



ISSN 2302-6391

Volume 6 Nomor 2

Mei – September 2018

JURNAL
ILMIAH
MAHASISWA
KEDOKTERAN
INDONESIA

JIMKI

INDONESIAN MEDICAL STUDENT JOURNAL



SUSUNAN PENGURUS

Penanggung Jawab

Fadel Rajab Nugraha
Universitas Halu Oleo

Pimpinan Umum

Fachreza Aryo Damara
Universitas Padjadjaran

Pimpinan Redaksi

Prita Saskya Prameswari
Universitas Padjadjaran

Penyunting Ahli

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

Dr. dr. Dairion Gatot, M. Ked
(PD)., Sp.PD-KHOM
Universitas Sumatra Utara

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

dr. Razmaeda Sarastry, M. Sc.
Universitas Islam Indonesia

dr. Lia Faridah, M. Si.
Universitas Padjadjaran

dr. Mohammad Ghozali, M. Sc.
Universitas Padjadjaran

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

dr. Firdaus Hamid, Ph.D
Universitas Hasanuddin

dr. Putu Gede Sudira, Sp.S.
Universitas Udayana

dr. I Putu Sudayasa, M. Kes.
Universitas Haluoleo

dr. Rachmat Hidayat, M. Sc.
Universitas Sriwijaya

dr. Dian Puspitasari, M. Med. Ed.
Universitas Mataram

dr. Dina Arwina Dalimunthe, M.
Ked(KK), Sp. KK
Universitas Sumatra Utara

dr. Noni Novisari Soeroso, M.
Ked., Sp. P(K)
Universitas Sumatra Utara

dr. Putu Ristyaning Ayu S.,
M.Ked., M. Kes., Sp. PK
Universitas Lampung

Penyunting Pelaksana

Ayu Dilia Febriani Wisnawa
Universitas Udayana

Dara Hanifa Rahman
Universitas Sumatra Utara

Ahmad Arkan Ichsan
Universitas Lampung

Alfreda Amelia Khotijah
Universitas Islam Indonesia

Bella Stevanny
Universitas Sriwijaya

Isni Dhiyah Almira
Universitas Sumatra Utara

Muafif Nur Abdillah
Universitas Halu Oleo

W. Riski Widya Mulyani
Universitas Udayana



Nada Nafisha Humaera
Universitas Mataram

Humas dan Promosi

Brilliant Cesar Sukma
Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

Dwi Astuti Wulandari
Universitas Mataram

Tata Letak

Marcella
*Universitas Pembangunan Nasional Veteran
Jakarta*

Irhamni
Universitas Diponegoro

Aulia Wiraldi Putra
Universitas Muhammadiyah Malang

Dara Masthurina
Universitas Syiah Kuala

Sidrati Nugraha Teno
Universitas Halu Oleo



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

Artikel Penyegar

Potensi Jaringan Saraf (JST) sebagai Metode dalam Deteksi Dini Aritmia

Jantung

Abed Nego Okthara Sebayang

.....1

Case Report

Depresi Pasca Skizofrenia

Andre Parmonangan Panjaitan, Tendry Septa

.....4

Diagnosis dan Penatalaksanaan Diare Persisten dengan Gizi Buruk dan

Anemia

Rosi Indah Pratama, Dara Marissa Widya Purnama, I Made Afryan Susane L., Roro Rukmi Windi Perdani

..... 13

Diagnosis dan Penatalaksanaan Kasus Gastritis Kronik Erosiva pada

Geriatrici

Ahmad Farishal, Elma Rosa Vidia, Rina Kriswiasitny

..... 22

Penelitian

PRO EMPATIK (Program Eradikasi Massal Skabies pada Daarulquran

Boarding School Surakarta)

Muh Nazir Latif, Fauziah Nurul Laili, Muhammad Daffa Ardiawan, Sha Lisa Indriyani, Zahra Dzakiyatin Nisa

..... 35



Efek Anti Hiperlipidemik Ekstrak Etanol Daging Buah Semangka Merah (<i>Citrullus lanatus</i>) terhadap Kadar LDL pada Tikus Jantan Galur Wistar	
Arsyad Parama Santosa, Indarti Trimurtini, Khomaini Hasan	
.....	41
Karakteristik Pasien yang Menjalani Pemeriksaan Renografi Konvensional di RSUP Dr. Hasan Sadikin Periode Tahun 2012-2016	
Dellaneira Setjiadi, A. Hussein S. Kartamihardja, Rd. Erwin Affandi S. K.	
.....	49
Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Batang Kelor (<i>Moringa oleifera</i> Lam.) sebagai Hepatoprotektor	
Nabella Meriem Annisa Fitri, Linlin Haeni, Emma Mardiyah	
.....	55
Perbandingan Produk Lebah dan Salep Luka Bakar terhadap Kecepatan Penyembuhan Luka Bakar Derajat II pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar	
Haris Alwafi, Ayyasi Izaz Almas, Edsel Abi Yazid	
.....	63
Profil Pasien Penderita Stroke Perdarahan Serebelum di RSUD Dr. Soetomo tahun 2013-2016	
Triagung Arif Pratama, Asra Al Fauzi, Mohammad Saiful Ardhi	
.....	72

Tinjauan Pustaka

Aspirin Agen Kemopreventif Kanker Kolorektal	
Bella Stevanny, Arindi Maretzka	
.....	76
<i>Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats-Associated Protein 9 (CRISPR/Cas9) Terenkapsulasi Nanopartikel Berbasis Hibridisasi Polimer Lipid (LPNs): Revolusi Pendekatan Bioolekular dalam Atenuasi Ekspresi N-Terminal pada Gen mHTT sebagai Modalitas Mutakhir Terapi pada Huntington's Disease</i>	
Re Septian Ilhamsyah, Annisa Dewi Nugrahani, Ade Firman Kurniawan	
.....	87



**Deteksi Dini Penyakit Paru Obstruktif Kronis dengan Metode Capture™:
Potensi Skrining Rutin di Layanan Kesehatan Primer**

Tungki Pratama Umar, Bella Stevanny, Arindi Maretzka, Andy Andrean

100

**Faktor-Faktor yang Memengaruhi Prestasi Akademik pada Mahasiswa
Kedokteran Preklinik**

M Marliando Satria Pangestu Catur, Achisna Rahmatika, Dwita Oktaria,

109

**Pemanfaatan Eritropoietin sebagai Neuroprotektan terhadap Kerusakan
Sistem Saraf Pusat Neonatus Akibat Infeksi *Varicella* Kongenital**

