dapat menurunkan angka mortalitas pasien COVID-19. Sebagai solusi, *pulse oxymeter* berbasis *smartphone* dapat menjadi pilihan karena kelebihanannya yang sama akurat dengan *pulse oxymeter* yang digunakan di ruang gawat darurat. Selain itu, dengan berbasis *smartphone* maka pasien dapat mengecek saturasi oksigen dalam darah di mana saja dan kapan saja sehingga memudahkan deteksi dini pneumonia COVID-19, dengan harapan untuk segera pergi ke fasilitas kesehatan terdekat jika saturasi oksigen menunjukkan kadar di bawah 95%. Dengan demikian, *Pulse Oxymeter Smartphone* diharapkan dapat menurunkan derajat keparahan pasien COVID-19 dengan deteksi lebih dini untuk mendapatkan perawatan yang segera.

DAFTAR PUSTAKA

1. International Severe Acute Respiratory and Emerging Infections Consortium (ISARIC). *COVID-19 Report*. 19 May 2020. <https://media.tghn.org/medialibrary/2020/05/ISARIC_Data_Platform_COVID-19_Report_19MAY20.pdf>
2. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. *Why COVID-19 silent hypoxemia is baffling to physicians*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2020 Aug 1;202(3):356-60.
3. Couzin-Frankel J. The mystery of the pandemic's 'happy hypoxia'. <<https://science.sciencemag.org/content/368/6490/455>>
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z. *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*. The lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497-506
5. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, Greninger AL, Pipavath S, Wurfel MM, Evans L, Kritek PA. *Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region—case series*. New England Journal of Medicine. 2020 May 21;382(21):2012-22.
6. Karagiannidis C, Mostert C,



- Hentschker C, Voshaar T, Malzahn J, Schillinger G, Klauber J, Janssens U, Marx G, Weber-Carstens S, Kluge S. *Case characteristics, resource use, and outcomes of 10.021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study*. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020 Jul 28.
7. McCance KL, Huether SE. *Pathophysiology: The biologic basis for disease in adults and children*. Elsevier: Philadelphia, PA, 2014.
 8. Allali G, Marti C, Grosgrain O, Morélot-Panzini C, Similowski T, Adler D. *Dyspnea: the vanished warning symptom of COVID-19 pneumonia*. *Journal of Medical Virology*. 2020 Jun 12.
 9. Dhont S, Derom E, Van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht BN. *The pathophysiology of 'happy hypoxemia' in COVID-19*. *Respiratory Research*. 2020 Dec;21(1):1-9.
 10. Vu, H., Nair, A., Tran, L., Pal, S., Senkowsky, J., Hu, W., & Tang, L. 2020. *A Device to Predict Short-Term Healing Outcome of Chronic Wounds*. *Advances in wound care*, 9(6), 312– 324.
 11. Jubran A. *Pulse oximetry*. *Critical Care*. 2015 Dec 1;19(1):272.
 12. Chan ED, Chan MM, Chan MM. *Pulse oximetry: understanding its basic principles facilitates appreciation of its limitations*. *Respiratory medicine*. 2013 Jun 1;107(6):789-99.
 13. Louie A, Feiner JR, Bickler PE, Rhodes L, Bernstein M, Lucero J. *Four types of pulse oximeters accurately detect hypoxia during low perfusion and motion*. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2018 Mar 1;128(3):520-30.
 14. Martínez-Pérez B, De La Torre-Díez I, López-Coronado M. *Mobile health applications for the most prevalent conditions by the World Health Organization: review and analysis*. *Journal of medical Internet research*. 2013;15(6):e120.
 15. Kelli HM, Witbrodt B, Shah A. *The future of mobile health applications and devices in cardiovascular health*. *European medical journal*. Innovations. 2017 Jan;2017:92.
 16. Tayfur İ, Afacan MA. *Reliability of smartphone measurements of vital parameters: A prospective study using a reference method*. *Am J Emerg Med*. 2019;37(8):1527-1530. doi:10.1016/j.ajem.2019.03.021
 17. Teo J. *Early detection of silent hypoxia in COVID-19 pneumonia using Smartphone pulse oximetry*. *Journal of medical systems*. 2020 Aug;44(8):1-2.
 18. ClinicalTrials.gov. National Library of Medicine (U.S.). (2018, April 27 – 2019, August 1). *Accuracy of Smartphone Pulse Oximeters in Patients Visiting an Outpatient Pulmonary Function Lab for a 6-Minute Walk Test*. Identifier NCT03534271. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC_T03534271>



Tinjauan Pustaka

PERSONALIZED FECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION: UPAYA RESTORASI KESEIMBANGAN MIKROBIOTA USUS DENGAN *CROSS-KINGDOM* miRNA PADA INDIVIDU OBESITAS

Aisyah Farah Nisrina¹, Nadia Yasmine¹, Yumna
Shafa Yananda¹, Rio Jati Kusuma²

¹Program Studi Gizi Kesehatan, Fakultas Kedokteran,
Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas
Gadjah Mada, Yogyakarta

²Departemen Gizi dan Kesehatan, Fakultas
Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan,
Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRAK

Introduksi: Obesitas atau kegemukan merupakan salah satu masalah utama kesehatan di Indonesia dengan angka kejadian yang tinggi. Pasien obesitas mengalami disbiosis sehingga menyebabkan terjadinya gangguan kesehatan lain. Saat ini mulai dikembangkan terapi *Fecal Microbiota Transplantation* (FMT) untuk mengatasi obesitas dengan restorasi keseimbangan mikrobiota usus pada pasien obesitas. **Tujuan:** *Literature review* ini dibuat untuk mendiskusikan potensi terapi *personalized* FMT, yaitu memodifikasi FMT pada donor feses yang berasal dari pasien obesitas dengan teknik *cross-kingdom* miRNA. **Metode:** Penulis melakukan pencarian artikel pada beberapa sistem basis data jurnal kedokteran seperti *PubMed*, *ScienceDirect*, dan beberapa jurnal yang dipublikasikan dalam *Google Scholar* menggunakan logika pencarian Boolean. **Hasil dan Pembahasan:** FMT terbukti memiliki efek positif dalam menyeimbangkan mikrobiota usus pasien obesitas, namun hal tersebut terjadi secara temporal. Penerapan *personalized* FMT adalah dengan mengambil feses pasien obesitas itu sendiri dan dilakukan perlakuan dengan teknik *cross-kingdom* miRNA dari sumber hewani dan nabati. miRNA yang telah dikultur dengan mikrobiota usus secara *in vitro* sebelum memasuki tahap FMT akan meningkatkan komposisi bakteri baik seperti *Bacteroidetes* dan menekan *Firmicutes*, sehingga dapat langsung ditransplantasikan kembali kepada pasien obesitas untuk memperbaiki kondisi disbiosis dan kemudian mempertahankan komposisi mikrobiota usus secara permanen.

Kata Kunci: *Cross-kingdom miRNA*, disbiosis, *fecal microbiota transplantation*, obesitas, restorasi mikrobiota



ABSTRACT

Introduction: Obesity or overweight is one of the main health problems in Indonesia with a high incidence. Obese patients experience dysbiosis, which causes other health problems. Currently, Fecal Microbiota Transplantation (FMT) therapy is being developed to treat obesity by restoring the balance of the intestinal microbiota in obese patients. **Objective:** This literature review was created to discuss the potential for personalized FMT therapy, by modifying FMT in faecal donors from obese patients using the cross-kingdom miRNA technique. **Method:** The author searches for articles on several medical journal database systems such as PubMed, ScienceDirect, and several journals published in Google Scholar using Boolean search logic. **Result and Discussion:** FMT has been shown to have a positive effect in balancing the gut microbiota of obese patients temporally. The application of personalized FMT is to take the feces of obese patients themselves and treat them with cross-kingdom miRNA techniques from animal and vegetable sources. miRNA that has been cultured with the intestinal microbiota in vitro before entering the FMT stage will increase the composition of good bacteria such as Bacteroidetes and suppress Firmicutes, so that they can be immediately transplanted back to obese patients to improve dysbiosis conditions and then permanently maintain the intestinal microbiota composition.

Keywords: Cross-kingdom miRNA, dysbiosis, fecal microbiota transplantation, microbiota restoration, obesity

1. PENDAHULUAN

Obesitas menjadi permasalahan kesehatan yang dihadapi oleh negara maju maupun berkembang. Kejadian obesitas terus meningkat setiap tahunnya. Menurut data WHO tahun 2016, lebih dari 1,9 milyar orang dengan usia diatas 18 tahun mengalami berat badan berlebih yang mana 650 juta diantaranya mengalami obesitas.^[1] Di Indonesia, kejadian obesitas juga meningkat. Hasil Riskesdas pada 2013 dan 2018 menunjukkan peningkatan dari 14,8% menjadi 21,8%.^[3] Obesitas sendiri merupakan faktor risiko meningkatnya kejadian penyakit tidak menular (PTM).

Kegemukan dan obesitas didefinisikan sebagai akumulasi lemak secara abnormal atau berlebih yang dapat mengganggu kesehatan.^[1] Obesitas menjadi salah satu faktor risiko munculnya berbagai penyakit degeneratif, seperti penyakit jantung dan stroke yang disebabkan adanya penumpukan lemak pada organ dalam tubuh. Penyakit-penyakit tersebut menjadi penyebab kematian terbesar penduduk dunia, terutama pada kelompok usia lanjut.^[4] Hal tersebut menjadi alasan utama atas pengembangan dan penelitian berbagai penanganan dan pencegahan obesitas.

Penanganan konvensional dilakukan dengan perubahan pola makan dan peningkatan aktivitas fisik

dirasa sulit untuk dilakukan oleh sebagian besar orang dengan obesitas. Pada saat ini mulai dikembangkan salah satu penanganan obesitas dengan metode *Fecal Microbiota Transplant* (FMT). Metode FMT adalah salah satu strategi modulasi mikroba saluran cerna pada pasien yang telah diteliti untuk pengobatan berbagai penyakit manusia, termasuk yang berhubungan dengan obesitas dan gangguan metabolisme.^[5] Terdapat perbedaan antara mikrobiota pada orang obesitas dan ramping. Pada individu yang mengalami obesitas ditemukan keragaman mikrobiota yang lebih rendah dan jumlah enzim yang lebih tinggi. Kondisi tersebut dikenal dengan disbiosis. Organisme komensal FMT dari orang normal terdiri dari mikrobiota usus dan genom kolektif (*metagenome*) yang mengandung lebih dari seratus kali lipat jumlah gen. Pola-pola metagenik ini responsif terhadap perubahan berat badan pada individu yang menunjukkan bahwa modulasi mikrobiota usus berkorelasi secara dinamis dengan fenotip metabolik inang manusia.^[6]

Akan tetapi, penerapan FMT juga memiliki beberapa efek samping. Sebagian besar gejala negatif yang dilaporkan adalah ringan, seperti diare atau demam.^[7] Selain itu, ancaman lainnya adalah penyebaran penyakit menular terutama pada pasien dengan



sistem imun yang tertekan, meskipun belum ada laporan. Hal tersebut menegaskan bahwa terdapat risiko penularan penyakit yang berasal dari pendonor. Oleh karena itu, diperlukan peningkatan dalam pelaksanaan FMT.

Salah satu inovasi yang dikembangkan adalah dengan penggunaan donor dari pasien obesitas itu sendiri atau dapat disebut dengan *personalized* FMT. Metode ini memanfaatkan miRNA dari produk tanaman maupun hewani yang dapat memperbaiki keseimbangan mikrobiota pada individu dengan obesitas melalui transfer miRNA *cross kingdom*. Dalam literatur ini dikaji tentang pelaksanaan *personalized* FMT dalam mengatasi permasalahan obesitas secara efektif dan efisien. *Personalized* FMT ini juga diharapkan mampu mencegah risiko penularan penyakit yang berasal dari pendonor pada pelaksanaan FMT konvensional.

2. METODE

Sumber data yang digunakan dalam *literature review* ini diperoleh dari jurnal berbahasa Indonesia dan Inggris hasil penelitian yang dipublikasikan dalam media jurnal medis daring seperti *PubMed*, *ScienceDirect*, dan beberapa jurnal yang dipublikasikan dalam *Google Scholar* periode terbit tahun 2010 – 2020. Pencarian artikel dengan menggunakan logika pencarian Boolean, sehingga mengambil artikel yang relevan seputar pembahasan *Fecal Microbiota Transplantation* dengan feces dari pasien obesitas sendiri untuk mengubah komposisi mikrobiota dalam saluran cerna sehingga menurunkan berat badan pasien obesitas, yang mana diperoleh dengan kata kunci "*fecal microbiota transplantation, gut microbiota, dysbiosis microbiome, miRNA, obese,*"

3. PEMBAHASAN

3.1. Disbiosis Mikrobiota

Disbiosis mikrobiota usus memiliki peran penting terhadap kejadian obesitas. Mikrobiota usus dapat memfermentasi karbohidrat yang tidak bisa dicerna dan mengakibatkan penghambatan lipoprotein lipase LPL dan penumpukan lemak di jaringan

perifer.^[23] Mikrobiota usus terdiri kurang lebih 10^{13} - 10^{14} bakteri dan kebanyakan termasuk *phylum Firmicutes* dan *Bacteroidetes*.^[23]

Pada kasus obesitas, jenis mikrobiota yang paling banyak terdapat di usus adalah *phylum Firmicutes* sedangkan *Bacteroidetes* lebih rendah.^[24] Mikrobiota usus ini akan terakumulasi dalam feces sama seperti miRNA yang disekresikan dari sel epitel usus di lumen. Beberapa penelitian menyatakan bahwa ekspresi miRNA dapat memodulasi ekspresi gen oleh mikrobiota usus.^[25]

3.2. Fecal Microbiota Transplant (FMT)

Fecal Microbiota Transplantation (FMT) adalah metode atau proses pemindahan feces dari individu donor yang sehat kepada individu penerima yang memiliki gangguan keseimbangan mikrobiota dalam ususnya. Proses ini dilakukan dengan tujuan memperbaiki komposisi mikrobiota pada individu penerima.^[8] Prosedur FMT diawali dengan melakukan seleksi donor berdasarkan standar (diet, lingkungan, dan penyakit), kemudian feces diambil dan dicampur dengan larutan NaCl, lalu divortex hingga homogen, selanjutnya mikrobiota feces diberikan kepada pasien dengan bermacam cara seperti kolonoskopi, NGT, atau kapsul oral.^[9]

Penerapan metode ini telah dilakukan pada beberapa penyakit, diantaranya infeksi *Clostridium difficile*, *Inflammatory Bowel Disease* (IBD), alergi, gangguan autoimun, dan juga gangguan metabolik salah satunya obesitas. Diantara beberapa penyakit tersebut, FMT paling sukses digunakan sebagai *second line* penyembuhan infeksi *Clostridium difficile* dengan rasio keberhasilan 92%.^[10] FMT tergolong aman, efek samping yang ditimbulkan yakni muncul suara gas di perut dan peningkatan frekuensi feces, namun gejala ini langsung hilang pada hari kedua.^[11]

Penggunaan FMT pada gangguan metabolik, khususnya obesitas telah melalui penelitian pra-klinik dan klinik. Salah satu penelitian praklinik menggunakan tikus yang diberikan diet normal dan tinggi lemak dengan intervensi berupa olahraga dan FMT.



Hasil dari penelitian ini menunjukkan tikus yang dilatih berolahraga dan diberikan FMT mengalami penurunan konsumsi makan, penurunan efisiensi makanan, penurunan berat badan, dan penurunan berat lemak yang signifikan dibandingkan dengan tikus tanpa intervensi. Kadar LDL darah dan ekspresi TNF pada tikus dengan intervensi olahraga dan FMT lebih rendah dibandingkan tikus tanpa intervensi maupun tikus yang berolahraga saja. Bakteri yang mendominasi tikus yang diberi FMT adalah *Odoribacter*, *Helicobacter*, dan AF12.^[12]

Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Guirro, menunjukkan kemampuan FMT dari donor sehat dalam memperbaiki keragaman mikrobiota usus pada tikus yang mengkonsumsi diet tinggi lemak setelah diberi antibiotik. Komposisi mikrobiota tikus ini berubah menjadi mirip dengan tikus yang diberi diet rendah lemak.^[13] Subjek yang mendapat intervensi FMT dari donor yang sehat akan memiliki kemiripan komposisi mikrobiota dengan donornya, sehingga akan mengembalikan kondisi mikrobiota yang semula disbiosis menjadi normal, lalu sitokin inflamasi seperti TNF akan berkurang.^[14]

Penelitian klinis tentang dampak pemberian FMT allogenik (donor sehat) dan autologous (diri sendiri) terhadap pasien dengan sindroma metabolik menunjukkan pemberian FMT allogenik meningkatkan sensitivitas insulin hepatic dan meningkatkan keragaman mikrobiota usus terutama *Roseburia* dan *Eubacterium hallii* yang menyebabkan adanya peningkatan konsentrasi butirir. Komposisi mikrobiota dibandingkan dengan donor sehat, yaitu terdapat peningkatan *Bacteroidetes* dan penurunan *Clostridium* klaster XIVa pada pasien obesitas yang diberi FMT allogenik. Selain itu, kadar butirir pada feses menurun secara signifikan. Pasien yang diberikan FMT autologous tidak mengalami peningkatan keberagaman mikrobiota.^[15]

Penelitian ini kemudian dilanjutkan dengan subjek yang lebih banyak dan waktu intervensi lebih panjang, hasilnya setelah 18 minggu, komposisi mikrobiota

subjek kembali lagi seperti keadaan sebelum diberi FMT. Pemberian FMT berulang juga tidak mampu meningkatkan keberagaman mikrobiota setelah 18 minggu. Pada minggu ke 6, pemberian FMT allogenik dapat meningkatkan sensitivitas insulin perifer. Pemberian FMT autologous tidak memiliki efek signifikan.^[16] Kendala penelitian ini adalah komposisi mikrobiota usus yang diberi FMT tidak bertahan lama serta tidak semua subjek merespon dengan baik terhadap FMT (hanya setengah dari 66 subjek yang menunjukkan efek setelah diberi FMT).

Penelitian pra-klinis dan penelitian klinis yang sudah ada menunjukkan bahwa pemberian FMT dari donor sehat kepada subjek yang mengalami sindroma metabolik dan obesitas dapat memperbaiki keragaman mikrobiota di dalam usus sehingga kemudian dapat meningkatkan sensitivitas insulin. Peningkatan *Odoribacter* pada saluran cerna tikus menunjukkan adanya profil lipid serum yang normal, terlebih bakteri ini resisten terhadap sindroma metabolik yang disebabkan dari pola makan^[17], *Odoribacter* juga memiliki kemampuan untuk menghasilkan *short chain fatty acid* (SCFA).^[18] Pada manusia, bakteri *Roseburia*, *Eubacter hallii*, dan *Clostridium* klaster XIVa merupakan bakteri penghasil SCFA. *Eubacter hallii* menggunakan laktat sebagai substratnya, *Roseburia* menggunakan asetat untuk menghasilkan butirir, sedangkan *Clostridium* klaster XIVa dapat mengubah laktat dan asetat menjadi butirir.^[19,20]

SCFA merupakan metabolit dari mikrobiota usus yang memecah karbohidrat kompleks seperti serat pangan. Reseptor SCFA dalam usus, yaitu *fatty acid receptor 3* (FFAR3) memiliki kemampuan untuk menstimulasi sekresi hormon peptida YY (PYY) dan leptin sehingga menurunkan *intake* makanan karena muncul rasa kenyang, selain itu juga dapat mengaktifkan sistem saraf simpatis sehingga meningkatkan *energy expenditure*. Reseptor lainnya, yaitu FFAR2 dapat meningkatkan sekresi *glucose like peptide 1* (GLP-1) yang kemudian meningkatkan sensitivitas insulin.^[21] Penurunan kadar SCFA feses yang ditemukan pada



penelitian diatas membuktikan bahwa keseimbangan mikrobiota pada usus telah membaik.^[22]

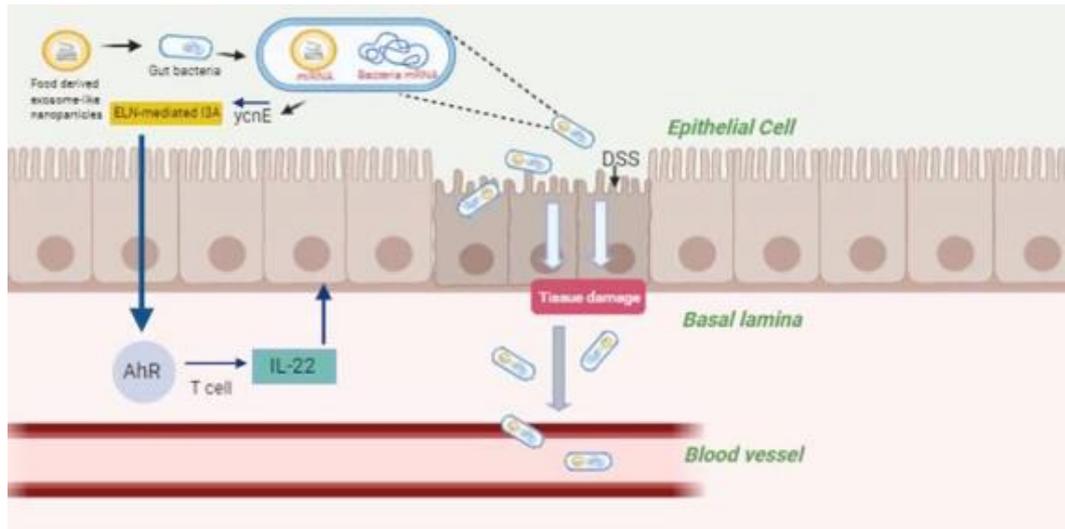
Beberapa faktor yang mempengaruhi keberhasilan FMT yaitu gen *host*, pola makan, umur, dan penggunaan antibiotik. Dibalik bukti positif pemberian FMT pada subjek obesitas, ada pula kendala utama yang belum teratasi, yakni tidak semua subjek merespon pemberian FMT. Berdasarkan penelitian diatas hanya setengah dari partisipan yang menunjukkan efek terhadap FMT. Hal ini disebabkan karena perbedaan susunan genetik donor dan *host* karena *host* dapat menyeleksi mikrobiota yang sesuai dengan cara memproduksi beberapa molekul sinyal yang dikeluarkan oleh sel epitel termasuk *mucus*, peptida antimikrobia, dan imunoglobulin A (IgA). *Mucus* dan O- glycan menjadi tempat mikrobiota menempel dan memberi nutrisi. Peptida antimikrobia berfungsi untuk membunuh bakteri, virus, dan patogen lainnya yang membahayakan tubuh, sedangkan IgA memiliki kemampuan untuk mengontrol jumlah mikroba di dalam usus.^[23] Hal ini yang kemungkinan menjadi penyebab sebagian subjek tidak respon terhadap FMT dan menyebabkan komposisi mikrobiota subjek kembali seperti semula.

Jalan keluar untuk meningkatkan respon pasien terhadap FMT serta mengurangi resiko efek samping penularan penyakit adalah donor dengan *personalized FMT*. Salah satu cara yang memiliki peluang besar adalah rekayasa genetika seperti penggunaan miRNA *cross-kingdom* untuk mempengaruhi ekspresi gen dan sintesis protein tertentu yang dapat mendukung pertumbuhan maupun menghambat jenis mikrobiota tertentu.

3.3. Personalized FMT dengan miRNA *Cross-kingdom*

MikroRNAs (miRNAs) merupakan salah satu dari RNA kecil non-protein coding yang memiliki panjang endogen 18-23 nukleotida.^[26] Dikatakan sebagai RNA non-protein coding dikarenakan miRNA ditranskrip dari DNA namun tidak diproses menjadi protein. miRNAs dihasilkan di nukleus dan diangkut menuju sitoplasma untuk mendegradasi mRNA dan memicu terjadinya penghambatan translasi untuk menghasilkan protein tertentu. Selain itu, dalam tubuh manusia, miRNA juga membantu proses proliferasi sel, kematian sel, metabolisme lemak, membantu perkembangan imunitas tubuh, dan merupakan salah satu faktor inang yang dapat digunakan untuk menilai bentuk dan struktur mikrobiota (khususnya mikrobiota usus).^[27] miRNA juga merupakan mediator interaksi inang mikrobiota yang memiliki kemampuan untuk memodulasi gen inang dan gen bakteri sehingga dapat dengan mudah membantu menjaga keseimbangan mikrobiota.^[28,29]

miRNA yang memiliki kemampuan untuk menjaga keseimbangan mikrobiota dalam sistem pencernaan dapat diperoleh melalui sumber hewani, tumbuhan, maupun sintesis. miRNA ini dapat ditransfer antar spesies sehingga dapat bekerja secara *cross-kingdom*. Salah satu sumber dari tumbuhan adalah jahe. miRNA pada jahe terletak pada eksosom atau *ginger exosome-like nanoparticles* (GELN). Untuk mendapatkan GELN, jahe dikupas dan diblender selama 1 menit. Kemudian jahe yang telah diblender disaring bersih dan hasil saringannya di sentrifugasi lalu diambil peletnya yang mengandung nanopartikel. Pelet ini kemudian dipintal dan didapatkan eksosom yang kemudian disentrifugasi kembali sebelum menjadi GELN. GELN yang sudah didapatkan perlu diisolasi kandungan RNANYA menggunakan *mini kit miRNeasy* (Qiagen) untuk



Gambar 1. Proses mdo-miR 7267-3p membantu meningkatkan produksi IL-22 sebagai anti-inflamasi dan mengurangi kejadian obesitas.^[29]

mendapatkan miRNA. miRNA yang sudah didapatkan akan ditentukan jenis dan jumlahnya menggunakan *Realtime Quantitative PCR* dan didapatkan mdo-miR 7267-3p.^[30,37]

mdo-miR 7267-3p membantu memproduksi IL-22 yang meningkatkan anti-inflamasi dan penurunan kejadian obesitas.^[30] mdo-miR 7267-3p akan membantu menyeimbangkan dan meningkatkan keberagaman mikrobiota dalam saluran cerna. Keberagaman mikrobiota ini akan menginduksi produksi IL-22.^[31]

Selain pada jahe, penelitian membuktikan bahwa miRNA banyak terdapat pada produk pangan hewani, yaitu susu sapi. miRNA yang terkandung pada eksosom susu sapi adalah miR-155. Untuk mendapatkan miR-155, diambil bagian *bovine* pada susu yang kemudian diultrasentrifugasi dan diekstraksi untuk mendapatkan eksosomnya. Setelah mendapatkan eksosom, dilakukan isolasi RNA oleh reagen trizol lalu dilakukan pengurutan RNA kecil menggunakan *microarray* dan menghasilkan miRNA. miRNA akan melewati tahap pengujian *Realtime Quantitative PCR* untuk mengetahui jumlah dan jenisnya (miR-155).^[36,37,38]

miR-155 dapat meningkatkan jumlah CD4⁺, CD25⁺, dan FoxP3⁺.^[32] CD4⁺ dapat meningkatkan keberagaman dan menyeimbangkan komposisi mikrobiota pada saluran cerna.^[33] Selain itu, miR-155 yang meningkatkan CD4⁺ dapat menurunkan

CD8⁺ yang memiliki pengaruh besar dalam terjadinya inflamasi adiposa yang mengakibatkan terjadinya obesitas.^[34]

miRNA yang diekstraksi dari susu dan jahe akan dikultur bersama mikrobiota usus secara *in vitro*. Mikrobiota usus didapatkan dari feses pasien obesitas yang dihomogenasi lalu dikultur selama 24-48 jam. Setelah didapatkan jenis dan komposisi mikrobiota usus, miRNA hasil ekstrak susu dan jahe dicampurkan dan dikultur secara bersamaan.^[39]

miRNA yang telah dikultur dengan mikrobiota usus secara *in vitro* sebelum memasuki tahap FMT akan meningkatkan komposisi bakteri baik seperti *Bacteroidetes*.^[40] mdo-miR 7267-3p dari jahe diyakini menurut penelitian dapat menurunkan komposisi bakteri jenis *Firmicutes* yang merupakan salah satu mikrobiota usus utama yang menyebabkan obesitas. mdo-miR 7267-3p dan miRNA akan meningkatkan *Bacteroidetes* dan menurunkan *Firmicutes* sehingga keseimbangan mikrobiota akan terjadi dan menurunkan risiko obesitas.^[41] Contoh miRNA lain yang ada pada tanaman adalah MIR-168a yang berasal dari beras ternyata berhubungan dengan penurunan *low density lipoprotein receptor adapter protein* (LDLRAP) pada manusia.^[42]

Mekanisme ini terjadi karena adanya transfer miRNA dalam vesikel atau eksosom dari sel pada susu atau tanaman yang menarget asam nukleat

mikrobiota usus baik di untai positif maupun negatif, kemudian dapat bekerja pada level RNA ataupun DNA untuk mengekspresikan gen tertentu. Gen ini yang kemudian dapat mempengaruhi peningkatan dan penurunan jumlah mikrobiota tertentu. Setelah keseimbangan komposisi mikrobiota sudah tercapai, mikrobiota usus dapat langsung ditransplantasikan kembali kepada pasien obesitas untuk memperbaiki kondisi disbiosis dan kemudian mempertahankan komposisi mikrobiota usus secara permanen serta mencegah resiko terjadinya transfer penyakit dari donor.

4. SIMPULAN

Terapi FMT mampu menyeimbangkan mikrobiota pada pasien obesitas sehingga efektif mengembalikan metabolisme dalam tubuh. Akan tetapi penyeimbangan mikrobiota ini terjadi secara temporal dan beresiko menularkan penyakit dari donor ke penerima. Maka dari itu dikembangkan terapi *personalized* FMT dengan memodifikasi feses yang diambil dari pasien obesitas itu sendiri dengan memberi perlakuan miRNA yang berasal dari produk tumbuhan dan hewani pada feses pasien obesitas dengan mekanisme *cross-kingdom*. miRNA akan mempengaruhi peningkatan dan penurunan jumlah mikrobiota tertentu sehingga keberagaman mikrobiota kembali normal.

5. SARAN

Studi mengenai pelaksanaan *personalized* FMT sebagai intervensi medis pada pasien obesitas belum banyak dilakukan baik secara *in vitro* dan *in vivo*, terutama penggunaan miRNA dari sumber hewani dan nabati untuk membentuk keseimbangan mikrobiota usus. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut, terutama secara klinis pada pasien obesitas untuk meningkatkan bukti yang kuat sebagai dasar pelaksanaan *personalized* FMT. Penelitian lebih lanjut juga diperlukan untuk membandingkan dan menentukan sumber miRNA dan komposisi yang terbaik untuk manajemen pasien obesitas pada berbagai kondisi pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Obesity and Overweight. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>: (accessed on 16 February 2018).
2. Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar. 2013
3. Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar. 2018
4. WHO. WHO | Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030. WHO. 2017
5. Zhang, Zhengxiao, Valentin Mocu, Cai C., Dang J., Slater L., Deehan E.C., Walter J., Madsen K.L. Impact of Fecal Microbiota Transplantation on Obesity and Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2019; 11(10): 2291
6. Marotza, Clarisse A. & Amir Zarrinparb. Treating Obesity and Metabolic Syndrome with Fecal Microbiota Transplantation. *YALE Journal Of Biology And Medicine*. 2016; pp.383-8.
7. Baxter M, Colville A. Adverse Events In Faecal Microbiota Transplant: A Review Of The Literature. *J Hosp Infect*. 2016; 92(2): 117-27.
8. Vindigni SM, Surawicz CM. *Fecal Microbiota Transplantation*. *Gastroenterology Clinics of North America W.B. Saunders*. 2017;(46):p. 171-85.
9. Marotz CA, Zarrinpar A. Treating obesity and metabolic syndrome with fecal microbiota transplantation. *Yale Journal of Biology and Medicine*. 2016;(89): p.383–8.
10. Kim KO, Gluck M. Fecal microbiota transplantation: An update on clinical practice. *Clinical Endoscopy. Korean Society of Gastrointestinal Endoscopy*. 2019;(52): p. 137–43.
11. Sbahi H, Di Palma JA. Faecal microbiota transplantation: applications and limitations in treating gastrointestinal disorders. *BMJ Open Gastroenterol*. 2016;3(1).
12. Lai ZL, Tseng CH, Ho HJ, Cheung



- CKY, Lin JY, Chen YJ, *et al.* Fecal microbiota transplantation confers beneficial metabolic effects of diet and exercise on diet-induced obese mice. *Sci Rep.* 2018;8(1):1–11.
13. Guirro M, Costa A, Gual-Grau A, Herrero P, Torrell H, Canela N, *et al.* Effects from diet-induced gut microbiota dysbiosis and obesity can be ameliorated by fecal microbiota transplantation: A multiomics approach. *PLoS One.* 2019;14(9).
14. Nagpal R, Newman TM, Wang S, Jain S, Lovato JF, Yadav H. Obesity-Linked Gut Microbiome Dysbiosis Associated with Derangements in Gut Permeability and Intestinal Cellular Homeostasis Independent of Diet. *J Diabetes Res.* 2018;(2018):1-9
15. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JFWM, *et al.* BRIEF REPORT Transfer of Intestinal Microbiota From Lean Donors Increases Insulin Sensitivity in Individuals With Metabolic Syndrome. *YGAST.* 2012;(143):913–916.e7.
16. Kootte RS, Levin E, Salojärvi J, Smits LP, Hartstra A V., Udayappan SD, *et al.* Improvement of Insulin Sensitivity after Lean Donor Feces in Metabolic Syndrome Is Driven by Baseline Intestinal Microbiota Composition. *Cell Metab.* 2017;26(4):611–619.e6.
17. Lin YW, Montassier E, Knights D, Wei LN. Gut microbiota from metabolic disease-resistant, macrophage-specific RIP140 knockdown mice improves metabolic phenotype and gastrointestinal integrity. *Sci Rep.* 2016;(8):1-6.
18. Goffredo M, Mass K, Parks EJ, Wagner DA, McClure EA, Graf J, *et al.* Role of gut microbiota and short chain fatty acids in modulating energy harvest and fat partitioning in youth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):4367–76.
19. Moens F, Van den Abbeele P, Basit AW, Dodoo C, Chatterjee R, Smith B, *et al.* A four-strain probiotic exerts positive immunomodulatory effects by enhancing colonic butyrate production in vitro. *Int J Pharm.* 2019;(555):1–10.
20. Van Den Abbeele P, Belzer C, Goossens M, Kleerebezem M, De Vos WM, Thas O, *et al.* Butyrate-producing Clostridium cluster XIVa species specifically colonize mucins in an in vitro gut model. *ISME J.* 2013;7(5):949–61.
21. Li X, Shimizu Y, Kimura I. Gut microbial metabolite short-chain fatty acids and obesity. *Bioscience of Microbiota, Food and Health.* BMFH Press; 2017. p. 135– 40.
22. de la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Álvarez-Quintero R, Velásquez- Mejía EP, Sierra JA, Corrales- Agudelo V, *et al.* Higher fecal short- chain fatty acid levels are associated with gut microbiome dysbiosis, obesity, hypertension and cardiometabolic disease risk factors. *Nutrients.* 2019;11(1)
23. Hasan N, Yang H. Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. *PeerJ.* 2019;(2019).
24. Wahid, Fazli, Adeeb Shehzad, Taous Khan, and You Young Kim. 2010. MicroRNAs: Synthesis, Mechanism, Function, and Recent Clinical Trials. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research.* 1803 (11): 1231-1243.
25. Tomkovich, Sarah, Raad Z Gharaibeh, Christine M Dejea, Jillian L. Pope, Jinmai Jiang, Kathryn Winglee, Josee Gauthier, *et al.* Human Colon Mucosal Biofilms and Murine Host Communicate via Altered mRNA and microRNA Expression during Cancer. *Host-Microbe Biology.* 2020;5(1).
26. Susmiati. Peran Mikrobiota Usus dalam Perkembangan Obesitas. *Majalah Kedokteran Andalas.* 2019;42 (1):41-49.
27. Mao, Qian Qian, Xiao Yu Xu, Shi Yu Cao, Ren You Gan, Harold Corke, Trust Beta, and Hua Bin Li. Bioactive Compound and Bioactivities of Ginger (Zingiber