Kevin Sastra Dhinata, Gideon Thurman Nababan, Danny Chandra Pratama

117

**Penerapan Teknologi Mutakhir *Intranasal Low Intensity LASER
Theraphy* (ILILT) 650 nm untuk Mereduksi Viskositas Darah dan Mencegah
Aktivasi NAD(P)H Oxidase (Nox) sebagai Tatalaksana Efektif Ameliorasi
Homeostasis pada Penderita Hipertensi**

Annisa Dewi Nugrahani, Muhammad Mulki Abdul Azis, Dinar Fauziah Agustin

125

**Pengaruh Ekstrak Rosella (*Hibiscus sadariffa* Linn.) dalam Menurunkan
Kadar Gula Darah untuk Diabetes Melitus**

Agnes Trilansia Pratiwi

138

Potensi Biji *Carica papaya* sebagai Obat Antihelmintik

Arindi Maretzka, Bella Stevanny

143

Potensi Ketamin Dosis Rendah untuk Penderita Depresi Berat

Nisa Ghaisani

150



SAMBUTAN PIMPINAN UMUM

Puji syukur kita panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas terbitnya Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia (JIMKI) Volume 6 Nomor 2. JIMKI merupakan salah satu jurnal yang tergabung dalam Berkala Ilmiah Mahasiswa Kesehatan (BIMKES) yang mewadahi mahasiswa kedokteran Indonesia untuk berbagi gagasan dan temuannya melalui penelitian sebagai upaya dalam memberdayakan keilmuan di bidang kedokteran. Adanya JIMKI ini juga terkait dengan kewajiban seorang dokter dan mahasiswa terus mengikuti kemajuan ilmu di bidang kedokteran.

Penerbitan JIMKI dapat terlaksana atas kerjasama antara JIMKI, Mitra bestari (Mitbes) dengan Badan Analisis dan Pengembangan Ilmiah Nasional (BAPIN-ISMKI). Penghargaan yang sebesar-besarnya saya sampaikan kepada Pemimpin Redaksi, Penyunting Pelaksana, Pimpinan dan tim Humas, serta Pimpinan dan pelaksana Tata Letak yang telah berupaya dengan maksimal dan bekerjasama untuk dapat menerbitkan jurnal ini. Selain itu, saya mewakili JIMKI ingin mengucapkan terima kasih kepada para penulis yang telah mempercayai JIMKI sebagai media untuk mempublikasikan karyanya yang luar biasa.

JIMKI merupakan jurnal akses terbuka yang dapat dikonsumsi oleh siapapun. Sehingga meningkatkan kualitas jurnal juga merupakan tujuan kami terhadap para pembaca. Oleh karena itu, kami mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari seluruh pihak dalam rangka meningkatkan kualitas JIMKI. Akhirnya, JIMKI merupakan wujud kepedulian mahasiswa kedokteran di seluruh Indonesia untuk memajukan ilmu pengetahuan di bidang kedokteran sekaligus berbagi kepada sejawat, kerabat dan masyarakat. #AfeksiJIMKI

Fachreza Aryo Damara
Pimpinan Umum Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia



PEDOMAN PENULISAN ARTIKEL

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

A. JENIS-JENIS ARTIKEL

1. Penelitian Asli

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

Format penulisan:

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

2. Advertorial

Definisi: Penulisan berdasarkan metode studi pustaka.

Format penulisan :

- Judul
- Nama penulis & lembaga
- Pengarang
- Abstrak
- Pendahuluan
- Pembahasan



- Kesimpulan
- Daftar rujukan

3. Artikel Penyegar

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

Format penulisan:

- Pendahuluan
- Isi
- Kesimpulan

4. Tinjauan Pustaka

Definisi: Tulisan artikel review atau sebuah tinjauan terhadap suatu fenomena atau ilmu dalam dunia kedokteran, kedokteran gigi, kesehatan masyarakat, keperawatan, gizi, kebidanan, dan farmasi, ditulis dengan memperhatikan aspek aktual dan bermanfaat bagi pembaca.

Format penulisan:

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

5. Laporan Kasus

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

Format penulisan;

Judul

- Abstrak



- Latar belakang
- Kasus
- Pemeriksaan penunjang
- Diagnosis banding
- Tatalaksana
- Hasil dan *follow up*
- Diskusi
- Take home message
- Referensi

Note : laporan kasus butuh pengesahan dari supervisor atau dosen pembimbing penulis

6. Artikel Editorial

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

Format penulisan:

- Pendahuluan
- Isi
- Penutup

B. KETENTUAN PENULISAN SECARA UMUM

1. Naskah ditulis dalam bahasa Indonesia yang baik, benar, lugas, dan ringkas.
2. Naskah diketik dalam microsoft word 2003
3. Menggunakan ukuran kertas A4 dengan margin kanan=3cm, kiri=4cm, atas=3cm, bawah=3cm.
4. Naskah menggunakan 1 spasi dengan spacing after before 0 Cm, jarak antarbab atau antar-subbab yaitu 1 spasi (1x enter)



5. Menggunakan Font arial, reguler, size 10, sentence case, justify.
6. Naskah maksimal terdiri dari 15 halaman terhitung mulai dari judul hingga daftar pustaka.

C. KETENTUAN PENULISAN JUDUL & SUB-JUDUL

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

D. KETENTUAN PENULISAN NAMA PENULIS

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

Nurul M. Rahmayanti¹, Desri Astuti²

1. Departemen Kesehatan Lingkungan, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia, Depok
2. Departemen Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Muhammadiyah Jakarta, Jakarta

E. PENULISAN ABSTRAK

Abstrak merupakan miniatur dari artikel sebagai gambaran utama pembaca terhadap artikel Anda. Abstrak berisi seluruh komponen artikel secara ringkas (pendahuluan, metode, hasil, diskusi dan kesimpulan). Abstrak dibuat terstruktur dengan sub bagian dengan ketentuan sub bagian dicetak tebal dan



dibubuhi tanda titik dua sebelum kata selanjutnya. Abstrak ditulis dalam Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris dengan panjang abstrak tidak lebih dari 250 kata (dan tidak menuliskan kutipan pustaka. Dilengkapi dengan kata kunci sebanyak maksimal 3-5 kata benda yang ditulis dari umum ke khusus. Abstrak Bahasa Inggris dan *keyword* ditulis *italic* (dimiringkan). Abstrak Bahasa Indonesia dan kata kunci ditulis tegak. Kalimat pertama menyampaikan kontribusi penulis terhadap literatur dan menjelaskan perbedaan penelitian/telaah yang dilakukan dibanding dengan artikel lain yang sudah ada. Jelaskan mengapa penelitian dilakukan, bagaimana cara melakukannya, seberapa signifikan kontribusi dari penelitian tersebut, dan hal apa saja yang bisa dikembangkan setelah penelitian berakhir.

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

Format utama penulisan berkala ini terdiri dari 2 kolom, yang ditulis dengan MS Word, page size A4, 1 spasi, sentence case, justify, regular, font arial 10. Pada bagian pendahuluan tuliskan latar belakang, penjelasan mengenai penelitian terkait yang telah lebih dulu dipublikasikan (jika ada). Selain itu, dijelaskan pula hal-hal spesifik dalam penelitian. Kutipan dari referensi atau daftar pustaka dibuat dengan tanda superscript 1, dengan 1 menunjukkan nomor dalam daftar pustaka. Istilah dalam bahasa asing dan simbol matematika ditulis dengan huruf miring.

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

- Jelaskan apakah penelitian mendukung atau memperluas hasil penelitian yang sudah ada atau justru menyanggah hasil penelitian sebelumnya.

G. KETENTUAN PENULISAN METODE PENELITIAN BOLD, ARIAL 10)

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

Petunjuk:

- Merupakan bagian penting dalam artikel
- Ketahui metode penelitian terkini yang paling sesuai untuk bidang keilmuan yang dibahas
- Ketahui apakah jenis metode lain ternyata lebih memberikan signifikansi terhadap hasil penelitian dibanding dengan metode penelitian lama yang digunakan.

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

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

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

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



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

Rumus kimia atau matematika dituliskan seperti contoh berikut:

$$\sqrt{A + B} + CO_2 = \int X^2 (1)$$

Tabel dan gambar dapat disisipkan di tengah-tengah artikel, seperti contoh ini, atau di bagian akhir artikel. Judul terletak diatas tabel, hanya menggunakan garis horizontal dengan 2 atau 3 garis, tanpa menggunakan garis vertikal. Tulisan Tabel 1 ditebalkan (bold), dengan menggunakan ketentuan penomoran dari angka Arab. 1, 2, 3 dst (angka arab), I, II, III (angka Romawi).

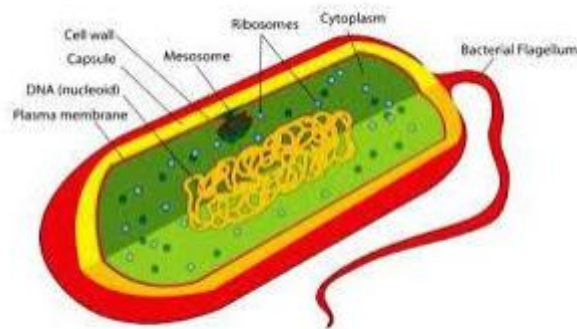
Tabel 1. Judul Tabel (Titlecase, Center, Regular, Arial 10)

No	Judul Artikel	Penulis

Penulisan gambar:

Terletak dibawah gambar, dengan Bold pada tulisan gambar.

Penomoran gambar menggunakan angka Arab,



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

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

Pembahasan merupakan bagian terpenting dari keseluruhan isi artikel ilmiah, sehingga pada umumnya memiliki proporsi paling banyak. Fungsi pembahasan adalah menjawab masalah penelitian atau menunjukkan

pencapaian tujuan penelitian, dengan cara menafsirkan/menganalisis hasil penelitian, juga membandingkan hasil penelitian dengan hasil dari penelitian-penelitian yang dipakai sebagai referensi. Pada bagian ini dilakukan juga kajian kesesuaian hasil dengan teori-teori yang dipakai. Bahas apa yang ditulis dalam hasil, tetapi tidak mengulang hasil. Jelaskan arti kemaknaan statistik (misal $p < 0.001$, apa artinya?), juga kemaknaan biologis (ukuran asosiasi penyakit—OR, RR), jika ada. Tekankan aspek baru dan penting. Sertakan juga bahasan dampak penelitian dan keterbatasannya.

J. KETENTUAN PENULISAN KESIMPULAN

Kesimpulan berisikan jawaban atas pertanyaan penelitian. Kesimpulan harus menjawab tujuan khusus. Bagian ini dituliskan dalam bentuk esai dan tidak mengandung data angka hasil penelitian. Terdiri atas maksimal tiga paragraf yang merangkum inti hasil penelitian dan keterbatasan penelitian, serta kemungkinan pengembangan penelitian yang bisa dilakukan oleh pihak lain untuk mengembangkan hasil yang sudah diperoleh.

K. KETENTUAN PENULISAN SARAN

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

Contoh penulisan **Pembahasan, Kesimpulan, Saran**

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

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

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

3. KESIMPULAN

4. SARAN



L. KETENTUAN PENULISAN UCAPAN TERIMA KASIH

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

M. KETENTUAN PENULISAN TABEL DAN GAMBAR

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

Contoh penulisan tabel yang benar:

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

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

Penulisan Gambar

Judul gambar ditulis dibawah gambar. Contoh:



Gambar 1. Logo BIMKES

N. KETENTUAN PENULISAN SITASI

Penulisan sitasi menggunakan sistem Vancouver dengan penomoran yang runtut. Ditulis dengan nomor sesuai urutan. Untuk penulisan sitasi yang berasal dari 2 sumber atau lebih, penomoran dipisahkan menggunakan koma.

Nomor kutipan ditulis superskrip dan dibuat dalam tanda kurung siku [...]
Contoh penulisan sitasi:

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

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

O. KETENTUAN PENULISAN DAFTAR PUSTAKA

1. BUKU

Penulis Tunggal

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

Contoh:

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

Dengan dua atau tiga orang penulis

Nama penulis 1 (dibalik), Nama penulis 2, dan nama penulis

selanjutnya. Judul buku (*italic*). Tempat terbit: Penerbit, Tahun terbit.

Contoh:

Howe, Russell Warren, dan Sarah Hays Trott. *The Power Peddlers*. Garden City: Doubleday, 1977. Marquart, James W., Sheldon Ekland Olson, dan Jonathan R. Sorensen. *The Rope, the Chair, and the Needle: Capital Punishment in Texas, 1923-1990*. Austin: Univ. of Texas, 1994.