- officinale Roscoe). *Foods*. 2019;8(6):185.
28. Teng, Yun, Yi Ren, Mohammed Sayed, Xin Hu, Chao Lei, Anil Kumar, Elizabeth Hutchins, *et al.* Plant-derived exosomal microRNAs shape the gut microbiota. *Cell Host Microbe*. 2019;24(5):637-652.
29. Melnik, Bodo C, Swen Malte John, and Gerd Schmitz. Milk: an exosomal microRNA transmitter promoting thymic regulatory T cell maturation preventing the development of atopy?. *J Transl Med*. 2014;(12):43.
30. Lu, Wei, Yuqing Feng, Fanhui Jing, Yang Han, Na Lyu, Fei Liu, Jing Li, *et al.* Association Between Gut Microbiota and CD4 Recovery in HIV-1 Infected Patients. *Front Microbiol*. 2018 9:1451.
31. Rahmawati, Ana. Mekanisme Terjadinya Inflamasi dan Stres Oksidatif Pada Obesitas. *El-Hayah*. 2014;5(1): 1-8.
32. Wang, Zhiwei, Yan Qiao, Jingjing Zhang, Wenhui Shi, and Jinwen Zhang. Genome wide identification of microRNAs involved in fatty acid and lipid metabolism of Brassica napus by small RNA and degradome sequencing. *Gene*. 2017;619: 61-70.
33. Li, Bo, Alison Hock, Richard Y. Wu, Adam Minich, Steven R. Botts, Carol Lee, Lina Antounians, *et al.* Bovine milk-derived exosomes enhance goblet cell activity and prevent the development of experimental necrotizing enterocolitis. *PLoS ONE*. 2019;14 (1).
34. Chen, Ting, Qian-Yun Xi, Jia-Jie Sun, Rui-Song Ye, Xiao Cheng, Rui-Ping Sun, Song-Bo Wang, *et al.* Revelation of mRNAs and proteins in porcine milk exosomes by transcriptomic and proteomic analysis. *BMC Veterinary Research*. 2017;13:101.
35. Benmoussa, Abderrahim, and Patrick Provost. Milk MicroRNAs in Health and Disease. *Food Science and Food Safety*. 2019;18 (3).
36. J, Firman, Liu L, Van den Abbeele P, Tanes C, Bittinger K, and Tomasula P. Applying Advanced In Vitro Culturing Technology to Study the Human Gut Microbiota. *J Visual Experience*. 2019; 15:144.
37. Chang, Cherng-Shyang, and Cheng- Yuan Kao. Current understanding of the gut microbiota shaping mechanisms. *Journal of Biomedical Science*. 2019;26 (59).
38. Schwiertz, Andreas, David Taras, Klaus Schäfer, Silvia Beijer, Nicolaas Bos, Christiane Donus, and Philip D. Hardt. Microbiota and SCFA in Lean and Overweight Healthy Subjects. *Obesity* 2012;18 (1).
39. Zhang, L., Hou, D., Chen, X., Li, D., Zhu, L., Zhang, Y., Li, J., Bian, Z., Liang, X., Cai, X., Yin, Y., Wang, C., Zhang, T., Zhu, D., Zhang, D., Xu, J., Chen, Q., Ba, Y., Liu, J., Wang, Q. Exogenous plant MIR168a specifically targets mammalian LDLRAP1: evidence of cross-kingdom regulation by microRNA. *Cell research*. 2012;22(1):107–126.
40. Liu, S., da Cunha, A. P., Rezende, R. M., Cialic, R., Wei, Z., Bry, L., Comstock, L. E., Gandhi, R., & Weiner, H. L. The Host Shapes the Gut Microbiota via Fecal MicroRNA. *Cell host & microbe*, 2016;19(1);32–43.
41. Teng, Y., Ren, Y., Sayed, M., Hu, X., Lei, C., Kumar, A., Hutchins, E., Mu, J., Deng, Z., Luo, C., Sundaram, K., Sriwastva, M. K., Zhang, L., Hsieh, M., Reiman, R., Haribabu, B., Yan, J., Jala, V. R., Miller, D. M., Van Keuren-Jensen, K. Plant-Derived Exosomal MicroRNAs Shape the Gut Microbiota. *Cell host & microbe*. 2018;24(5):637–652.e8.
42. Zhang, L., Hou, D., Chen, X., Li, D., Zhu, L., Zhang, Y., Li, J., Bian, Z., Liang, X., Cai, X., Yin, Y., Wang, C., Zhang, T., Zhu, D., Zhang, D., Xu, J., Chen, Q., Ba, Y., Liu, J., Wang, Q. Exogenous plant MIR168a specifically targets mammalian LDLRAP1: evidence of cross-kingdom regulation by microRNA. *Cell research*, 2012;22(1),107–126



Tinjauan Pustaka

POTENSI IKAN GABUS (OPHIOCEPHALUS STRATIUS) UNTUK MENINGKATKAN KADAR ALBUMIN PADA PENDERITA HIPOALBUMINEMIA

Agnes Trilansia Pratiwi¹

¹Program Studi Profesi Dokter, Universitas Lampung,
Bandar Lampung

ABSTRAK

Pendahuluan: Hipoalbuminemia adalah suatu kondisi abnormal yang ditunjukkan dengan level albumin dalam darah yang rendah. Hipoalbuminemia dapat disebabkan oleh penurunan produksi albumin atau peningkatan kehilangan albumin melalui ginjal, saluran gastrointestinal, kulit, atau ruang ekstrasvaskular atau peningkatan katabolisme albumin atau kombinasi dari 2 atau lebih mekanisme ini. Hipoalbuminemia berhubungan dengan status fungsional yang buruk, durasi rawat inap yang lebih lama serta morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi. Penderita hipoalbuminemia karena malnutrisi di Indonesia sebesar 40-50% pasien mengalami ataupun berisiko hipoalbuminemia, dimana sebesar 12% mengalami hipoalbuminemia berat. Pemberian nutrisi protein tinggi secara oral serta pemberian albumin parenteral merupakan salah satu alternatif penanganan hipoalbuminemia.

Metode: Artikel disusun dengan metode *literature review*, melibatkan 24 pustaka baik buku dan jurnal nasional atau internasional.

Pembahasan: Ikan gabus (*Ophiocephalus striatus*) memiliki kandungan protein tinggi, terutama albumin. Kandungan albumin yang tinggi dari ekstrak ikan gabus dapat berfungsi sebagai sumber asam amino yang dibutuhkan untuk sintesis albumin. Berbagai khasiat ekstrak ikan gabus telah dilaporkan diantaranya mempercepat penyembuhan luka, memiliki aktivitas *antinociceptive*, anti inflamasi, dan memiliki efek penting untuk mengatasi hipoalbuminemia dengan meningkatkan kadar albumin dalam darah. Ekstrak ikan gabus juga dapat meningkatkan level IGF-1 dimana dapat mengurangi peradangan yang mungkin menjelaskan korelasinya dengan peningkatan kadar albumin.

Kesimpulan: Kandungan asam amino dalam ikan gabus (*Ophiocephalus striatus*) berpengaruh untuk meningkatkan kadar albumin pada penderita hipoalbuminemia.

Kata kunci: Asam amino, Albumin, Hipoalbuminemia, Ikan gabus



THE POTENCY OF SNAKEHEAD FISH (*OPHIOCEPHALUS STRATIUS*) FOR INCREASING ALBUMIN LEVELS OF HYPOALBUMINEMIA PATIENT

ABSTRACT

Introduction: Hypoalbuminemia is an abnormal condition indicated by low levels of albumin in the blood. Hypoalbuminemia can be caused by decreased albumin production or increased albumin loss through the kidney, gastrointestinal tract, skin, or extravascular space or increased albumin catabolism or a combination of 2 or more of these mechanisms. Hypoalbuminemia is associated with poor functional status, longer duration of hospitalization and higher morbidity and mortality. In Indonesia, 40-50% of patients with hypoalbuminemia due to malnutrition experience of hypoalbuminemia, whereas 12% has severe hypoalbuminemia. Oral administration of high protein nutrition and parenteral albumin are alternative treatments for hypoalbuminemia.

Method: The article was compiled using the literature review method, involving 24 literatures sources from books and national or international journals.

Discussion: Snakehead fish (*Ophiocephalus striatus*) has a high protein content, especially albumin. The high albumin content of snakehead fish extract can function as a source of amino acids needed for albumin synthesis. Various effects of snakehead fish extract have been reported including accelerating wound healing, antinociceptive, anti-inflammatory activity, and having an important effect in hypoalbuminemia by increasing albumin levels in the blood. Snakehead fish extract can also increase IGF-1 levels which may reduce inflammation which may explain the correlation with increased albumin levels.

Conclusion: The amino acid content in snakehead fish (*Ophiocephalus striatus*) has an effect on increasing albumin levels in hypoalbuminemia patient.

Keywords: Amino acids, Albumin, Hypoalbuminemia, Snakehead fish

1. PENDAHULUAN

Hipoalbuminemia adalah suatu kondisi abnormal yang ditunjukkan dengan level albumin dalam darah yang rendah, dimana albumin merupakan protein utama yang penting dalam tubuh.¹ Hipoalbuminemia berhubungan dengan status fungsional yang buruk, durasi rawat inap yang lebih lama serta morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi.^{1,2}

Hipoalbuminemia diketahui sebagai penanda malnutrisi energi protein, namun juga berkaitan dengan infeksi, trauma, inflamasi, penyakit hati, penyakit ginjal dan stress pasca pembedahan. Faktor-faktor yang berkaitan dengan risiko hipoalbuminemia (kadar albumin darah <3,5 g/dL) berdasarkan penelitian yaitu usia tua, merokok >20 batang rokok/hari, tinggal di panti jompo, terdapat dua atau lebih keterbatasan pada aktivitas hidup sehari-hari, anemia, dan terdiagnosis serta menjalani perawatan untuk kanker.³

Kadar albumin yang rendah berhubungan dengan peningkatan

mortalitas jangka pendek maupun jangka panjang.⁴ Setiap penurunan kadar albumin dalam darah 0,25 g/dL berhubungan dengan peningkatan mortalitas 24-56%. Kadar albumin dalam darah yang rendah berbanding lurus dengan peningkatan durasi rawat pasien. Prevalensi penderita hipoalbuminemia karena malnutrisi di Indonesia sebesar 40-50% pasien mengalami ataupun berisiko hipoalbuminemia, dimana sebesar 12% mengalami hipoalbuminemia berat.⁵

Pengobatan pada hipoalbuminemia diarahkan pada penyebab yang mendasarinya. Pada penyakit kritis, khususnya pada pasien luka bakar, infus albumin dapat diberikan.⁶ Pemberian nutrisi protein tinggi secara oral serta pemberian albumin parenteral juga merupakan salah satu alternatif penanganan hipoalbuminemia.¹

Albumin merupakan protein utama yang memiliki beberapa peran fisiologis. Salah satu yang terpenting yaitu berperan dalam membantu



mempertahankan tekanan onkotik dalam kompartemen vaskular yang mencegah kebocoran cairan dalam ruang ekstrasvaskular. Albumin menyumbang sekitar 80% dari tekanan osmotik koloid darah. Selain itu, albumin juga berfungsi sebagai transportasi berbagai macam substansi seperti enzim, hormon (tiroksin, kortisol, testosteron), bilirubin, obat-obatan.^{6,7} Albumin membentuk sekitar 50-60% protein plasma total, dimana sebesar 40% terdapat dalam plasma dan 60% di ruang ekstrasel.^{5,6,8}

Ikan gabus (*Ophiocephalus stratus*) dapat menjadi salah satu sumber nutrisi protein tinggi secara oral. Ikan gabus adalah salah satu ikan karnivora yang hidup di air tawar asli Indonesia dan negara tropis-sub tropis lainnya yang memiliki kandungan asam amino, asam lemak, mineral, dan vitamin yang tinggi sehingga memiliki berbagai manfaat seperti sumber asupan protein yang tinggi, antioksidan, dan anti inflamasi.¹

Oleh karena itu, pada artikel ini akan membahas mengenai potensi ikan gabus untuk meningkatkan kadar albumin pada penderita hipoalbuminemia.

2. METODE

Metode yang digunakan pada artikel ini adalah *literature review* menggunakan *literature searching* dengan referensi dari buku dan jurnal nasional maupun internasional. Proses pencarian referensi menggunakan alat bantu cari berbasis website seperti Google, Google Scholar dan PubMed. Pencarian dilakukan dengan menggunakan kata kunci hipoalbuminemia, ikan gabus, *snakehead fish*, *Ophiocephalus stratus*, *Channa striata*, albumin, dan terapi. Setelah pencarian, didapatkan 24 sumber pustaka yang berasal dari buku dan jurnal.

3. PEMBAHASAN

3.1 Hipoalbuminemia

Hipoalbuminemia adalah salah satu kelainan yang paling umum pada pasien rawat inap dan sakit kritis. Hipoalbuminemia mungkin disebabkan

oleh penurunan produksi albumin atau peningkatan kehilangan albumin melalui ginjal, saluran gastrointestinal (GI), kulit, atau ruang ekstrasvaskular atau peningkatan katabolisme albumin atau kombinasi dari 2 atau lebih mekanisme ini.⁶

Prevalensi hipoalbuminemia lebih tinggi pada pasien rawat inap, sakit kritis, dan lanjut usia. Satu laporan oleh Brock et al. menentukan prevalensi menjadi lebih besar dari 70% pasien lansia yang dirawat di rumah sakit.⁹ Albumin memiliki waktu paruh sekitar 21 hari, dengan mempertimbangkan tingkat degradasi harian 4%. Setelah disintesis di hati dari asam amino yang berasal dari katabolisme otot protein atau absorpsi usus, albumin disekresikan ke dalam aliran darah (tidak disimpan oleh hati) dan didistribusikan ke seluruh jaringan tubuh. Karena albumin terdistribusi ke dalam ruang interstisial hepatik, penting untuk mempertimbangkan bahwa konsentrasi koloid ke dalam ruang ini mungkin merupakan pengatur osmotik untuk sintesis albumin hati. Sintesis albumin diturunkan oleh sitokin seperti interleukin-1 (IL-1) dan 6 (IL-6) dan TNFα.^{10,11} Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa albumin serum (albumin dalam sistem intravaskular) biasanya melintasi dinding pembuluh darah dan menyebar ke ruang ekstrasvaskular seluruh tubuh, tetapi terutama kulit. Albumin memasuki ruang intravaskuler dengan dua cara: (1) dari ruang ekstrasvaskuler, melalui drainase limfatik; (2) dari hepatosit, melalui ruang Disse ke sinusoid.^{10,12}

Penurunan konsentrasi serum albumin dapat disebabkan oleh penurunan energi atau suplai asam amino, gangguan sintesis hati, peningkatan kehilangan, peningkatan katabolisme jaringan atau masalah distribusi. Hipoalbuminemia sering diamati selama keadaan penyakit akut karena albumin adalah protein fase akut negatif. Dalam kondisi patologis seperti sepsis, infeksi atau trauma, atau setelah operasi besar, kadar albumin serum berkurang sekitar 10-15 g / L dalam 1 minggu kejadian. Alasan penurunan ini

Tabel 1. Penyebab Hipoalbuminemia berdasarkan mekanisme patogenesis utama.¹⁰

Menurunkan sintesis

- **Abnormalitas genetik (mutasi penyebab analbuminemia)**
- **Sirosis**
- **Gagal hati akut**
- **Hepatitis akut dan kronis**
- **Sindrom malabsorpsi**
- **Defisiensi nutrisi (diet rendah protein)**
- **Penyakit kritis**
- **Diabetes**
- **Asidosis metabolik kronis**