Lebih dari tiga penulis

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

Contoh:

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

Editor sebagai penulis

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

Contoh:

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

Penulis dan editor

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

Contoh:

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

Penulis berupa tim atau lembaga

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



Contoh:

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

Karya multi jilid/buku berseri

Nama penulis (dibalik). Judul buku (italic). Jilid ke- / edisi ke-.

Tempat terbit: Penerbit, Tahun terbit.

Contoh:

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

Terjemahan

Nama penulis (dibalik). Judul buku hasil terjemahan (italic).

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

Contoh:

Foucault, Michel. *The Archaeology of Knowledge*. Penerjemah A. M. Sheridan Smith. London: Tavistock Publications, 1972.

Terjemahan dari *L'Archéologie du savoir*, 1969.

Artikel atau bab dalam buku

Nama penulis (dibalik). "judul buku". Judul bab atau artikel (italic).

Editor Nama editor. Tempat terbit: Penerbit, Tahun terbit. Halaman bab atau artikel dalam buku.

Contoh:

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

Brosur, pamflet dan sejenisnya

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

Contoh:

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

Makalah seminar, konferensi dan sejenisnya

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

2. SERIAL

Artikel jurnal dengan volume dan edisi

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

Contoh:

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

3. PUBLIKASI ELEKTRONIK

Buku Online

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

Contoh:

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



Artikel jurnal online

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

Contoh:

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

Artikel di website

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

Contoh:

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

Publikasi lembaga

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

Contoh:

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

Potensi Aplikasi Jaringan Syaraf Tiruan dalam Deteksi Dini Aritmia Jantung

Abed Nego Okthara Sebayang¹

¹Fakultas Kedokteran, Universitas HKBP Nommensen,
Medan

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran,
Universitas HKBP Nommensen/Rumah Sakit Murni
Teguh Memorial Hospital Medan

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular merupakan salah satu Penyakit Tidak Menular (PTM) yang belakangan ini menjadi penyebab kematian terbesar di dunia. *World Health Organization* (WHO) tahun 2011, menempatkan penyakit kardiovaskular di urutan pertama penyebab kematian terbesar (39%), diikuti kanker (27%), penyakit pernafasan kronis, penyakit pencernaan dan PTM yang lain (30%), dan 4% diabetes.¹

Penyakit kardiovaskular terdiri dari beberapa klasifikasi seperti Penyakit Jantung Koroner (PJK), Penyakit Jantung Bawaan (PJB), penyakit jantung akibat infeksi, hipertensi, penyakit vaskular dan kelainan pola irama jantung (aritmia jantung). Aritmia jantung menjadi salah satu penyebab kematian dalam penyakit kardiovaskular dan saat ini banyak diteliti baik dari segi penanganan maupun mendeteksi sedini mungkin aritmia jantung tersebut.²

Aritmia jantung yang ditandai dengan pola irama jantung yang berdetak tidak normal, dibagi menjadi takiaritmia dan bradiaritmia dan berdasarkan letaknya dibagi menjadi supraventrikular aritmia dan ventrikular aritmia. Berdasarkan etiologi penyakit pola irama jantung dapat bersifat primer seperti supraventrikular takikardia, atrial fibrilasi, atrial flutter, sindrom *wolf-parkinson-white*, *outflow tract tachycardia*, sindrom *long QT* dan sebagainya, atau dapat bersifat sekunder seperti stenosis mitral, PJK atau karena pengaruh obat-obatan tertentu.^{2,3}

Manifestasi klinis aritmia jantung dapat ringan tanpa keluhan sampai berat dan mengancam jiwa.

Gejala-gejala aritmia jantung sangat bervariasi seperti berdebar-debar (palpitasi), nyeri dada saat beraktivitas, sesak nafas, mudah lelah, sinkop bahkan sampai gejala tromboemboli. Aritmia jantung yang bersifat sekunder seperti PJK juga dapat mencetuskan gejala iskemik. Selain itu, kontraksi yang lemah pada atrial fibrilasi akan menurunkan curah jantung dan dapat menyebabkan terjadinya gagal jantung kongestif pada pasien dengan disfungsi ventrikel kiri. Hal ini akan berakibat fatal dan mengancam jiwa apabila tidak dilakukan diagnosis sedini mungkin.³

Penelitian mengenai penyakit kardiovaskular terus mengalami perkembangan yang cukup signifikan terkhususnya pengetahuan tentang aritmia jantung. Pengetahuan mengenai aritmia jantung dimulai sejak ditemukannya alat elektrokardiografi (EKG) oleh Einthoven pada tahun 1901, tetapi mekanisme aritmia baru berkembang saat ditemukannya rekaman *bundle of his* oleh Scherlag pada tahun 1968. Pengetahuan mengenai aritmia semakin berkembang saat Wellen mengembangkan *programmed electrical stimulation*. Sejak saat itu, teknik diagnostik invasif elektrofisiologi berkembang pesat.²

Perkembangan alat-alat (*device*) dalam penanganan aritmia juga mengalami kemajuan yang signifikan, terutama dalam pencegahan kematian mendadak akibat aritmia menggunakan *Implantable Cardioverter Defibrillator* (ICD) dan penggunaan *Cardiac Resynchronizatin Therapy* (CRT). ICD pertama kali digunakan pada tahun 1980, saat itu pemasangan ICD memerlukan torakotomi dengan menggunakan *patch*

yang dipasang di epikard. Namun pemasangan ICD memiliki banyak kelemahan yakni angka kematian yang cukup tinggi akibat prosedur pemasangan dan waktu kerja baterai yang sangat pendek. Baru pada tahun 1990-an, pemasangan ICD tidak memerlukan torakotomi, tetapi dilakukan secara subkutan di infraklavikular dan alat yang digunakan semakin kecil dan ringan.²

Selain dari segi penanganan, perkembangan dalam hal mendeteksi aritmia juga mengalami kemajuan yang signifikan. Berbagai penelitian dilakukan dalam upaya deteksi sedini mungkin aritmia jantung. Salah satu yang saat ini dikembangkan adalah menggunakan metode Jaringan Syaraf Tiruan (JST). Pada artikel ini akan dibahas metode JST dalam mendeteksi kasus aritmia jantung sejak dini.

ISI

Jantung merupakan organ vital di dalam tubuh manusia yang berfungsi untuk memompa darah ke seluruh tubuh. Dalam melakukan fungsinya, jantung memiliki suatu sistem yakni sistem konduksi dan kelistrikan jantung. Sistem kelistrikan jantung dimulai dari Nodus Sinoatrial (NSA) sebagai sumber kelistrikan jantung yang berada di antara pertemuan vena cava superior dan atrium kanan. Sinyal listrik kemudian disebarkan ke seluruh atrium melalui nodus interatrial (untuk bagian anterior, media dan posterior) dan atrium kiri melalui *Bachmann bundle*. Kemudian sinyal listrik akan diteruskan melalui Nodus Atrioventrikular (NAV). NAV terletak di atrium kanan pada bagian bawah septum interatrial. Selanjutnya impuls masuk ke *bundle of his* yang bersifat menghantarkan sinyal listrik dengan cepat. Kemudian sinyal ini akan diteruskan ke berkas cabang kanan dan kiri di ventrikel dan berakhir pada serabut purkinje dan miokard untuk membuat otot jantung berkontraksi.³

Sistem konduksi dan kelistrikan jantung yang telah dipaparkan diatas menjadi dasar deteksi dini aritmia jantung dengan metode Jaringan Syaraf Tiruan (JST). JST adalah sebuah versi matematika atau versi komputasi yang terdiri dari lapisan *input*, lapisan

tersembunyi dan lapisan *output* dan memiliki fungsi dalam memproses informasi yang karakteristik dan cara kerjanya sama dengan jaringan syaraf biologis.⁴

Metode deteksi dini dengan JST akan dikombinasikan dengan data klinik EKG yang diperoleh dari *Massachusetts Institute of Technology Beth Israel Hospital* (MIT-BIH) aritmia database. MIT-BIH aritmia database merupakan kumpulan data yang digunakan sebagai bahan standart untuk mengevaluasi deteksi aritmia dan telah digunakan sebagai penelitian sejak tahun 1980an. Sedangkan JST akan diimplementasikan dengan *software* komputer MATLAB.

Mekanisme JST dimulai dari ekstraksi fitur-fitur EKG seperti fitur interval QR, RS, lebar QRS dan gradient gelombang R. Fitur-fitur EKG yang telah di ekstraksi akan dijadikan masukan pada sistem JST. Selanjutnya JST akan memasuki dua tahapan yakni tahap pelatihan dan tahap pengujian. Kemudian untuk mengetahui pengaruh jumlah fitur terhadap kinerja sistem deteksi aritmia, maka akan dilakukan variasi jumlah fitur. Variasi yang dilakukan antara lain variasi dua fitur dan variasi tiga fitur, selanjutnya dapat diterapkan untuk melakukan deteksi dini aritmia jantung.

Pada penelitian yang dilakukan Rani Sukmawati dkk tahun 2014 penggunaan metode JST dengan *software* komputer MATLAB dan data klinik EKG MIT-BIH didapatkan hasil pengujian yang menunjukkan sensitivitas 97,16%, spesifisitas 99,42% dan akurasi 99,09% untuk variasi dua fitur sedangkan hasil pengujian variasi 3 fitur didapatkan sensitivitas 99,82%, spesifisitas 99,48% dan akurasi 99,38%. Dalam penelitian ini didapatkan hasil yang sama baiknya antara variasi tiga fitur dan dua fitur dalam mengenal pola PVC menggunakan interval RR, gradient gelombang R, dan interval QR.⁵

Studi lain yang menguatkan sebelumnya, Primadyanie NR dkk menyatakan bahwa untuk mendeteksi *Left Branch Bundle Block* (LBBB) menggunakan metode JST dalam tiga metode JST yaitu *back propagation* (BP), *feed forward* (FF) dan *multilayer preceptron* (MLP) menunjukkan kinerja metode MLP lebih baik dari dua metode

lainnya dengan sensitivitas yang mencapai 99,92%, spesifisitas 100% dan 99,94%. Hal ini menunjukkan bahwa JST metode MLP mampu untuk mendeteksi LBBB dengan baik.⁶

Terakhir penelitian yang dilakukan Mar'atus Solikhah dkk tahun 2015 untuk mendeteksi LBBB, PVC dan *Premature Atrial Contraction* (PAC) didapatkan hasil pengujian yang menunjukkan sensitivitas 94,63%, spesifisitas 93,94% dan akurasi 94,49%. Dari penelitian ini juga menunjukkan JST mampu mendeteksi LBBB, PVC, dan PAC.⁷

KESIMPULAN

Perkembangan dalam hal deteksi dini aritmia jantung juga mengalami kemajuan. Berbagai penelitian telah dilakukan dalam upaya mendeteksi sedini mungkin aritmia jantung. Metode yang saat ini dikembangkan dalam deteksi dini aritmia jantung adalah Metode Jaringan Syaraf Tiruan (JST) yang merupakan versi matematika atau komputasi memiliki fungsi dalam memproses informasi yang karakteristik dan cara kerjanya sama dengan jaringan syaraf biologi, dengan kombinasi dengan data klinik EKG memberikan kesempatan emas untuk menjadi metode deteksi dini aritmia jantung yang lebih efisien.

Hal ini bertujuan agar di masa depan angka mortalitas akibat penyakit kardiovaskular khususnya akibat aritmia jantung dapat diturunkan.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. *Global Status Report Non-Communicable Diseases 2010*. Geneva World health Organization. 14 May 2018 <<http://who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>>.
2. Rilantono LI. *Penyakit Kardiovaskular (PKV) 5 rahasia*. Edisi ke1. Jakarta: Fakultas Kedokteran universitas Indonesia; 2015. 381-400p.
3. Setiati S, et al. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi ke 6. Jakarta: Interna Publishing; 2014. 1325-1356p.
4. Vanage AM, Khade RH, Shinde DB. "Classifying Five Different

Arrhythmias by Analyzing the ECG Signals". *International Journal of Computational Engineering and Management*.15:2012.