Meningkatkan katabolisme

- **Infeksi, sepsis**
- **Kanker**

Perubahan dalam distribusi

- **Hemodilusi (kehamilan)**
- **Peningkatan laju keluar transkapiler**
- **Penurunan *lymphatic clearance***

Peningkatan kehilangan albumin melalui ginjal, kulit, usus

- **Sindrom nefrotik**
- **Luka bakar, penyakit kulit**
- ***Protein-losing enteropathy***

dapat ditemukan dalam kombinasi penurunan sintesis hati, peningkatan kebocoran ke ruang interstisial, dan katabolisme yang dipercepat. Penurunan sintesis albumin selama inflamasi mungkin sebagian dapat dikaitkan dengan efek produk monositik seperti IL-1, dan IL-6 dan TNFa.^{10,11} Perpindahan normal albumin dari vaskular ke kompartemen interstisial (tingkat keluar transkapiler) menyumbang sepuluh kali jumlah albumin yang disintesis.¹³ Ini adalah 5% dari volume intravaskular per jam.^{10,14} Oleh karena itu, tingkat keluar transkapiler memainkan peran utama dalam perubahan akut konsentrasi albumin serum. Faktanya, pada beberapa penyakit, dan khususnya pada pasien dengan sepsis dan kondisi inflamasi lainnya, peningkatan permeabilitas vaskuler meningkatkan keluarnya albumin transkapiler, berpartisipasi dalam perkembangan hipoalbuminemia.¹⁰

3.1.1 Penurunan Produksi Albumin

Penurunan produksi albumin merupakan penyebab hipoalbuminemia yang jarang terjadi. Gangguan hati kronis yang signifikan dan berat diperlukan sebelum penurunan albumin plasma. Biasanya, sintesis albumin yang tidak adekuat dengan adanya peningkatan katabolisme karena penyakit sistemik

yang signifikan berkontribusi pada hipoalbuminemia secara keseluruhan.⁶ Selain hemoglobin, albumin adalah molekul protein dengan bentuk varian terbanyak. Albumin yang sangat rendah atau tidak terdeteksi dalam serum (konsentrasi albumin serum kurang dari 1 g / L) mencirikan kelainan langka yang dikenal sebagai analbuminemia. Orang-orang ini tampaknya memiliki jumlah albumin yang cukup untuk bertahan hidup dalam kondisi normal. Mereka hadir di masa dewasa dengan edema perifer, kelelahan, dan hiperlipidemia tetapi biasanya tidak ada aterosklerosis terkait. Pasien umumnya stabil secara hemodinamik.^{6,9,15}

3.1.2 Meningkatnya Kehilangan Albumin

Meningkatnya kehilangan albumin dalam tubuh dapat disebabkan berbagai macam gangguan seperti gangguan pada ginjal (sindrom nefrotik, penyakit ginjal kronik, dan albuminuria karena penyakit kronis lain), *gut loss*, sepsis, luka bakar, dan gagal jantung. Kehilangan albumin melalui glomerulus minimal (kurang dari 30 mg per hari) pada individu sehat. Kerugian yang meningkat dapat terjadi karena alasan fisiologis seperti demam, olahraga, atau alasan terkait postur tubuh. Keseimbangan antara filtrasi glomerulus dan reabsorpsi tubular menentukan



adanya albumin dalam urin. Kerusakan pada glomerulus menyebabkan peningkatan kehilangan albumin melalui urin. Cedera pada glomerulus dapat terjadi pada kebanyakan kondisi penyakit.⁶

Penyakit ginjal kronis ditandai dengan adanya albuminuria yang signifikan 30 hingga 300 mg per 24 jam selama setidaknya selama 3 bulan. Hal ini dapat terjadi dengan ada atau tidaknya laju filtrasi glomerulus (GFR) yang menurun. Albuminuria juga dapat terjadi selama penyakit kronis seperti diabetes mellitus dan hipertensi esensial tetapi tidak menyebabkan hipoalbuminemia serum.^{6,15}

Protein-losing enteropathy ditandai dengan hilangnya protein secara substansial termasuk albumin melalui saluran GI yang melebihi sintesis. Hal ini menyebabkan hipoalbuminemia. Ada beberapa penyebab PLE yang meliputi penyakit GI dan kondisi yang tidak berhubungan dengan usus (seperti penyakit jantung dan SLE). Mekanisme kehilangan protein pada PLE dapat dibagi menjadi 3 kategori: (1) penyakit yang berhubungan dengan peningkatan tekanan limfatik (misalnya, limfangiektasis); (2) penyakit dengan erosi mukosa (misalnya, penyakit Crohn); dan (3) penyakit tanpa erosi mukosa (misalnya, penyakit celiac).^{9,10,15} Pasien dengan luka bakar mengalami peningkatan permeabilitas vaskuler yang mengakibatkan ekstrasvasi albumin dari kompartemen intravaskuler ke ekstrasvasuler. Ada juga respons fase akut yang memengaruhi sintesis protein hati yang menyebabkan penurunan lebih lanjut dalam kadar albumin serum. Kadar albumin serum juga digunakan untuk menilai tingkat keparahan luka bakar pada pasien ini dan sebagai prediktor mortalitas dan morbiditas.¹⁰

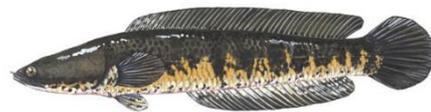
Sepsis dikaitkan dengan peningkatan permeabilitas vaskular dan kebocoran kapiler yang mengakibatkan hilangnya albumin dari kompartemen intravaskular. Selain itu, terdapat juga penurunan sintesis dan peningkatan katabolisme albumin dengan adanya sepsis yang signifikan.^{15,17}

Pengobatan diarahkan pada penyebab hipoalbuminemia karena merupakan akibat dari beberapa penyakit. Pada sakit kritis, khususnya

pada pasien luka bakar, infus albumin dapat diberikan.⁶ Pemberian albumin manusia secara intravena untuk mengobati hipoalbuminemia merupakan masalah yang kontroversial; ini konsisten dengan prinsip bahwa hipoalbuminemia sering kali merupakan 'gejala' dari pada penyakit lain. Selain itu, pasien dengan analbuminemia kongenital mungkin bebas gejala dan sehat sempurna,¹³ meskipun telah dihipotesiskan bahwa sebagian besar kasus analbuminemia tidak dapat bertahan selama masa gestasi.^{10,17} Jadi, pada pasien dengan hipoalbuminemia, prioritas harus diberikan pada pengobatan kondisi yang mendasari yang menyebabkan/berhubungan dengan hipoalbuminemia.^{10,13}

3.2 Ikan Gabus/ *Ophiocephalus striatus*)

Ikan gabus (*Ophiocephalus striatus*) berada di habitat air tawar yang dangkal, biasanya di kedalaman 1-2 m, jarang di bawah 10 meter. Spesies ini dapat ditemukan di sebagian besar jenis habitat air tawar yang bergerak lambat, termasuk sungai, danau, kolam, kanal, anak sungai, sawah yang tergenang air, waduk irigasi, dan rawa.



Gambar 1. Ikan gabus (*Channa striata*)¹⁸

Ikan gabus memiliki kandungan protein tinggi, terutama albumin. Berbagai khasiat ekstrak ikan gabus telah dilaporkan diantaranya mempercepat penyembuhan luka, memiliki aktivitas antinociceptive, dan anti inflamasi.¹⁹ Menurut penelitian Mustafa dkk pada tahun 2012, dilaporkan bahwa ekstrak protein ikan gabus memiliki efek penting untuk kesehatan yaitu untuk mengatasi hipoalbuminemia.^{19,20}

Pada penelitian Mustafa dkk tahun 2012, didapatkan komposisi nutrisi dan mineral pada ikan gabus yang dapat dilihat pada tabel 2. Sedangkan hasil analisis yang memperlihatkan profil asam amino esensial dan non esensial pada ikan gabus dilihat pada tabel 3.²⁰

Asam amino jenis isoleusin, leusin dan valin yang merupakan *branched-chain amino acids* (BCAA) pada ikan gabus sangat penting, dimana asam amino ini disintesis di otot yang dapat membantu mencegah kerusakan jaringan otot. Asam amino lisin merupakan marker dan memiliki fungsi sebagai prekursor pembentukan karnitin, yang merupakan perangsang proses beta-oksidasi dalam tubuh, sehingga kadar kolesterol dan lemak dalam tubuh rendah. Selain itu, asam amino glisin yang merupakan asam amino non esensial dari ikan gabus juga cukup tinggi yang berperan dalam sistem saraf sebagai inhibitor neurotransmitter pada SSP. Keberadaan glisin, asam aspartat dan asam glutamat juga digunakan untuk mempercepat penyembuhan luka.²¹

Tabel 2. Kandungan Nutrisi Pada Ekstrak Ikan Gabus.²⁰

No	Nutrisi	Level/100 mL (rata-rata±SD)
1	Copper (Cu)	0.01±0.001 mg
2	Iron (Fe)	5.78±0.015 mg
3	Calcium (Ca)	2.26±0.020 mg
4	Zinc (Zn)	0.41±0.010 mg
5	Total Protein	5.524±0.020 mg

3.3 Pengaruh ekstrak ikan gabus terhadap hipoalbuminemia

Ikan gabus memiliki kandungan protein yang tinggi, salah satunya yaitu albumin. Albumin merupakan protein mayor yang ada dalam darah yang berperan penting dalam transport bahan fisiologis atau metabolit tubuh seperti asam lemak, hormon, bilirubin, dan ligan

dari luar maupun sistem regulasi tekanan osmose koloid darah.²¹

Penelitian Roza dkk tahun 2017 mengenai efek ekstrak *Ophiocephalus striatus* pada level IGF-1 dan albumin pada pasien lanjut usia dengan hipoalbuminemia menunjukkan hasil bahwa ekstrak *Ophiocephalus striatus* berhubungan dengan peningkatan level IGF-1 dan albumin pada pasien lanjut usia. Ikan gabus mengandung asam amino, asam lemak, mineral, dan vitamin, oleh karena itu berbagai manfaatnya antara lain sebagai antioksidan dan antiinflamasi, selain berperan sebagai sumber protein.¹ Penelitian Paliliewu dkk tahun 2013 mengungkapkan efek antiinflamasi dari ekstrak ini. Tingkat IGF-1 berbanding terbalik dengan penanda inflamasi dan stres oksidatif dan secara positif diatur oleh nutrisi spesifik seperti selenium, seng, magnesium, bersama dengan energi dan protein. Tingkat IGF-1 yang lebih tinggi mengurangi peradangan pada pasien tersebut, yang mungkin menjelaskan korelasinya dengan peningkatan kadar albumin. Peradangan merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi kadar albumin. Penelitian tersebut membuktikan bahwa sintesis albumin dari asupan nutrisi tidak dipengaruhi oleh penuaan.²²

Kandungan albumin yang tinggi dari ekstrak ikan gabus dapat berfungsi sebagai sumber asam amino yang dibutuhkan untuk sintesis albumin. Peningkatan kadar albumin ke tingkat normal ($\geq 3,5$ g / dL) setelah 14 hari konsumsi ekstrak ikan gabus akan memberikan hasil yang lebih baik. Hipoalbuminemia dikaitkan dengan

Tabel 3. Profil Asam Amino Esensial dan Non Esensial Pada Ikan Gabus.²⁰

No	Level Asam Amino (g/100g)			
	Esensial (mean±SD)		Non esensial (mean±SD)	
1	Leusin	0.956±0.0002	Prolin	0.312±0.003
2	Isoleusin	0.558±0.0003	Serin	0.447±0.002
3	Valin	0.606±0.0009	Arginin	0.624±0.0002
4	Triptopan	0.159±0.0002	Tirosin	0.414±0.0004
5	Fenilalanin	0.453±0.0004	Glisin	0.567±0.001
6	Metionin	0.343±0.0008	Glutamat	1.494±0.004
7	Treonin	0.551±0.003	Alanin	0.725±0.0005
8	Lisin	1.152±0.0006	Asparagin	0.911±0.010
9	Histidin	0.405±0.0006	Total	10.677±3.79



status fungsional yang buruk, morbiditas yang lebih tinggi, lama rawat yang lebih lama, dan mortalitas. Penurunan kadar albumin sebesar 1 g / dL dikaitkan dengan peningkatan risiko mortalitas, morbiditas, dan lama rawat sebesar masing-masing 137%, 89,5% dan 71%.¹

Penelitian Muhammad Heru dkk tahun 2019 mengenai pengaruh suplementasi ekstrak ikan gabus terhadap kadar albumin, kolesterol, waktu remisi dan kejadian relaps pada anak sindrom nefrotik menunjukkan hasil bahwa suplementasi ekstrak ikan gabus dengan dosis 2x500 mg perhari selama 21 hari efektif digunakan sebagai tatalaksana untuk meningkatkan kadar albumin dan mempercepat waktu remisi pada anak dengan sindrom nefrotik.²³

Pada penelitian Trully Kusumawati tahun 2004 mengenai pemberian diet formula tepung ikan gabus (*Ophiocephalus striatus*) pada penderita sindrom nefrotik dijelaskan bahwa suplementasi tepung ikan gabus meningkatkan kadar albumin serum lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol dengan diet standar rumah sakit pada penderita hipoalbuminemia kasus sindroma nefrotik. Hal ini disebabkan disgetibilitas yang baik dan lebih tingginya kandungan asam amino esensial pada ikan gabus yang dapat meningkatkan kadar albumin serum pada penderita hipoalbuminemia.²⁴

4. KESIMPULAN

Berdasarkan pembahasan diatas, kandungan asam amino dalam ikan gabus (*Ophiocephalus striatus*) berpengaruh untuk meningkatkan kadar albumin pada penderita hipoalbuminemia.

Hipoalbuminemia adalah salah satu kelainan yang paling umum pada pasien rawat inap dan sakit kritis yang disebabkan oleh penurunan produksi albumin atau peningkatan kehilangan albumin melalui ginjal, saluran gastrointestinal (GI), kulit, atau ruang ekstrasvaskular atau peningkatan katabolisme albumin atau kombinasi dari 2 atau lebih mekanisme ini. Pemberian nutrisi protein tinggi secara oral serta pemberian albumin parenteral merupakan salah satu alternatif penanganan hipoalbuminemia.

Ikan gabus memiliki kandungan protein tinggi, terutama albumin. Berbagai khasiat ekstrak ikan gabus telah dilaporkan diantaranya mempercepat penyembuhan luka, memiliki aktivitas antinociceptive, anti inflamasi, dan memiliki efek penting untuk mengatasi hipoalbuminemia dengan meningkatkan kadar albumin dalam darah. Kandungan albumin yang tinggi dari ekstrak ikan gabus dapat berfungsi sebagai sumber asam amino yang dibutuhkan untuk sintesis albumin. Ekstrak ikan gabus juga dapat meningkatkan level IGF-1 dimana level IGF-1 yang lebih tinggi mengurangi peradangan yang mungkin menjelaskan korelasinya dengan peningkatan kadar albumin.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mulyana R, Setiati S, Martini RD, Hrimurti K, Dwimartutie N. The Effect of *Ophiocephalus striatus* Extract on the Level of IGF-1 and Albumin in Elderly Patients with Hypoalbuminemia. *Acta Med Indones – Indones J Intern Med.* 2017;49(4):324-329.
2. Hsu HY, Hwang LC, Lin CH, Lin CJ, Tjung JJ. Impact of Serum Albumin on Functional Status and Hospital Outcome in Oldest-Old Inpatients. *International Journal of Gerontology.* 2015;9:1-3.
3. Kurniawan W, Rumende CM, Harimurti K. Hipoalbuminemia pada Pasien Usia Lanjut dengan Pneumonia Komunitas: Prevalensi dan Pengaruhnya Terhadap Kesintasan. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia.* 2014;1(2):79-88.
4. Akirov A, Masri-Iraqi H, Atamna A, Shimon I. Low Albumin Levels Are Associated with Mortality Risk in Hospitalized Patients. *Am J Med.* 2017;130(12):1465.
5. Putri TD, Mongan AE, Memah MF. Gambaran Kadar Albumin Serum pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik Stadium 5 Non Dialisis. *Jurnal e-Biomedik (eBm).* 2016;4(1):173-177.
6. Gounden V, Vashisht R, Jialal I. Hypoalbuminemia. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.* 20 May 2020.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>



7. Murray RK, Granner DK, Rodwell VW. Protein Plasma dan Immunoglobulin. Buku Ajar Biokimia Harper. Jakarta: EGC. 2009.
8. Lee JS. Albumin for End-Stage Liver Disease. Journal of the Korean Association of Internal Medicine. 2012;27:1-14.
9. Brock F, Bettinelli LA, Dobner T, Stobbe JC, Pomatti G, Telles CT. Prevalence of hypoalbuminemia and nutritional issues in hospitalized elders. Rev Lat Am Enfermagem. 2016;24:2736.
10. Gatta A, Verardo A, Bolognesi M. Hypoalbuminemia. Intern Emerg Med. 2012;7(3):193-199.
11. Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR (2000) The role of albumin in critical illness. Br J Anaesth 85: 599-610.
12. Rothuizen J. Important clinical syndromes associated with liver disease. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2009;39:419-437.
13. Allison SP, Lobo DN, Stanga Z. The treatment of hypo-albuminaemia. Clin Nutr. 2001;20:275-279.
14. Woodcock TE. Revised Starling equation and the glyco-calyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. Br J Anaesth. 2012;108:384-394.
15. Levitt DG, Levitt MD. Human serum albumin homeostasis: a new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. Int J Gen Med. 2016;9:229-255.
16. Ballmer PE. Causes and mechanisms of hypoalbuminaemia. Clin Nutr. 2001;20(3):271-273.
17. Braamskamp MJ, Dolman KM, Tabbers MM. Clinical practice. Protein-losing enteropathy in children. Eur. J. Pediatr. 2010;169(10):1179-1185.
18. Martin, Kirsten. Channa striata Pongee. Editor: Karen Powers. Animal Diversity Web. 10 September 2020. http://www.animaldiversity.org/accoun ts/Channa_striata/
19. Abedi, S., Far, F.E., Hussain, K., Ahmad, Z., & Mat Jais, A.M. Effects of Haruan (C. striata) based cream on acute inflammation in croton oil induced mice ear edema model. Research Journal of Biological Science 2012;7(4), 181-187.
20. Mustafa, A., M Aris, W., & Yohanes, K. Albumin and zinc content of snakehead fish (Channa striata) extract and its role in health. International Journal of Science and Technology. 2012;1(2), 1-8.
21. Chasanah E, Nurilmala M, Purnamasari AR, Fithtiani D. Komposisi Kimia, Kadar Albumin dan Bioaktivitas Ekstrak Protein Ikan Gabus (Channa striata) Alam dan Hasil Budidaya. JPB Kelautan dan Perikanan. 2015;10(2):123-132.
22. Paliliewu N, Datau EA, Matheos JC, Surachmanto EE. Channa striatus capsules induces cytokine conversion in pulmonary tuberculosis patients. J Exp Integr Med. 2013;3(3):1-6.
23. Muryawan MH, Soemantri Ag, Subagio HW, Sekarwana N. Pengaruh suplementasi ekstrak ikan gabus (Channa Striata) terhadap kadar albumin, kolesterol, waktu remisi dan kejadian relaps pada anak sindrom nefrotik. Journal of Clinical Medicine (Med Hosp). 2019;6(1):7-12.
24. Kusumawardhani, Trully. Pemberian diet formula tepung ikan gabus (Ophiocephalus striatus) pada penderita sindrom nefrotik. Thesis. Semarang: Universitas Diponegoro. 2004



KADAR KALSIFEDIOL SEBAGAI PREDIKTOR DERAJAT KEPARAHAN RETINOPATI DIABETIK PADA PASIEEN DENGAN DIABETES MELLITUS TIPE 2

Alvita Suci Edgina¹, Gilbert Sterling Octavius¹,
Stefany Tanto¹, Werlinson Tobing²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Pelita Harapan,
Tangerang, Banten, Indonesia

²Departemen Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas
Pelita Harapan, Tangerang, Banten, Indonesia

ABSTRAK

Pendahuluan: Terdapat peningkatan prevalensi pasien diabetes mellitus (DM) dan morbiditasnya, termasuk retinopati diabetik. Retinopati diabetik adalah penyebab paling sering dari kasus baru kebutaan di antara orang dewasa berusia 20-74 tahun yang akan mempengaruhi produktivitas kelompok usia ini jika dibiarkan atau tidak diobati.

Tujuan: Mengevaluasi kemungkinan tingkat kalsifediol sebagai prediktor keparahan retinopati diabetik pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 2.

Metode: Kami mencari di PubMed, Kemajuan Oftalmologi, Laporan Ilmiah dan Ilmu Pengetahuan Langsung menggunakan istilah "25(OH)D₃ Level", "Diabetic Retinopathy", "Prevalence of Diabetes Mellitus", "Type 2 Diabetes Mellitus", dan "Predictor" dalam berbagai kombinasi dan menemukan 7 studi yang digunakan dalam ulasan ini.

Hasil: Kami menemukan 4 literatur yang menyatakan bahwa ada hubungan positif antara level 25 (OH) D₃ sebagai prediktor untuk keparahan retinopati diabetik sementara ada 3 literatur yang menyatakan sebaliknya. Enam literatur menggunakan desain cross sectional sedangkan satu dilakukan dengan menggunakan case control. Tingkat pemotongan 25(OH)D₃ pada pasien dengan masing-masing 18,9-24,3 ng/ml, 17,4-21,7 ng/ml, dan 14,7-21,1 ng/ml.

Kesimpulan: Sementara penggunaan 25(OH)D₃ sebagai prediktor tingkat keparahan retinopati diabetik masih tidak meyakinkan, hubungan proporsional terbalik terlihat antara kedua variabel.

Kata kunci: Calcifediol, 25(OH)D₃, Diabetes Melitus Tipe 2, Retinopati Diabetik, Predictor.

CALCIFEDIOL LEVEL AS PREDICTOR FOR DIABETIC RETINOPATHY IN PATIENTS WITH TYPE-2 DIABETES MELLITUS

ABSTRACT

Introduction: There is a rising prevalence of diabetes mellitus (DM) patients and its morbidities, including diabetic retinopathy. Diabetic retinopathy is the most frequent cause of new cases of blindness among adults aged 20–74 years in which it will affect the productivity of this age group if left unchecked or untreated.

Objective: To evaluate the possibility between the level of calcifediol as predictor of severity of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus.

Methods: We searched PubMed, Ophthalmology Advance, Scientific Reports and Science Direct using the terms “25(OH)D₃ Level”, “Diabetic Retinopathy”, “Prevalence of Diabetes Mellitus”, “Type 2 Diabetes Mellitus”, and “Predictor” in various combinations and found 7 studies that are used in this review.

Results: We found 4 literatures stating that there is a positive association between levels of 25(OH)D₃ as a predictor for severity of diabetic retinopathy while there are 3 literatures stating otherwise. Six literatures used cross sectional design while one was conducted using case control. The cut off level of 25(OH)D₃ in patients with 18.9-24.3 ng/ml, 17.4-21.7 ng/ml, and 14.7-21.1 ng/ml respectively.

Conclusion: While the use of 25(OH)D₃ as a predictor of severity of diabetic retinopathy is still inconclusive, an inversely proportional relationship was seen between the two variables.

Keywords: Calcifediol, 25(OH)D₃, Type 2 Diabetes Mellitus, Diabetic Retinopathy, Predictor.



1. PENDAHULUAN

Pasien dengan diabetes mellitus tipe 2 kemungkinan besar akan menderita komplikasi vaskular yang sangat spesifik yaitu retinopati diabetik, dengan prevalensi yang sangat terkait dengan durasi diabetes.¹ Lebih dari 382 juta orang di dunia didiagnosis menderita diabetes mellitus pada tahun 2013 dan ini angka ini diperkirakan akan melonjak hingga 592 juta orang pada tahun 2035.²

Retinopati diabetik (RD) adalah mikroangiopati yang memengaruhi arteriol preapiler, kapiler, dan venula retina yang akhirnya akan menyebabkan edema retina dan eksudat keras, pembentukan *shunt* arteriovena, dan neovaskularisasi. Retinopati diabetik merupakan penyebab paling sering dari kasus kebutaan baru di antara orang dewasa berusia 20–74 tahun.^{5,6} Dilaporkan oleh *The DiabCare Asia 2008 Study* bahwa 42% pasien diabetes di Indonesia menderita retinopati diabetik dan 6,4% di antaranya berada dalam sub-kelompok proliferasi.⁷ Studi lain dari Rumah Sakit Umum Pendidikan Dr Cipto Mangunkusumo Jakarta (RSCM) pada tahun 2011 melaporkan bahwa 33,40% pasien diabetes di Indonesia menderita retinopati diabetik.²

Perjalanan penyakit retinopati diabetik dimulai dengan retinopati diabetik nonproliferasi (atau disebut juga *non-proliferative diabetic retinopathy* [NPDR]) dan berkembang menjadi retinopati diabetik proliferasi (atau disebut juga *proliferative diabetic retinopathy* [PDR]). Risiko edema makula, iskemia makula, perdarahan retina dan vitreus dan akhirnya kebutaan meningkat ketika pasien berkembang menjadi PDR.⁸ Hal ini pada akhirnya akan berdampak langsung dan tidak langsung pada kelompok usia produktif karena mereka akan mengunjungi dokter mata yang lebih sering menyebabkan ketidakhadiran dalam bekerja atau sekolah, mereka akan

membutuhkan seseorang untuk merawat mereka dan meningkatkan pengeluaran untuk tindak lanjut. Dilaporkan bahwa €17,197.627 dihabiskan pada tahun 2015 hanya untuk retinopati diabetik dan diperkirakan bahwa €18.463.596 akan dihabiskan pada tahun 2020 untuk pasien dengan retinopati diabetik di Irlandia. Data ini menggambarkan kemungkinan beban ekonomi yang dimiliki retinopati diabetik.⁹

Ada beberapa faktor yang mencegah penurunan penglihatan yang parah seperti tingkat kontrol glikemik, durasi diabetes mellitus, penggunaan fotokoagulasi dan kontrol hipertensi. Namun, tidak ada parameter tunggal yang dapat memprediksi perkembangan keparahan retinopati diabetik. Belakangan ini disarankan bahwa seiring dengan peningkatan prevalensi diabetes mellitus, telah terjadi peningkatan defisiensi 25(OH)D₃ (Kalsifediol) di seluruh dunia.¹⁰⁻¹³ Tujuan penelitian ini adalah untuk mengevaluasi apakah tingkat 25(OH)D₃ dapat digunakan sebagai prediktor keparahan retinopati diabetik pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 2.

2. METODE

Penulis menelusuri *PubMed*, *Ophthalmology Advance*, Laporan Ilmiah dan *Science Direct* menggunakan istilah “25(OH)D₃ Level”, “*Diabetic Retinopathy*”, “Prevalence of Diabetes Mellitus”, “*Type 2 Diabetes Mellitus*”, dan “*Predictor*” dalam berbagai kombinasi. Pencarian dilakukan pada 16 Desember 2019. Kami menyertakan literatur yang berusia 10 tahun dari semua tingkat bukti, memiliki akses kertas penuh dan hanya termasuk studi manusia. Kriteria eksklusi adalah studi pada hewan, diabetes mellitus tipe 1, pasien dengan penyakit penyerta lainnya dan semua jenis vitamin D kecuali 25(OH)D₃. Kami menemukan 20 studi dengan 4 studi dari *PubMed*, 3 dengan *Scientific Reports*, 2 dengan *Research*



Gate, 6 dengan *Ophthalmology Advance* dan 5 dengan *Science Direct*. Tiga belas dieksklusikan karena 1 penelitian memeriksa $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, 11 penelitian hanya melihat korelasi antara prevalensi kekurangan vitamin D dan retinopati diabetik, dan yang lainnya dilakukan pada diabetes mellitus tipe 1. Pada akhirnya, kami memilih 7 literatur sebagai bahan diskusi kami.

3. HASIL

Retinopati diabetik (RD) sekarang merupakan penyebab utama kebutaan di negara-negara maju yang ditandai oleh hiperglikemia, penebalan membran dasar, kehilangan perisit, mikroaneurisma, kelainan mikrovaskuler intraretinal, dan neovaskularisasi preretinal yang berpotensi menyebabkan kebutaan melalui perdarahan dan ablasi retina traksional.¹⁴ Selain itu, faktor pertumbuhan endotel vaskular (atau disebut juga *vascular endothelial growth factor* [VEGF]) adalah salah satu faktor pertumbuhan paling kuat yang dipelajari dalam retinopati diabetik.^{15,16} Selain merupakan faktor angiogenik yang kuat, faktor pertumbuhan endotel vaskular telah ditemukan dalam peningkatan kadar vitreus dan retina pasien dengan diabetes. Fenomena ini kemungkinan dipengaruhi oleh hipoksia, dan kemungkinan mencetuskan permeabilitas yang meningkat dalam vaskulatur retina pasien diabetes yang pada akhirnya meningkatkan risiko kebocoran pembuluh darah dan edema makula pada retinopati diabetik.¹⁴

Melihat tren saat ini, di mana peningkatan prevalensi diabetes mellitus meningkat bersamaan dengan defisiensi $25(\text{OH})\text{D}_3$, Banyak penelitian dilakukan untuk menilai hubungannya dengan salah satu komplikasi diabetes yang paling serius, retinopati diabetik seperti yang terlihat pada tabel 1.¹⁷⁻²⁰ Zhang, et al (2017) telah melakukan meta-analisis mengenai

hubungan antara kekurangan vitamin D dan retinopati diabetik, di mana kadar $25(\text{OH})\text{D}_3$ secara signifikan lebih rendah pada pasien dengan RD, dengan perbedaan keseluruhan $-1,32$ ng/ml ($p = 0,001$).¹⁷ Jika $25(\text{OH})\text{D}_3$ dapat digunakan untuk mencegah perkembangan RD, ketersediaannya yang luas dapat membantu pasien yang tidak memiliki akses ke dokter spesialis mata untuk mengatasi RD atau malah memungkinkan dokter spesialis mata untuk mengatur regimen pengobatan RD sehingga RD non-proliferasif tidak menjadi RD proliferasif.

Calcifediol $25(\text{OH})\text{D}_3$ adalah metabolit larut lemak multi-fungsional yang dibutuhkan untuk pertumbuhan dan perkembangan manusia. Reseptornya diekspresikan secara luas di retina, dan sebuah penelitian pada hewan menunjukkan bahwa calcitriol adalah penghambat potensial neovaskularisasi retina dalam model tikus retinopati iskemik yang diinduksi oksigen. Bukti ini membuktikan bahwa $25(\text{OH})\text{D}_3$ mungkin berperan dalam patogenesis retinopati diabetik.²⁰

Hubungan antara $25(\text{OH})\text{D}_3$ dan retinopati diabetik disebabkan oleh efek $25(\text{OH})\text{D}_3$ dalam beberapa aspek, yaitu meningkatkan sekresi insulin, mengurangi inflamasi dan secara khusus mengurangi angiogenesis yang tidak terkontrol.^{21,22,23} Pertama, $25(\text{OH})\text{D}_3$ menghasilkan efek anti-inflamasi dengan mengurangi sitokin proinflamasi yang diketahui diregulasi pada retinopati diabetik.²⁴ Proliferasi sel yang terlibat dalam peradangan, seperti T helper, sel T sitotoksik, serta *natural killer cells*, dan makrofag juga ditekan. Selain itu, $25(\text{OH})\text{D}_3$ juga berfungsi untuk meningkatkan kemampuan fagositiknya dengan mengubah morfologinya, memungkinkan gerakan amuboid yang lebih efisien.²⁵ Leukostasis pada pasien diabetes dapat berkontribusi terhadap



nonperfusi kapiler pada RD yang kemudian menginduksi mekanisme angiogenesis dan juga telah dipostulasikan sebagai penyebab kematian sel endotel serta kerusakan sawar darah-retina, yang berkontribusi terhadap edema retina dan gangguan penglihatan.²⁶ Di sisi lain, 25(OH)D₃ juga dapat berkontribusi langsung melalui mekanisme angiogenesis. Albert et al telah menunjukkan bahwa kalsitriol merupakan inhibitor poten neovaskularisasi retina, serta menurunkan regulasi faktor *hypoxia-inducible* 1 dan VEGF.²³ Kedua sitokin ini memainkan peran utama dalam perkembangan retinopati, seperti perubahan vaskular dan neovaskularisasi, yang berpengaruh terhadap keparahan retinopati diabetik yang berkembang dari non-proliferasif menjadi retinopati proliferasif dan edema makula diabetik yang merupakan komplikasi visual terpenting dari RD.^{27,28} Penelitian-penelitian juga telah menemukan bahwa 25(OH)D₃ juga memiliki peran dalam sekresi insulin normal dalam menanggapi glukosa, serta menunjukkan hubungan terbalik antara 25(OH)D₃ dan hipertensi, dua faktor yang telah banyak diketahui terlibat dalam keparahan RD. Defisiensi kalsifediol memiliki implikasi luas untuk resistensi insulin, disfungsi sel beta, dan hipertensi dan oleh karena itu memberikan hubungan potensial dengan komplikasi diabetes.²⁸

Setelah menilai kriteria inklusi dan eksklusi seperti yang disebutkan di atas, kami menganalisis 7 literatur dengan jumlah 4.562 pasien. Enam studi dilakukan dengan metode potong lintang dan 1 studi dilakukan dengan menggunakan studi kasus kontrol. Dari tujuh penelitian, empat menemukan hubungan yang signifikan antara kadar serum 25(OH)D₃ dan tingkat keparahan retinopati diabetik. Tingkat keparahan retinopati diabetik dalam studi dinilai menggunakan funduskopi,

pemeriksaan oleh dokter mata, atau keduanya. Semua penelitian menggunakan metode yang sama, yaitu untuk mengklasifikasikan pasien dengan diabetes mellitus ke dalam kelompok berdasarkan keparahan retinopati diabetik, dan kemudian menilai kadar serum 25(OH)D₃.