5. Sukmawati R, et al. "Pengenalan Pola Aritmia Kontraksi Ventrikel Dini pada Elektrokardiogram dengan Jaringan Syaraf Tiruan menggunakan Fitur Interval RR, Gradien Gelombang R, dan QR". *Jurnal Teori dan Aplikasi Fisika*. 02:2014.
6. Primadyanie NR, et al. "Deteksi Aritmia Blokade Cabang Berkas Kiri pada Elektrokardiogram dengan Jaringan Syaraf Tiruan Berdasarkan Fitur Interval QR dan RS". *Berkala Fisika*. 17:2014.
7. Solikhah M, Nuryani, Darmanto. "Deteksi Aritmia pada Elektrokardiogram dengan Metode Jaringan Syaraf Tiruan Kelas Jamak menggunakan Fitur Interval RR, Lebar QRS, dan Gradien Gelombang R". *Jurnal Fisika dan Aplikasinya*. 11:2015



LAPORAN KASUS

Diagnosis Dini Depresi Pasca Skizofrenia: Studi Kasus di RS Jiwa Provinsi Lampung

Andre Parmonangan Panjaitan¹, Tendry Septa²

¹Program Profesi Dokter Fakultas Kedokteran Universitas
Lampung

²Departemen Ilmu Kesehatan Jiwa Fakultas Kedokteran
Universitas Lampung

ABSTRAK

Depresi adalah gangguan mental yang umum dan salah satu penyebab utama kecacatan di seluruh dunia. Secara global, sekitar 300 juta orang terpengaruh oleh depresi. Wanita lebih banyak terpengaruh daripada pria. Skizofrenia adalah gangguan yang ditandai dengan gejala positif (delusi dan halusinasi), gejala negatif (apatis dan penarikan diri) gejala disorganisasi (pikiran dan tindakan tidak terorganisir) dan gangguan kognitif (memori, perhatian, memori kerja, pemecahan masalah, kecepatan pemrosesan dan kognisi sosial). Seseorang dengan skizofrenia memiliki eksistensi yang terbatas dan terisolasi, di samping tingkat pengangguran yang tinggi, pendapatan rendah dan kesehatan fisik yang buruk. Semua faktor ini berkontribusi terhadap tingginya tingkat depresi pada orang dengan skizofrenia. *Australian Survey of High Impact Psychosis* menyatakan bahwa orang-orang dengan penyakit psikotik memiliki tingkat depresi yang tinggi (79,6% pada suatu waktu dalam kehidupan mereka dan 54,5% pada tahun sebelumnya). Gejala depresi pada skizofrenia berhubungan dengan gangguan yang signifikan terutama dikarenakan kehilangan, kesedihan dan keputusan. Pada pasien ini didapatkan perasaan sedih, nafsu makan yang menurun, tidak ada minat untuk melakukan aktivitas, jarang mandi, rasa bersalah, tidak ada harga diri, pasien sulit tidur dan mencoba bunuh diri. Gangguan persepsi dengan adanya halusinasi auditorik dan waham kejaran. Keluhan ini sudah dialami pasien sejak 1 bulan yang lalu dan pasien juga memiliki riwayat skizofrenia dengan putus pengobatan sudah kurang lebih satu tahun. Penatalaksanaan pada pasien ini diberikan psikoterapi dan farmakoterapi.

Kata kunci: Depresi, Skizofrenia, Tatalaksana.

ABSTRACT

Depression is a common mental disorder and one of the leading causes of disability worldwide. Globally, about 300 million people are affected by depression. Women are more affected than men. Schizophrenia is a disorder characterized by positive symptoms (delusions and hallucinations), negative symptoms (apathy and withdrawal) disorganization symptoms (unorganized thoughts and actions) and cognitive impairment (memory, attention, working memory, problem solving, processing speed and social cognition). A person with schizophrenia has a limited and isolated existence, in addition to high unemployment rates, low incomes and poor physical health. All of these factors contribute to high rates of depression in people with schizophrenia. The Australian Survey of High Impact Psychosis states said that people with psychotic have high levels of depression (79.6% at some time in their life and 54.5% in the previous year). The symptoms of depression in schizophrenia are associated with significant disruptions mainly due to loss, sadness and despair. In this case is found feelings of sadness, decreased appetite, no interest to perform activities, rarely bathing, guilt, no self-esteem, having trouble in sleeping and try to kill herself. Disturbance of perception in auditory hallucinations and delusion of persecution. These complaints have been experienced by patients 1 month ago



and the patient also has a history of schizophrenia with one-year loss of treatment. Management of this patient is given psychotherapy and pharmacotherapy.

Keyword: Depression, Management, Schizophrenia.

1. LATAR BELAKANG

Depresi adalah gangguan mental yang umum dan salah satu penyebab utama kecacatan di seluruh dunia. Secara global, sekitar 300 juta orang terpengaruh oleh depresi. Wanita lebih banyak terpengaruh daripada pria. Depresi ditandai dengan kesedihan, kehilangan minat atau kesenangan, perasaan bersalah atau rendah diri, tidur terganggu atau nafsu makan, kelelahan, dan konsentrasi yang buruk. Seseorang dengan depresi mungkin juga memiliki banyak keluhan fisik tanpa penyebab fisik yang jelas. Depresi dapat berlangsung lama atau berulang, secara substansial mengganggu kemampuan orang untuk berfungsi di tempat kerja atau sekolah dan untuk mengatasi kehidupan sehari-hari. Pada saat yang paling berat, depresi dapat menyebabkan bunuh diri.^[1]

Skizofrenia adalah gangguan yang ditandai dengan gejala positif (delusi dan halusinasi), gejala negatif (apatis dan penarikan diri) gejala disorganisasi (pikiran dan tindakan tidak terorganisir) dan gangguan kognitif (memori, perhatian, memori kerja, pemecahan, kecepatan pemrosesan, masalah, dan kognisi sosial). Seseorang dengan skizofrenia memiliki eksistensi yang terbatas dan terisolasi, di samping tingkat pengangguran yang tinggi, pendapatan rendah dan kesehatan fisik yang buruk. Semua faktor ini berkontribusi terhadap tingginya tingkat depresi pada orang dengan skizofrenia. Sekitar seperempat dari orang-orang dengan skizofrenia memenuhi kriteria untuk gangguan depresi pada suatu waktu dalam hidup mereka. *Australian Survey of High Impact Psychosis* menyatakan bahwa orang-orang dengan penyakit psikotik memiliki tingkat depresi yang tinggi (79,6% pada suatu waktu dalam kehidupan mereka dan 54,5% pada tahun sebelumnya). Gejala depresi pada skizofrenia berhubungan dengan gangguan yang signifikan terutama dikarenakan kehilangan, kesedihan, dan

keputusasaan. Ada peningkatan risiko kekambuhan psikotik ketika gejala-gejala ini bertahan dalam fase kronis skizofrenia.^[2]

Kejadian bunuh diri dapat terjadi 13 kali lebih mungkin pada orang dengan skizofrenia. Meskipun sifat yang tepat dari hubungan antara bunuh diri dan gejala depresi pada skizofrenia belum terbentuk dengan pasti tetapi depresi tetap menjadi mediator bunuh diri yang paling signifikan pada populasi umum dan hal ini kemungkinan juga berkaitan dengan orang dengan skizofrenia.^[3,4]

2. KASUS

Seorang wanita berusia 29 tahun datang dengan dibawa oleh kedua adik kandung dan adik ipar pasien dengan keluhan mengamuk dikarenakan adanya permasalahan keluarga yang dialami sejak 1 hari terakhir.