Bonakdaran dan Shoeibi (2014) menjelaskan bahwa tidak ada korelasi antara kadar serum 25(OH)D₃ dan tingkat keparahan retinopati diabetik seperti yang terlihat pada tabel 2.²⁹ Dalam penelitian potong lintang ini, 235 pasien dengan DM tipe 2 diklasifikasikan ke dalam kelompok dengan tidak ada retinopati diabetik (RD), retinopati diabetik non-proliferasif (NRD), dan retinopati diabetik proliferasif (PRD) yang kemudian dikelompokkan menjadi mereka yang memiliki kadar vitamin D yang cukup dan mereka yang tidak. Dengan 34,8% pasien dengan RD, dan 93,3% pasien dari total sampel memiliki kekurangan vitamin D, penelitian ini tidak menemukan korelasi antara kedua variabel. Namun, perlu dicatat bahwa jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian ini tergolong kecil sehingga tingkat bukti mungkin tidak terlalu tinggi. Peneliti menjelaskan bahwa prevalensi defisiensi vitamin D yang sangat tinggi pada populasi ini mungkin disebabkan oleh populasi sampel yang berbeda, dan kemungkinan polimorfisme reseptor vitamin D yang dapat mengganggu hasil. Selanjutnya, juga harus dicatat bahwa sementara penelitian lain menetapkan tingkat 25(OH)D₃ pada 20ng/ml untuk didiagnosis sebagai kekurangan vitamin D, sedangkan penelitian ini menggunakan 30ng/ml sebagai tingkat batas. Oleh karena itu, mungkin terdapat misklasifikasi karena pasien yang tidak benar-benar diklasifikasikan memiliki kekurangan vitamin D dalam penelitian lain kemudian diklasifikasikan sebagai memiliki kekurangan di sini. Ini menjelaskan hasil



yang bertentangan dalam penelitian ini di mana prevalensi rendah dari retinopati diabetik bertentangan dengan prevalensi kekurangan vitamin D yang diduga tinggi.

Uazman Alam (2016) juga menemukan bahwa tidak ada hubungan antara kadar serum 25(OH)D₃ dan tingkat keparahan retinopati diabetik. Penelitian dengan 657 sampel ini menyatakan bahwa durasi diabetes yang lebih lama, HbA1c yang lebih tinggi, dan tekanan darah sistolik berhubungan langsung dengan retinopati dan makulopati. Namun, hubungan antara retinopati dan 25(OH)D₃ masih belum dapat dieksplorasi secara memadai karena untuk sejumlah kecil pasien dengan makulopati diabetik dianalisis dalam penelitian ini (n = 94, 14%), yang pada akhirnya membatasi kekuatan analisis. Selain itu, keterbatasan penelitian ini dapat dijelaskan oleh tingkat kekurangan 25(OH)D₃ yang mencolok pada populasi ini. Dengan demikian, mayoritas pasien menunjukkan defisiensi 25(OH)D₃ (~ 90%) dan defisiensi parah (~ 31%).

Sebuah studi oleh M Long (2017) telah menemukan hubungan yang lemah antara level 25(OH)D₃ dan tingkat keparahan retinopati diabetik (p = 0,07). Meskipun demikian, penelitian ini telah menunjukkan fenomena yang menarik. Di antara pasien yang terkontrol dengan baik, persentase retinopati parah atau ringan lebih tinggi pada kelompok defisiensi vitamin D daripada kelompok dengan vitamin D yang normal, dengan persentase masing-masing 8,5% vs 5,3% dan 17,3% dan 13,4%.³⁰ Ini dapat dijadikan patokan tentang bagaimana vitamin D dan kontrol glikemik berkorelasi dalam pengembangan retinopati diabetik.

Selanjutnya, 4 penelitian lain telah menemukan bahwa ada hubungan antara kadar 25(OH)D₃ dan keparahan retinopati diabetik.^{18,19,27,31} Ada hubungan terbalik antara tingkat rata-rata serum 25(OH)D₃

dan tingkat keparahan RD. Semua penelitian memiliki nilai *cut-off* yang sama untuk mendefinisikan defisiensi vitamin D, dengan 1 kontrol kasus dan 3 studi potong lintang. Semua penelitian memiliki kisaran 221 hingga 1790 pasien, oleh karena itu, meskipun sebagian besar dari mereka berada dalam desain potong lintang, sejumlah besar sampel telah memperkuat tingkat bukti. Tiga studi oleh He et al²⁷ (2014), Alcubierre et al³¹ (2014), Payne et al¹⁹ (2012) telah memberikan hasil yang sama dengan 1 kontrol kasus dan 2 studi potong lintang. Studi-studi ini memiliki kriteria inklusi dan eksklusi yang sama meskipun dilakukan di 3 negara yang berbeda. Sebuah studi oleh Patrick et al¹⁸ (2012) memasukkan 33 pasien DM tipe 1 ke dalam analisis. Namun, jumlah ini jauh melampaui 1757 pasien dengan DM tipe 2. Studi ini memiliki jumlah sampel terbesar sehingga dapat menjadi representasi yang lebih baik dari populasi umum. Akhirnya, data yang dikumpulkan menunjukkan bahwa tingkat *cut-off* 25(OH)D₃ pada pasien tanpa RD, NRD, dan PRD adalah 18,9-24,3 ng/ml, 17,4-21,7 ng/ml, dan 14,7-21,1 ng/ml secara berurutan.

Untuk mencegah perkembangan retinopati diabetik dapat dilakukan dengan beberapa cara. Pertama, suplemen 25(OH)D₃ dapat diberikan sebagai metode preventif retinopati diabetik. Dalam penelitian terbaru, itu menunjukkan bahwa genotipe reseptor vitamin D (atau *vitamin D receptor* [VDR]) dikaitkan dengan retinopati diabetik dan protein pengikat kalsium yang bergantung pada VDR telah diisolasi di retina manusia, khususnya di lapisan fotoreseptor pada sel kerucut. Dalam studi in vitro jaringan retinoblastoma yang mengekspresikan VDR, suplementasi dengan 25(OH)D₃ menghasilkan penurunan pertumbuhan dan apoptosis sel-sel retinoblastomal. Kalsifediol juga menurunkan kadar sitokin inflamasi yang diregulasi pada diabetes



dan mungkin memainkan peran penting dalam pencegahan retinopati diabetes. Bidar et al³² (2012) mengklaim bahwa peningkatan status 25(OH)D₃ menghasilkan perbaikan biomarker peradangan sistemik seperti TNF-a, IL-6, hsCRP, SAA, dan IL-10 dalam uji coba terkontrol secara acak. Suplementasi 25-dihydroxyvitamin D₃ juga mengatur faktor pertumbuhan endotel pembuluh darah dan memiliki efek langsung pada sistem renin-angiotensin aldosteron (RAAS) yang diketahui diekspresikan berlebihan pada pasien DM tipe 1 dan retinopati dan blokade sistem ini mengurangi perkembangan DR. Distribusi suplementasi 25(OH)D₃ dapat mencegah progresivitas retinopati diabetik non proliferasif menjadi retinopati proliferasif yang merupakan kondisi dimana pembuluh darah tumbuh dan mudah berdarah. Pendarahan ini dapat menyebabkan jaringan parut yang mulai menyusut dan menarik retina, mengakibatkan kebutaan mata. Suplementasi 25(OH)D₃ mungkin merupakan strategi yang paling efektif secara biaya dalam meningkatkan kesehatan dan cukup untuk diterapkan di Indonesia karena biaya dan ketersediaannya yang terjangkau. Namun, suplementasi harus diberikan dengan hati-hati karena dosis optimal berada pada kisaran 20-40 IU, sedangkan dosis di atas 40 IU memiliki kemungkinan neuropati yang lebih tinggi.

Kedua, pencegahan dapat diterapkan pada individu dengan diabetes mellitus dengan pengukuran konsentrasi serum 25(OH)D₃ dapat menjadi acuan yang berguna untuk memprediksi tingkat keparahan RD pada pasien dengan diabetes mellitus. Dalam hal ini, pasien dengan diabetes mellitus harus menjalani pemeriksaan kadar serum 25(OH)D₃ dan pasien dengan kadar 25(OH)D₃ yang lebih rendah harus menjalani pemeriksaan ophthalmologis yang lebih rinci dan intens

daripada pasien dengan kadar yang memadai.

4. SIMPULAN

Sebagai kesimpulan, kadar 25(OH)D₃ dapat digunakan sebagai prediktor keparahan retinopati diabetik pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 2. Nilai *cut-off* 25(OH)D₃ pada pasien tanpa DR, NPDR, dan PDR adalah 18,86-24,3 ng/ml, 17,44-21,71 ng/ml, dan 14,66-21,1 ng/ml secara berurutan. Oleh karena itu, sementara penggunaan 25(OH)D₃ sebagai prediktor keparahan retinopati diabetik masih belum dapat disimpulkan, hubungan proporsional terbalik terlihat antara kedua variabel. Selanjutnya, kami berharap bahwa level 25(OH)D₃ dapat dikembangkan menjadi mode pencegahan bentuk retinopati yang lebih progresif, terutama proliferasif. Pencegahan dapat digunakan dalam 2 cara. Pertama, status 25(OH)D₃ harus diperiksa bersamaan dengan deteksi diabetes. Dengan cara ini, pasien dengan status 25(OH)D₃ rendah harus dimonitor untuk keparahan retinopati diabetik.¹⁷ Selanjutnya, di masa depan, ada kemungkinan bahwa suplementasi 25(OH)D₃ dapat diberikan kepada pasien dengan retinopati diabetik untuk mencegah atau memperlambat progresivitas. Walau demikian, sangat disarankan untuk melakukan penelitian lebih lanjut dan apabila memungkinkan, uji coba terkontrol secara acak, untuk menguji kemanjuran dan keamanan suplementasi.^{17,33} Penelitian lebih lanjut harus dilakukan untuk menilai kemungkinan efek samping suplementasi sebelum diterapkan pada pasien umum. Meskipun efek dari 25(OH)D₃ sangat diakui, evaluasi lebih lanjut harus dilakukan untuk menilai tingkat optimal dari status 25(OH)D₃ dengan harapan untuk mendapatkan manfaat yang paling mungkin dengan tetap mempertahankan efek samping minimum



DAFTAR PUSTAKA

1. Standards of medical care in diabetes--2015: summary of revisions. *Diabetes Care* 2015; 38 Suppl:S4.
2. InfoDATIN. Kementrian Kesehatan RI. Pusat Data dan Informasi. Waspada Diabetes. 2014.
3. Renu Jogi. *Basic Ophthalmology*. 4th Edition. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2009
4. Paul RE. Vaughan & Asbury's *General Ophthalmology*. 18th Edition. New York: The McGraw-Hill Companies; 2011
5. American Academy of Ophthalmology. *Retina and Vitreous*. Section 12. 2014-2015.
6. Claire EF. *Diabetic Retinopathy: Classification and Clinical Features*. UptoDate. Last Updated: Oct 28, 2016.
7. Pradana S, Sidartawan S, Ketut S, Agung P, Djoko W.S, Askandar T. The DiabCare Asia 2008 study - Outcomes on control and complications of type 2 diabetic patients in Indonesia. *Medical Journal of Indonesia* 2010 Vol 19, No 4.
8. Morello, Candis. Etiology and natural history of diabetic retinopathy: An overview. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2007; 64. S3-7. 10.2146/ajhp070330.
9. Deloitte Access Economics. The economic impact of vision impairment and blindness in the Republic of Ireland. National Council for the Blind of Ireland (NCBI). May 2011.
10. Bang AL, Fan G, Lu LQ. The Association between Vitamin D Deficiency and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. 2017, 9, 307; doi:10.3390/nu9030307
11. Amy EM, Michelle WS, Jing N, Michael JLM, Pamela LL, Barbara EKK, et al. Adequate vitamin D status is associated with the reduced odds of prevalent diabetic retinopathy in African Americans and Caucasians. *Cardiovasc Diabetol* (2016) 15:128. DOI 10.1186/s12933-016-0434-1
12. Mansour SA, Ahmad ON, Diena MA, Ioana P, Tariq A, Khalid AA, et al. The association of vitamin D deficiency and glucose control among diabetic patients. *Saudi Pharmaceutical Journal* 25 (2017) 1179–1183
13. Fang L, Kuixiang W, Hongxia Z, Jian Z, Xinsheng N, Zhanxiu Z, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and diabetic retinopathy: a systematic meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol* 2016;9(12):12843-12848
14. Cai J, Boulton M. The pathogenesis of diabetic retinopathy: old concepts and new questions. *Eye*. 2002;16(3):242-260.
15. Williams B. Vascular Permeability/Vascular Endothelial Growth Factors: A Potential Role in the Pathogenesis and Treatment of Vascular Diseases. *Vascular Medicine*. 1996;1(4):251-258.
16. Kim M, Kim E, Ryu S, Suh P. The mechanism of phospholipase C-γ1 regulation. *Experimental & Molecular Medicine*. 2000;32(3):101-109.
17. Zhang J, Upala S, Sanguankeo A. Relationship between vitamin D deficiency and diabetic retinopathy: a meta-analysis.



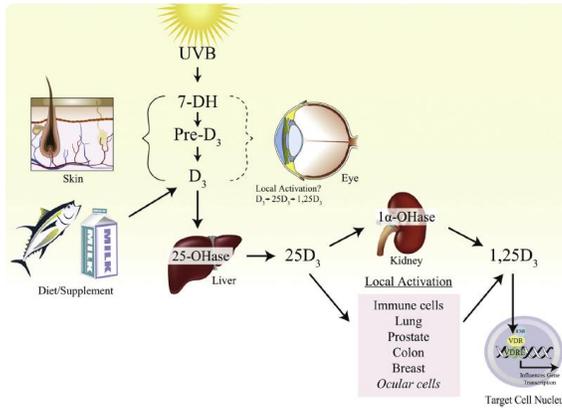
- Canadian Journal of Ophthalmology / Journal Canadien d'Ophthalmologie. 2017;52(2):219-224.
18. Patrick P, Visintainer P, Shi Q, Weiss I, Brand D. Vitamin D and Retinopathy in Adults With Diabetes Mellitus. *Archives of Ophthalmology*. 2012;130(6).
19. Payne J, Ray R, Watson D, Delille C, Rimler E, Cleveland J et al. Vitamin D Insufficiency in Diabetic Retinopathy. *Endocrine Practice*. 2012;18(2):185-193.
20. Luo B, Gao F, Qin L. The Association between Vitamin D Deficiency and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. 2017;9(3):307.
21. Wan T, Li X, Sun Y, Li Y, Su Y. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic retinopathy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2015;74:145-147.
22. Calvo-Romero J, Ramiro-Lozano J. Metabolic effects of supplementation with vitamin D in type 2 diabetic patients with vitamin D deficiency. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2016;10(2):72-74.
23. Albert D, Scheef E, Wang S, Mehraein F, Darjatmoko S, Sorenson C et al. Calcitriol Is a Potent Inhibitor of Retinal Neovascularization. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2007;48(5):2327.
24. Reheem R, Fattah M. Serum vitamin D and parathormone (PTH) concentrations as predictors of the development and severity of diabetic retinopathy. *Alexandria Journal of Medicine*. 2013;49(2):119-123.
25. Lee V, Rekhi E, Hoh Kam J, Jeffery G. Vitamin D rejuvenates aging eyes by reducing inflammation, clearing amyloid beta and improving visual function. *Neurobiology of Aging*. 2012;33(10):2382-2389.
26. Das A, Rangasamy S, McGuire P. Diabetic retinopathy and inflammation: Novel therapeutic targets. *Middle East African Journal of Ophthalmology*. 2012;19(1):52.
27. He R, Shen J, Liu F, Zeng H, Li L, Yu H et al. Vitamin D deficiency increases the risk of retinopathy in Chinese patients with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2014;31(12):1657-1664.
28. Alam U, Asghar O, Petropoulos I, Malik R. Vitamin D Deficiency Is Not Associated with Diabetic Retinopathy or Maculopathy. *Journal of Diabetes Research*. 2016;.
29. Bonakdaran S, Shoeibi N. Is there any correlation between vitamin D insufficiency and diabetic retinopathy? *International Journal of Ophthalmology*. 2015;8(2):326-331. doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2015.02.20.
30. Long M, Wang C, Liu D. Glycated hemoglobin A1C and vitamin D and their association with diabetic retinopathy severity. *Nutrition & Diabetes*. 2017;7(6):e281.
31. Alcubierre N, Valls J, Rubinat E, Cao G, Esquerda A, Traveset A et al. Vitamin D Deficiency Is Associated with the Presence and Severity of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Research*. 2015;2015:1-7.



32. Shab-Bidar S, Neyestani T, Djazayeri A, Eshraghian M, Houshiarrad A, Kalayi A et al. Improvement of vitamin D status resulted in amelioration of biomarkers of systemic inflammation in the subjects with type 2 diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2012;28(5):424-430.
33. Reins R, McDermott A. Vitamin D: Implications for ocular disease and therapeutic potential. *Experimental Eye Research*. 2015;134:101-110..