Pada awalnya tiga bulan yang lalu pasien memukul kelima anak murid disekolahnya dikarenakan kelima murid ribut dikelas dan pasien tidak dapat mengontrol emosi akibat adanya permasalahan keluarga pasien. Setelah kejadian itu, pasien merasa dibicarakan oleh orang lain dan merasa tertekan, merasa bersalah, malu, minder dengan tetangga sekitar. Sebenarnya pasien sudah mengalami permasalahan keluarga sejak lama tetapi 7 hari SMRS permasalahan semakin memuncak sehingga suami pasien pergi dari rumah dengan membawa ketiga anaknya. Sejak saat itu, pasien merasakan minder, tertekan, takut, malu, rasa bersalah, sedih dan menutup diri dari lingkungan. Tetapi pasien masih mengajar disekolahnya hanya beberapa hari. Pasien merasakan nafsu makan yang menurun, tidak ada minat untuk melakukan aktivitas, jarang mandi dan pasien sulit tidur. Pasien merasa sudah tidak punya harga diri lagi akibat masalah ini. Pasien mencoba untuk bunuh diri dengan menggunakan keris yang ada dirumahnya tetapi pasien sadar bahwa yang ia akan lakukan tidak



menyelesaikan masalah. Kemudian, 2 hari SMRS pasien dijemput oleh keluarganya untuk tinggal bersama di Kotabumi. Selama dirumahnya, pasien mengamuk dan berbicara sendiri. Menurut pasien, ia mendengar bisikan-bisikan yang merendahkan diri pasien.

Riwayat penyakit sebelumnya, pasien pernah dirawat satu tahun yang lalu karena merasakan adanya suara yang memerintah dan merendahkan pasien. Kemudian pasien mengalami kesedihan ketika ditinggal oleh mertuanya yang meninggal. Pasien mengurung diri, melamun, kurang nafsu makan, kurang minat untuk merawat diri, dan pasien ingin bunuh diri dengan meloncat kesumur sampai dua kali.

Status mental didapatkan kesadaran *compos mentis* dengan penampilan terlihat sesuai usianya, berpakaian rapi dengan pakaian seragam pasien, rambut pendek, kulit kuning langsung, kuku pendek dan memakai sandal. Perilaku dan aktivitas psikomotor selama wawancara pasien duduk dengan tenang dan dapat menjawab semua pertanyaan dengan baik. Kontak mata dengan pemeriksa baik. Sikap terhadap pemeriksa kooperatif spontan, lancar, volume cukup, artikulasi jelas, amplitudo sesuai, menjawab sesuai dengan pertanyaan, kualitas cukup dan kuantitas banyak. Mood pasien hipotimia, afek menyempit dengan keserasian serasi. Gangguan persepsi halusinasi didapatkan dengan gangguan isi pikir atau waham rujukan.

Kesadaran dan kognisi pasien dengan orientasi tempat, waktu dan orang baik. Daya ingat segera baik, jangka pendek baik, jangka menengah baik, jangka panjang kurang baik. Konsentrasi dan perhatian cukup. Pasien dapat membaca dan menulis. Kemampuan visuospasial, abstraksi, intelegensi dan menolong diri sendiri masih dalam kategori baik. Pasien dapat mengendalikan emosi selama wawancara. Pasien dapat mengendalikan impuls untuk tetap kooperatif saat wawancara. Uji daya nilai, norma sosial termasuk dalam kategori baik dan penilaian realitas termasuk dalam kategori kurang baik dengan tilikan 1.

Pemeriksaan fisik didapatkan pasien tampak sakit ringan, kesadaran

compos mentis, berat badan 65 kg, tinggi badan 165 cm tekanan darah 120/80 mmHg, nadi 78x/menit, pernapasan 22x/menit, suhu 36,5°C. Pemeriksaan kepala, mata, tht, leher, paru, jantung, abdomen, ekstremitas dalam batas normal. Sistem sensorik, sistem motorik dan fungsi luhur, dalam batas normal.

3. PEMERIKSAAN PENUNJANG

Pada pasien dilakukan pemeriksaan darah lengkap dan fungsi hati dengan hasil hemoglobin: 13,2 g/dl, eritrosit: 4,62 juta sel/mm³, leukosit: 11.500 sel/mm³, trombosit: 329.000 sel/mm³, hitung Jenis: basofil 0%, eosinofil 0%, batang: 0%, segmen: 70%, limfosit: 24%, monosit: 6%, hematokrit 36%, SGOT: 42 U/l, SGPT : 26 U/l dan kesan normal.

4. DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

Berdasarkan autoanamnesis dan pemeriksaan status mental, maka kasus ini termasuk gangguan jiwa karena menimbulkan penderitaan (*distress*) pada pasien serta terdapat hendaya (*disability*) dalam fungsi pekerjaan dan aktivitas sosial.

Berdasarkan data anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang, tidak ditemukan riwayat trauma kepala, demam tinggi atau kejang sebelumnya ataupun kelainan organik lainnya yang dapat menimbulkan disfungsi otak sebelum gangguan jiwa. Hal tersebut dapat menjadi dasar untuk menyingkirkan diagnosis gangguan mental organik (F0). Dari anamnesis diketahui bahwa pasien tidak sedang mengonsumsi alkohol dan zat psikoaktif lainnya, berdasarkan hal tersebut, pasien bukan termasuk penderita gangguan mental dan perilaku akibat penggunaan alkohol atau zat psikoaktif lainnya (F1).

Diagnosis dapat ditegakkan berdasarkan anamnesis pasien. Pada pasien ini didapatkan perasaan sedih, nafsu makan yang menurun, tidak ada minat untuk melakukan aktivitas, jarang mandi, rasa bersalah, tidak ada harga diri, pasien sulit tidur dan mencoba bunuh diri. Gangguan persepsi dengan adanya halusinasi auditorik dan waham kejaran. Keluhan ini sudah dialami pasien sejak 1 bulan yang lalu dan



pasien juga memiliki riwayat skizofrenia dengan putus pengobatan sudah kurang lebih satu tahun sehingga didapatkan diagnosis depresi pasca skizofrenia sebagai diagnosis Aksis I. Berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan status mental didapatkan fungsi kognitif baik, pengetahuan baik, dan pada pasien tidak ditemukan tanda-tanda gangguan kepribadian sehingga sampai saat ini belum ada diagnosis aksis II dan belum ada diagnosis aksis III.