LAMPIRAN



Gambar 1. Hubungan antara 25(OH)D₃ dan Retinopati Diabetik.³¹

Tabel 1. Karakteristik Studi

Penulis	Sampel	Tipe Studi
He et al (2014) ²⁷	1520 pasien dengan DM tipe 2	Potong lintang
Alcubierre et al (2014) ³⁰	139 pasien dengan retinopati dan 144 tanpa RD	Kontrol kasus
Patrick et al (2012) ¹⁸	1790 dewasa, 33 DM tipe 1, 1757 DM tipe 2	Potong lintang
Payne et al (2012) ¹⁹	221 pasien diklasifikasikan menjadi 5 grup berdasarkan status diabetes dan temuan retinopati: tanpa diabetes atau penyakit mata (n = 47), tanpa diabetes dengan penyakit mata (n = 51), diabetes tanpa retinopati diabetik latar belakang (n = 41), retinopati diabetik nonproliferatif (n = 40), dan retinopati diabetik proliferasif (PDR) (n = 42). Pasien dengan 1 DM dieksklusikan.	Potong lintang
Bonakdaran dan Shoeibi (2014) ²⁹	235 pasien DM tipe 2, diklasifikasikan menurut pemeriksaan mata: NDR (n = 153), NPDR (n = 64), PDR (n = 18)	Potong lintang
Uazman Alam et al (2016) ²⁸	657 orang dewasa dengan diabetes tipe 1 dan 2 dikelompokkan berdasarkan tingkat retinopati	Potong lintang
Long et al (2017) ³¹	842 orang dewasa dengan usia rata-rata 61,2 tahun.	Potong lintang

Tabel 2. Hubungan antara kadar serum 25(OH)D₃ dan Tingkat Keparahan Retinopati Diabetik

Penulis	Cut-Off Nilai Serum 25(OH)D ₃ untuk Defisiensi Vitamin D (ng/ml)	Metode Skrining Retinopati Diabetik	Rerata kadar 25(OH)D ₃ untuk diagnosis DR (ng/ml)	P value untuk keparahan DR
He et al (2014) ²⁷	<20	Foto fundus bilateral oleh dokter mata	<15.57 ng/ml	P < 0.01
Alcubierre et al (2014) ³⁰	<20	Dokter mata	0.015-0.04	P ≤ 0.05
Patrick et al (2012) ¹⁸	<20	Foto fundus nonmidriatik	DR: 24.8 Tanpa DR: 25.8	P = 0.01
Payne et al (2012) ¹⁹	<22.9	Foto fundus midriatikum dengan penilaian dari dokter mata	Tanpa diabetes atau penyakit mata = 31,9 Tanpa retinopati diabetik latar belakang = 23,6 PDR = 21.1	P < 0.01
Bonakdaran and Shoeibi (2014) ²⁹	<30	Funduskopi oleh dokter mata	N/A	P = 0.7
Uazman Alam et al (2016) ²⁸	N/A	Dokter mata	Sangat kurang: <10 Kurang: 10- <20 Tidak cukup: 20- <30 Cukup > 30	P > 0.05
Long et al (2017) ³¹	N/A	Foto fundus	0.4-4	P= 0.07

Table 3. Korelasi antara Kadar Rerata 25(OH)D₃ dan Derajat Keparahan Retinopati Diabetik

Penulis	Keparahan Retinopati Diabetes	Kadar Rerata 25(OH)D ₃ (ng/mL)
Payne et al (2012) ²⁷	Tanpa diabetes atau penyakit mata	31.9
	Tanpa diabetes dengan penyakit mata	28.8
	Tanpa retinopati proliferasif latar belakang (BPR)	24.3
	Retinopati diabetik nonproliferasif (NPDR)	23.6
	Retinopati diabetik proliferasif (PDR)	21.1
Alcubierre et al (2014) ³⁰	Tanpa retinopati diabetik (DR)	20.5
	RD derajat 1	20.0
	RD derajat 2-4	18.6
Patrick et al (2012) ¹⁸	Tanpa RD	23.4
	Retinopati diabetik ringan	25.6
	Retinopati diabetik sedang-berat	21.7
	Retinopati diabetik proliferasif	14.7
Uazman Alam et al (2016) ¹⁹	Tanpa RD	15.3
	Tanpa retinopati proliferasif latar belakang (BPR)	16.4
	Retinopati diabetik preproliferasif (PPDR)	15.9
	Retinopati diabetik proliferasif (PDR)	15.7
Bonakdaran and Shoeibi (2014) ²⁹	Tanpa RD	10.3
	Retinopati diabetik nonproliferasif (NPDR)	9.0
	Retinopati diabetik proliferasif (PDR)	10.1

He et al (2014) ²⁸	Tanpa RD	18.9
	Retinopati diabetik nonproliferatif (NPDR)	17.4
	Retinopati diabetik proliferasif (PDR)	15.4
Long et al (2017) ³¹	Tanpa RD	< 30 ng/ml : 36.6% > 30 ng/ml : 63.4%
	Retinopati diabetik nonproliferatif ringan (NPDR)	< 30 ng/ml : 43.5% > 30 ng/ml : 56.5%
	Retinopati diabetik nonproliferatif berat atau retinopati proliferasif	< 30 ng/ml : 49 % > 30 ng/ml : 51%



PENGUNAAN TELEMEDICINE PADA MASA PANDEMI COVID-19: PROSPEK DAN TANTANGAN

Muhammad Luthfi Adnan,¹ Miranti Dewi
Pramaningtyas,²

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

²Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas
Islam Indonesia, Sleman, Indonesia

ABSTRAK

Pendahuluan: Pandemi COVID-19 telah menjadi salah satu permasalahan kesehatan global saat ini. Kebijakan *physical distancing* dan karantina mandiri yang dilakukan untuk memutuskan rantai penularan penyakit menyulitkan interaksi antara dokter dan pasien. *Telemedicine* merupakan layanan kesehatan jarak jauh menggunakan sarana elektronik untuk mendiagnosis, mengobati, dan mencegah penyakit dan cedera, penelitian dan edukasi, serta pendidikan untuk penyedia layanan kesehatan untuk meningkatkan kesehatan. Tujuan dari tinjauan pustaka ini adalah membahas mengenai penggunaan *telemedicine* selama pandemi COVID-19 saat ini dan tantangan penggunaannya untuk pemanfaatannya bagi praktek medis di masa depan.

Metode: Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan mesin pencari *PubMed*, *Science Direct* dan *Google Scholar*. Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan kombinasi kata kunci *medical practice*, "*COVID-19 pandemic*", "*telemedicine*", "*telehealth*", "*management*" dan "*medical practice*".

Pembahasan: Pandemi COVID-19 saat ini meningkatkan beban sistem kesehatan. Penggunaan *telemedicine* dapat menerapkan perawatan medis di rumah tanpa pasien perlu pergi ke rumah sakit. *Telemedicine* membantu menurunkan risiko penularan COVID-19 dan membantu masyarakat mendapatkan akses kesehatan. Tantangan dari penggunaan *telemedicine* saat ini terkait sumber daya manusia, infrastruktur serta etik yang mengakibatkan penggunaan *telemedicine* masih belum dapat dimaksimalkan.

Simpulan: Penggunaan teknologi *telemedicine* dapat membantu aktivitas dokter dalam interaksi perawatan pasien. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk meningkatkan efektivitas *telemedicine* untuk praktek dokter yang lebih baik di masa depan.

Kata Kunci: COVID-19, pandemi, praktek medis, *telemedicine*



TELEMEDICINE USE DURING COVID-19 PANDEMIC : PROSPECTS AND CHALLENGES

ABSTRACT

Background: COVID-19 pandemic has become one of the current global health problems. The physical distancing and self-quarantine policies implemented to break the chain of disease complicate the interaction between doctors and patients. Telemedicine is a remote health service using electronic means for diagnosis, treatment and prevention of disease and injury, research and education, and education of health service providers to improve health. The purpose of this literature review is to discuss the use of telemedicine during the current COVID-19 pandemic and the challenges of using it for its use in future medical practice.

Methods: Literature searches were performed using the search engines PubMed, Science Direct and Google Scholar. Literature search using a combination of keywords medical practice, "COVID-19 pandemic", "telemedicine", "telehealth", "management" and "medical practice".

Discussion: The current COVID-19 pandemic is increasing the burden on the health system. The use of telemedicine can implement medical care at home without the patient needing to go to the hospital. Telemedicine helps reduce the risk of contracting COVID-19 and helps people get access to health. The challenges of using telemedicine today are related to human resources, infrastructure and ethics. As a result, the use of telemedicine has not been maximized.

Conclusion: The use of telemedicine technology can help doctors in patient care interactions. Further research is needed to increase the effectiveness of telemedicine for better medical practice in the future.

Keywords: COVID-19, medical practice, pandemic, telemedicine

1. PENDAHULUAN

Sejak kemunculannya di Wuhan, China pada Desember 2019, infeksi COVID-19 yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 telah menjadi salah satu permasalahan kesehatan global saat ini.^[1] Berdasarkan laporan WHO, COVID-19 telah menginfeksi lebih dari 6 juta jiwa dan menyebabkan lebih dari 300 ribu kematian di seluruh dunia. Penyebaran yang cepat dari virus SARS-CoV-2 dapat terjadi melalui kontak penderita dengan orang sehat melalui udara atau droplet.^[2] Penyebaran yang cepat menimbulkan dampak merugikan pada setiap segi kehidupan manusia dari lintas sektor sehingga dapat mempersulit keberlangsungan hidup manusia secara normal.^[3]

Kebijakan *physical distancing* dan karantina mandiri yang dilakukan untuk memutuskan rantai penularan penyakit menyulitkan interaksi antara dokter dan

pasien.^[4] Kondisi pandemi COVID-19 mengakibatkan perubahan yang tidak biasa dalam praktek dokter.^[5] Situasi pandemi saat ini membuat para dokter beradaptasi dengan kondisi sekarang, salah satunya dengan menggunakan *telemedicine* dalam menyediakan layanan kesehatan. *Telemedicine* didefinisikan sebagai penyampaian layanan kesehatan jarak jauh menggunakan sarana elektronik untuk mendiagnosis, mengobati, mencegah penyakit dan cedera, penelitian dan edukasi, serta pendidikan penyedia layanan kesehatan.^[6] Penggunaan *telemedicine* memiliki manfaat karena efektivitas biaya, meningkatkan outcome kesehatan, dan mendorong kepuasan pasien yang memerlukan perawatan terutama pasien dengan penyakit kronis seperti diabetes mellitus tipe 2 dan kanker.^[7,8]

Namun, *telemedicine* masih belum banyak dipelajari karena keterbatasannya



baik oleh regulator, institusi hingga kompetensi yang diperlukan dalam penggunaannya.^[9] *Telemedicine* juga kurang familiar bagi para dokter yang kurang memahami mengenai pengaruh kegunaannya dalam setiap praktek medis.^[10] Dalam situasi pandemi saat ini, dokter-dokter akan berusaha menggunakan teknologi ini untuk perawatan pasien rawat jalan dengan mempermudah akses dan kenyamanan perawatan selama krisis COVID-19.^[11]

Tujuan dari tinjauan pustaka ini adalah membahas mengenai penggunaan *telemedicine* selama pandemi COVID-19 saat ini dan tantangan penggunaannya untuk pemanfaatannya bagi praktek medis di masa depan.

2. METODE

Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan mesin pencari *PubMed*, *Science Direct* dan *Google Scholar*. Pencarian literatur dengan menggunakan kombinasi kata kunci "*medical practice*", "*COVID-19 pandemic*", "*telemedicine*", "*telehealth*", "*management*" dan "*medical practice*". Kriteria inklusi yang digunakan adalah artikel *fulltext* berbahasa Inggris, literatur berupa *randomized controlled trial* (RCT), *pilot study*, *clinical trial*, *observasional study* dan *review* dengan publikasi tidak lebih dari 10 tahun terakhir. Literatur yang ditemukan kemudian melalui proses skrining pada pustaka yang digunakan untuk mencari literatur lainnya yang dapat mendukung penyusunan tinjauan ini.

3. PEMBAHASAN

3.1 Kesulitan Praktek Dokter Selama Krisis COVID-19

Pandemi COVID-19 menyebabkan krisis global yang berdampak pada beban sistem kesehatan yang belum pernah terjadi. Rumah sakit yang penuh dengan pasien COVID-19 yang memerlukan perawatan dengan cepat berdampak pada kondisi pekerja medis dan kebutuhan alat perlindungan diri (APD).^[12] Bagi para dokter, kesulitan dalam praktek mereka untuk melakukan tindakan medis dapat meliputi operasional, teknologi dan

pengetahuan. Krisis COVID-19 saat ini mendorong para dokter untuk mengoperasikan teknologi-teknologi yang kurang dipahami penggunaannya maupun manfaatnya karena kurang familiar pada kondisi saat ini sehingga memaksa para dokter bertindak secara inovatif.^[13]

Tindakan perawatan pasien COVID-19 yang berjumlah banyak menyebabkan para petugas medis mengalami tekanan fisik maupun emosional untuk menghadapi penyakit menular baru yang belum banyak dipelajari mengenai penanganan terbaik terhadap penyakit.^[14] Karena jumlah pasien yang perlu perawatan intensif dan sifat penularannya yang masif, krisis ini berdampak juga pada pasien penyakit kronis yang memerlukan perawatan di rumah sakit secara berkala.^[15] Banyaknya petugas kesehatan yang diperlukan untuk menangani pasien COVID-19 mengakibatkan pasien penyakit kronis tidak dapat datang ke rumah sakit untuk mendapatkan perawatan yang dibutuhkan.^[16] Kondisi ini kemudian memaksa pasien untuk berkonsultasi dengan dokter mereka mengenai kondisi kesehatan tanpa bertatap muka sebagai bagian dari jadwal kontrol pasien, kecuali pada kondisi gawat darurat yang memerlukan tindakan medis seperti bedah.^[17]

Selama masa pandemi COVID-19 saat ini, pasien dengan penyakit kronis mendapatkan perawatan yang dilakukan di rumah mereka sesuai dengan pedoman dan arahan dari dokter mereka dan dokter cukup memantau perkembangan pasien tanpa perlu melakukan kunjungan ke rumah pasien.^[18,19] Pasien dengan penyakit kronis dapat menjadi faktor komorbid yang dapat memperbesar risiko perburukan infeksi COVID-19, sehingga upaya untuk mengurangi penularan dari pasien COVID-19 yang banyak dirawat di rumah sakit perlu dilakukan demi keselamatan nyawa pasien.^[19,20] Salah satu penggunaan teknologi dalam praktek kedokteran berupa *telemedicine* yang dapat menjadi salah satu alternatif dalam praktek kedokteran.



3.2 Potensi Penggunaan Telemedicine Selama Pandemi COVID-19

Penggunaan *telemedicine* merupakan salah satu terobosan teknologi di bidang kedokteran untuk meningkatkan kualitas layanan kesehatan.^[22] *Telemedicine* dapat dimanfaatkan untuk mengkomunikasikan kebutuhan pasien mengenai konsultasi atas kondisi dirinya kepada dokter pada kondisi dimana pasien tidak dapat mengakses fasilitas kesehatan. Penggunaan *telemedicine* dalam situasi pandemi dapat meningkatkan penyelidikan epidemiologis, kontrol penyakit, dan manajemen kasus baik pada pasien asimtomatik maupun simtomatik.^[23] Melalui penggunaan *telemedicine*, pasien dengan gejala penyakit yang ringan dapat memperoleh perawatan suportif yang dibutuhkan tanpa perlu berinteraksi dengan pasien lainnya yang berpotensi untuk memperburuk kondisi.^[24]

Penggunaan *telemedicine* dapat menerapkan konsep "*hospitality at home*" yaitu perawatan medis di rumah, dimana perawatan di rumah dalam beberapa kondisi lebih baik dibandingkan perawatan di rumah sakit demi menghindari infeksi nosokomial dan biaya perawatan medis.^[25] Dalam kondisi pandemi COVID-19, *telemedicine* dapat bermanfaat bagi pasien untuk tidak perlu keluar dari rumah sehingga tingkat kehadiran di ruang tunggu rumah sakit menurun, mengurangi pasien suspek, dan memungkinkan tindak lanjut pasien dengan gejala ringan. *Telemedicine* memungkinkan dokter layanan primer dan rumah sakit untuk mengalihkan konsultasi tatap muka dengan pasien yang telah dijanjikan dengan *teleconsultation* bila memungkinkan.^[26] Penggunaan *telemedicine* yang telah diaplikasikan di beberapa negara seperti di Italia dan Prancis memungkinkan pasien untuk mengurangi kunjungan ke rumah sakit dan menurunkan beban sistem kesehatan yang menumpuk akibat perawatan di rumah sakit.^[26,27]

Pada kondisi pandemi COVID-19, *telemedicine* membantu perawatan pasien kronis seperti pasien dengan imunokompromi, kanker, diabetes mellitus dan hipertensi.^[28] Penggunaan *telemedicine* dalam perawatan penyakit

kronis memudahkan pengontrolan pengobatan pasien sehingga bermanfaat pada penurunan jumlah kunjungan ke rumah sakit dan kedatangan ke unit gawat darurat.^[29] *Telemedicine* dapat mendukung *self-management* pasien mulai pengaturan dan peran medikasi, modifikasi gaya hidup serta pengaturan emosional pasien secara efektif sehingga meningkatkan kualitas *outcome* pasien.^[30] Melalui penggunaan *telemedicine* tersebut, pasien dengan penyakit kronis dapat terhindari dari infeksi COVID-19 dan berisiko meningkatkan risiko kematian pasien.^[31]

Penggunaan *telemedicine* dapat membantu masyarakat umum untuk mengakses layanan kesehatan.^[32] Pasien dapat melakukan konsultasi dengan dokter terkait penyakit yang dialaminya melalui *telemedicine* tanpa perlu ke rumah sakit, sehingga waktu perjalanan pasien ke layanan kesehatan.^[33] Efektivitas *telemedicine* juga berdampak pada pembiayaan kesehatan yang diperlukan baik dalam persoalan transportasi untuk kunjungan pasien, praktek *home visit* oleh dokter maupun rawat inap di rumah sakit yang tidak direncanakan.^[34] *Telemedicine* dapat membantu mengatasi persoalan praktek medis dalam skala wilayah yang luas, dimana jarak antara pasien ke layanan kesehatan berpengaruh terhadap biaya layanan kesehatan dan *outcome* penyakit pasien.^[35] Dampaknya, penggunaan *telemedicine* akan meningkatkan kepuasan pasien untuk mengakses layanan kesehatan dan meningkatkan kondisi kesehatan pasien.^[36]

3.3 Tantangan Penggunaan

Telemedicine dalam Praktek Medis

Meski memiliki potensi untuk meningkatkan kualitas praktek medis selama pandemi, penggunaan *telemedicine* memiliki beberapa tantangan yaitu terkait sumber daya manusia, infrastruktur dan peraturan etik.^[37] Penggunaan *telemedicine* saat ini masih kurang mendapatkan perhatian oleh para dokter dan pembuat kebijakan kesehatan untuk mengintegrasikan penggunaan *telemedicine* pada sistem kesehatan nasional.^[38] Selama masa pandemi COVID-19 saat ini, penggunaan



telemedicine oleh para dokter masih terbatas karena keharusan dokter untuk mempelajari metode konsultasi yang baru dan kompleks.^[39] Selain itu, faktor pembuat kebijakan kesehatan mengenai penggunaan *telemedicine* bergantung pada kondisi geografis dari penerapan teknologi tersebut yang membatasi penggunaan *telemedicine* di daerah perkotaan karena kemudahan akses ke fasilitas layanan kesehatan dibandingkan di daerah terpencil. Beberapa kebijakan *telemedicine* yang ada mayoritas menggunakan *telemedicine* di daerah pedesaan dan daerah terpencil untuk mempermudah masyarakat pedesaan melakukan konsultasi pada dokter tanpa perlu menempuh jarak yang jauh.^[40] Dalam kondisi COVID-19, *telemedicine* diperlukan di populasi padat yang memiliki risiko penularan yang tinggi, seperti di daerah perkotaan. Oleh karena itu, promosi terkait penggunaan *telemedicine* dapat menjadi prioritas dalam kondisi pandemi untuk meminimalisir risiko penularan melalui kontak antar orang.^[39]

Pengadaan fasilitas *telemedicine* memerlukan infrastruktur yang dapat menunjang aplikasi penggunaan *telemedicine*. Infrastruktur dasar seperti listrik, kebutuhan perangkat keras, peralatan komunikasi, dan aplikasi perangkat lunak untuk mendukung kegiatan *telemedicine* menjadi tantangan utama di negara-negara berkembang.^[41] Selain itu, tantangan finansial dari penggunaan *telemedicine* dalam tindakan medis dikarenakan dari *return of investation* (ROI) yang tidak jelas akibat ukuran pendapatan yang kabur dan penggantian asuransi yang menyulitkan.^[42] Tantangan finansial yang berhubungan dengan pengadaan infrastruktur menjadi penghalang dari pengembangan teknologi yang diperlukan yang membatasi penerapan *telemedicine* dalam praktek medis.^[43]

Salah satu tantangan dalam mempromosikan *telemedicine* adalah tingkat penerimaan teknologi tersebut oleh para dokter yang rendah karena terbatasnya pengetahuan para dokter mengenai *telemedicine*.^[44] Banyak para dokter yang tidak menggunakan

telemedicine dalam prakteknya di rumah sakit karena rendahnya pengetahuan baik mengenai aplikasi, layanan, dan manfaatnya yang dikarenakan perlu waktu untuk beradaptasi mengenai penggunaan *telemedicine*.^[45] Rendahnya penggunaan teknologi *telemedicine* juga semakin sulit karena belum terintegrasinya *telemedicine* pada sistem kesehatan nasional. Yang diakibatkan oleh belum ada lembaga yang menaungi penggunaan *telemedicine* dalam praktek kedokteran baik di rumah sakit atau mandiri.^[46]

Selain itu, permasalahan etis mengenai rekam medis menjadi permasalahan para dokter mengenai aksesibilitas dalam penggunaan *telemedicine* dalam konsultasi dokter-pasien.^[44,47] Privasi data dan rekam medis menjadi perhatian mengenai permasalahan penggunaan *telemedicine* dalam setiap tindakan praktek dokter. Kondisi ini disebabkan masih kurangnya regulasi dalam tindakan praktek medis dengan *telemedicine*. Permasalahan dalam aspek etis terkait informasi pasien untuk keperluan tindakan pengobatan, yang mana aspek tersebut dapat menghabiskan biaya tinggi dalam penyelesaian permasalahan tersebut.^[48] Untuk menghadapi permasalahan etis tersebut, dokter perlu menjelaskan kepada pasien mengenai keterbatasan dari tindakan mereka dengan penggunaan *telemedicine*, sehingga pasien dapat menentukan pilihan untuk menyetujui tindakan dengan menggunakan *telemedicine* atau menolak. Penggunaan *telemedicine* oleh dokter juga memerlukan protokol dan regulasi yang jelas untuk meyakinkan pasien mengenai kerahasiaan data dan informasi pasien.^[49]

4. KESIMPULAN

Pandemi COVID-19 telah memengaruhi aktivitas dokter dalam interaksi perawatan pasien. Tingginya tingkat penularan COVID-19 akan berdampak buruk pada kondisi kesehatan pasien dengan penyakit kronis sehingga dapat mengancam nyawa pasien., Penggunaan teknologi *telemedicine* dapat digunakan oleh dokter untuk berinteraksi dengan pasien terkait perawatan pasien



untuk mengontrol terapi pasien tanpa pasien datang ke rumah sakit untuk bertatap muka dengan dokter. Penggunaan *telemedicine* dapat mengurangi penularan pada pasien berisiko serta meningkatkan akses layanan kesehatan bagi masyarakat umum. *Telemedicine* memiliki banyak manfaat untuk memudahkan praktek dokter dan meningkatkan kualitas layanan kesehatan pasien.. Tantangan terkait pemanfaatan teknologi *telemedicine* antara lain dari sumber daya manusia yang minim terkait penggunaannya di antara dokter, infrastruktur, dan aspek etis yang mengakibatkan penggunaannya banyak mengalami hambatan dalam praktek penggunaan *telemedicine* di lapangan. Studi lebih lanjut diperlukan untuk mempelajari lebih lanjut manfaat dari *telemedicine* untuk praktek dokter yang lebih baik sehingga penggunaan *telemedicine* dapat menjadi terobosan teknologi kesehatan demi kemajuan kedokteran di masa depan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y, Ma X, Zhan F, Wang L, Hu T, Zhou H, Hu Z, Zhou W, Zhao L, Chen J, Meng Y, Wang J, Lin Y, Yuan J, Xie Z, Ma J, Liu WJ, Wang D, Xu W, Holmes EC, Gao GF, Wu G, Chen W, Shi W, Tan W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10224):565–74. 8
2. Raoult D, Zumla A, Locatelli F, Ippolito G, Kroemer G. Coronavirus infections: Epidemiological, clinical and immunological features and hypotheses. *Cell Stress* [Internet]. 2020;4(4):66–75.
3. Nicola M, Alsaifi Z, Sohrabi C, Kerwan A, Al-Jabir A, Iosifidis C, Agha M, Agha R. The Socio-Economic Implications of the Coronavirus and COVID-19 Pandemic: A Review. *Int J Surg*. 2020;
4. Scott BK, Hravnak M, Pamplin JC. Clinical Distancing and Mitigation of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Explor*. 2020;2(4):e0117.
5. Verhoeven V, Tsakitzidis G, Philips H, Van Royen P. Impact of the COVID-19 pandemic on the core functions of primary care: Will the cure be worse than the disease? A qualitative interview study in Flemish GPs. *BMJ Open*. 2020;10(6).
6. Serper M, Volk ML. Current and Future Applications of Telemedicine to Optimize the Delivery of Care in Chronic Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(2):157–161.
7. Elkaddoum R, Haddad FG, Eid R, Kourie HR. Telemedicine for cancer patients during COVID-19 pandemic: between threats and opportunities. *Futur Oncol*. 2020;10–2.
8. Ghosh A, Gupta R, Misra A. Telemedicine for Diabetes Care in India during COVID19 Pandemic and National Lockdown Period: Guidelines for Physicians. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;
9. Contreras CM, Metzger GA, Beane JD, Dedhia PH, Ejaz A, Pawlik TM. Telemedicine: Patient-Provider Clinical Engagement During the COVID-19 Pandemic and Beyond. *J Gastrointest Surg*. 2020;
10. Maleki M, Mousavi SM, Khosravizadeh O, Heidari M, Raadabadi M, Jahanpour M. Factors affecting use of telemedicine and telesurgery in cancer care (TTCC) among specialist physicians. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2018;19(11):3123–9.
11. Mann DM, Chen J, Chunara R, Testa PA, Nov O. COVID-19 transforms health care through telemedicine: evidence from the field. *J Am Med Inform Assoc*. 2020;
12. Ventura C, Gibson C, Collier GD. Emergency Medical Services resource capacity and competency amid COVID-19 in the United States: preliminary findings from a national survey. *Heliyon* [Internet]. 2020;6(5):e03900.
13. Fong ZV, Qadan M, McKinney R,



- Griggs CL, Shah PC, Buyske J, Sachdeva AK, Callery MP, Altieri MS. Practical Implications of Novel Coronavirus COVID-19 on Hospital Operations, Board Certification, and Medical Education in Surgery in the USA. *J Gastrointest Surg*. 2020;
14. Liu Q, Luo D, Haase JE, Guo Q, Wang XQ, Liu S, Xia L, Liu Z, Yang J, Yang BX. The experiences of health-care providers during the COVID-19 crisis in China: a qualitative study. *Lancet Glob Heal*. 2020;(January).
 15. Kretchy IA, Asiedu-Danso M, Kretchy J-P. Medication management and adherence during the COVID-19 pandemic: Perspectives and experiences from LMICs. *Res Soc Adm Pharm*. 2020;
 16. Kang C, Yang S, Yuan J, Xu L, Zhao X, Yang J. Patients with chronic illness urgently need integrated physical and psychological care during the COVID-19 outbreak. *Asian J Psychiatr*. 2020;51(January).
 17. Eccleston C, Blyth FM, Dear BF, Fisher EA, Keefe FJ, Lynch ME, Palermo TM, Reid MC, Williams AC d. C. Managing patients with chronic pain during the COVID-19 outbreak: considerations for the rapid introduction of remotely supported (eHealth) pain management services. *Pain*. 2020;161(5):889–93.
 18. Bendelin N, Björkdahl P, Risell M, Nelson KZ, Gerdle B, Andersson G, Buhrman M. Patients' experiences of internet-based Acceptance and commitment therapy for chronic pain: A qualitative study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020;21(1):1–12.
 19. Hollander JE, Carr BG. Virtually Perfect? Telemedicine for Covid-19. *N Engl J Med [Internet]*. 2020.
 20. Zhang J, Wang X, Jia X, Li J, Chen G, Wei J, Gong Z, Zhou C, Yu H, Yu M, Lei H, Cheng F, Zhang B, Xu Y, Wang G, Dong W. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality of COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clin Microbiol Infect*. 2020;
 21. Richez C, Lazaro E, Lemoine M, Truchetet ME, Schaevebeke T. Implications of COVID-19 for the management of patients with inflammatory rheumatic diseases. Vol. 87, *Joint Bone Spine*. 2020. p. 187–9.
 22. Baker J, Stanley A. Telemedicine Technology: a Review of Services, Equipment, and Other Aspects. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018;18(11).
 23. Ohannessian R. Telemedicine: Potential applications in epidemic situations. *Eur Res Telemed*. 2015;4(3):95–8.
 24. Portnoy J, Waller M, Elliott T. Telemedicine in the Era of COVID-19. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(5):1489–91.
 25. Woolliscroft JO. Innovation in Response to the COVID-19 Pandemic Crisis. *Acad Med*. 2020;XX(X):1–3.
 26. Ohannessian R, Duong TA, Odone A. Global Telemedicine Implementation and Integration Within Health Systems to Fight the COVID-19 Pandemic: A Call to Action. *JMIR Public Heal Surveill*. 2020;6(2):e18810.
 27. Negrini S, Kiekens C, Bernetti A, Capecci M, Ceravolo MG, Lavezzi S, Zampolini M, Boldrini P. Telemedicine from research to practice during the pandemic. "Instant paper from the field" on rehabilitation answers to the Covid-19 emergency. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2020;
 28. Silva CA, Queiroz LB, Fonseca C de B, Silva LEV da, Lourenço B, Marques HHS. Spotlight for healthy adolescents and adolescents with preexisting chronic diseases during the COVID-19 pandemic. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020;75:e1931.
 29. Orozco-Beltran D, Sánchez-Molla M, Sanchez JJ, Mira JJ. Telemedicine in primary care for patients with Chronic conditions: The valcrònic quasi-experimental study. *J Med Internet Res*. 2017;19(12):1–12.
 30. Hanlon P, Daines L, Campbell C, Mckinstry B, Weller D, Pinnock H. Telehealth interventions to support self-management of long-term conditions: A systematic metareview of diabetes, heart failure, asthma, chronic obstructive pulmonary



- disease, and cancer. *J Med Internet Res.* 2017;19(5).
31. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, Liu XQ, Chen RC, Tang CL, Wang T, Ou CQ, Li L, Chen PY, Sang L, Wang W, Li JF, Li CC, Ou LM, Cheng B, Xiong S, Ni ZY, Xiang J, Hu Y, Liu L, Shan H, Lei CL, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Cheng LL, Ye F, Li SY, Zheng JP, Zhang NF, Zhong NS, He JX. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020;(March 2020).
 32. O’Gorman LD, Hogenbirk JC, Warry W. Clinical telemedicine utilization in Ontario over the Ontario telemedicine network. *Telemed e-Health.* 2016;22(6):473–9.
 33. Portnoy JM, Pandya A, Waller M, Elliott T. Telemedicine and emerging technologies for health care in allergy/immunology. *J Allergy Clin Immunol [Internet].* 2020;145(2):445–54.
 34. Correard F, Montaleytang M, Costa M, Astolfi M, Baumstarck K, Loubière S, Amichi K, Auquier P, Verger P, Villani P, Honore S, Daumas A. Impact of medication review via tele-expertise on unplanned hospitalizations at 3 months of nursing homes patients (TEM-EHPAD): Study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Geriatr.* 2020;20(1):1–11.
 35. Agarwal P, Kithulegoda N, Umpierre R, Pawlovich J, Pfeil JN, D’Avila OP, Goncalves M, Harzheim E, Ponka D. Telemedicine in the driver’s seat: new role for primary care access in Brazil and Canada. *Can Fam Physician.* 2020;66:104–11.
 36. Waller M, Stotler C. Telemedicine: a Primer. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18(10):1–9.
 37. Tedeschi C. Social, Legal and Ethical Challenges in the Development and Implementation of Disaster Telemedicine. *Disaster Med Public Health Prep.* 2020;1–8.
 38. Omboni S. Telemedicine During The COVID-19 in Italy: A Missed Opportunity? *Telemed e-Health.* 2020;00(00):19–21.
 39. Smith AC, Thomas E, Snoswell CL, Haydon H, Mehrotra A, Clemensen J, Caffery LJ. Telehealth for global emergencies: Implications for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Telemed Telecare.* 2020;2019.
 40. Kichloo A, Albosta M, Dettloff K, Wani F, El-Amir Z, Singh J, Aljadah M, Chakinala RC, Kanugula AK, Solanki S, Chugh S. Telemedicine, the current COVID-19 pandemic and the future: a narrative review and perspectives moving forward in the USA. *Fam Med community Heal.* 2020;8(3):1–9.
 41. Combi C, Pozzani G, Pozzi G. Telemedicine for developing countries: A survey and some design issues. *Appl Clin Inform.* 2016;7(4):1025–50.
 42. Iribarren SJ, Cato K, Falzon L, Stone PW. What is the economic evidence for mHealth? A systematic review of economic evaluations of mHealth solutions. *PLoS One.* 2017;12(2):1–20.
 43. Kim T, Zuckerman JE. Realizing the potential of telemedicine in global health. *J Glob Health.* 2019;9(2).
 44. Ayatollahi H, Fatemeh S, Mostafa L. Clinicians’ Knowledge and Perception of Telemedicine Technology. *Perspect Heal Inf Manag [Internet].* 2015;12(1c):1–6.
 45. El-Mahalli AA, El-Khafif SH, Al-Qahtani MF. Successes and challenges in the implementation and application of telemedicine in the eastern province of Saudi Arabia. *Perspect Heal Inf Manag Assoc.* 2012;9:1–27.
 46. LeRouge C, Garfield MJ. Crossing the telemedicine chasm: Have the U.S. barriers to widespread adoption of telemedicine been significantly reduced? *Int J Environ Res Public Health.* 2013;10(12):6472–84.
 47. Rho MJ, Choi I young, Lee J. Predictive factors of telemedicine service acceptance and behavioral intention of physicians. *Int J Med Inform [Internet].* 2014;83(8):559–71.



48. Nittari G, Khuman R, Baldoni S, Pallotta G, Battineni G, Sirignano A, Amenta F, Ricci G. Telemedicine Practice: Review of the Current Ethical and Legal Challenges. *Telemed e-Health*. 2020;1–11.
49. Chaet D, Clearfield R, Sabin JE, Skimming K. Ethical practice in Telehealth and Telemedicine. *J Gen Intern Med* [Internet]. 2017;32(10):1136–40.





<https://bapin-ismki.e-journal.id/>



online



9 772721 192005

cetak



9 772302 639004

designed by ELSIE LEVINA AISHA