Berdasarkan anamnesis yang dilakukan terhadap pasien, pasien memiliki masalah terhadap keluarga, namun tidak memiliki masalah lingkungan sosial, pendidikan, pekerjaan, perumahan, ekonomi dan hukum. Oleh karena itu pada aksis IV terdapat masalah terkait lingkungan pendidikan. Penilaian terhadap kemampuan pasien untuk berfungsi dalam kehidupannya menggunakan GAF (*Global Assessment of Functioning*) Scale. Menurut PPDGJ III, pada aksis V didapatkan GAF saat ini (*GAF current*) adalah 70-61 yaitu gejala ringan dan disabilitas ringan dalam menjalani aktivitas sosial, kerja, pendidikan, namun secara umum masih baik, dan memiliki hubungan interpersonal yang bermakna. GAF HLPY (*Highest Level Past Year*) adalah 80-71, yaitu gejala sementara dan dapat diatasi, disabilitas ringan dalam sosial, pekerjaan, sekolah dan lain-lain.

5. TATALAKSANA

Penatalaksanaan pada pasien ini diberikan psikoterapi dan farmakoterapi. Psikoterapi dengan strategi *coping*. Farmakoterapi yang diberikan berupa Risperidon 2x2 mg dan Fluoxetine 1x20 mg.

6. HASIL DAN FOLLOW UP

Pasien masih dalam masa pengobatan dan sudah mengalami perbaikan secara gejala klinis. Pasien sudah mulai beraktivitas dengan seperti biasa dan dengan dikontrol oleh keluarga. Pasien dianjurkan untuk kontrol kepada dokter mengenai keadaannya setiap bulannya untuk mengevaluasi manajemen yang diberikan kepada pasien.

7. PEMBAHASAN

Depresi pasca skizofrenia akhir-akhir ini mengalami peningkatan. Sebagian besar pasien dengan skizofrenia menunjukkan gejala depresi selama perjalanan penyakit mereka.^[5] Oleh karena itu dihipotesiskan bahwa gejala depresi merupakan bagian penting dari skizofrenia.^[5,6,7] Prevalensi komorbiditas depresi yang dilaporkan di antara pasien skizofrenia adalah 7-75%, dengan tingkat modal 25%.^[5,6,8,9] Meskipun demikian, penting untuk dicatat bahwa gejala depresi seperti itu mungkin hal sekunder akibat gangguan medis komorbid lain, efek samping neuroleptik, atau reaksi psikologis terhadap penyakit.^[10] Dari perspektif klinis, depresi dapat menjadi prodromal akibat kekambuhan psikotik atau episode postpsikotik.^[6] Beberapa penelitian telah mengeksplorasi prevalensi gejala depresi dalam pengobatan jangka panjang pasien skizofrenia yang ditandai dengan masuk rawat inap berulang,^[11-12] keadaan fungsional yang lebih buruk,^[13,14] defisit kognitif,^[13-17] dan kemampuan sosial yang buruk.^[18-20]

Depresi pasca skizofrenia dapat mempengaruhi hubungan sosial mereka, seperti kehilangan orang-orang yang dikasihi dalam hidup dan dapat menjadi pemicu menurunnya keinginan hidup pasien bila tidak ditangani dengan baik. Hal ini menunjukkan pada kita tentang betapa pentingnya mengenali depresi pasca skizofrenia dan penanganannya. Diagnosis depresi pasca skizofrenia dapat ditegakkan berdasarkan PPDGJ III (Pedoman Penggolongan Diagnostik Gangguan Jiwa III) yang berpedoman pada DSM-V. Kriteria penggolongan diatas berdasarkan atas gejala utama dan gejala lain menurut PPDGJ III sebagai berikut:

- Diagnosis harus ditegakkan hanya kalau:
 - a. Pasien telah menderita skizofrenia (yang memenuhi kriteria umum skizofrenia) selama 12 bulan terakhir ini.
 - b. Beberapa gejala skizofrenia masih tetap ada (tetapi tidak lagi mendominasi gambaran klinisnya).



- c. Gejala-gejala depresif menonjol dan mengganggu, memenuhi paling sedikit kriteria untuk episode depresif (F32.-) dan telah ada dalam kurun waktu paling sedikit 2 minggu.
- Apabila pasien tidak lagi menunjukkan gejala skizofrenia diagnosis menjadi episode depresif (F32.-). Bila gejala skizofrenia masih jelas dan menonjol, diagnosis harus tetap salah satu dari sub tipe skizofrenia yang sesuai (F20.0- F20.3).^[21]

Penatalaksanaan pada pasien ini dapat dilihat pada bagan 1 yang diberikan psikoterapi dan farmakoterapi. Psikoterapi dengan strategi *coping* dan farmakoterapi dengan Risperidon 2x2 mg dan Fluoxetine 1x20 mg.

Risperidon merupakan golongan anti psikotik atipikal (APG-II) dengan mekanisme kerja adalah memblokir dopamin pada reseptor pasca sinaptik neuron di otak, khususnya di sistem limbik dan sistem ekstrapiramidal (*Dopamine D2 receptor antagonists*) dan juga berafinitas terhadap "*Serotonin 5 HT2 Receptors*" (*Serotonin-dopamine antagonists*), sehingga efektif untuk gejala positif maupun negatif. Efek samping yang terjadi dapat berupa sedasi dan inhibisi psikomotor (rasa mengantuk, kewaspadaan berkurang, kinerja psikomotor menurun, kemampuan kognitif menurun), dan gangguan otonomik (hipotensi, antikolinergik atau parasimpatolitik, mulut kering, kesulitan miksi dan defekasi, hidung tersumbat, mata kabur, tekanan intraokuler meningkat, gangguan irama jantung), gangguan ekstrapiramidal (*dystonia* akut, *akathisia*, sindrom Parkinson seperti tremor, *brdinkinesia*, *rigiditas*), gangguan endokrin, hematologi biasanya pada pemakaian jangka panjang. Kekuatan antagonis D2 dari risperidone lebih rendah bila dibandingkan dengan haloperidol, sehingga efek samping ekstrapiramidal juga lebih rendah. Sediaan risperidone tersedia dalam bentuk tablet 1 mg, 2 mg, 3 mg; ada juga dalam bentuk depo (*long acting*) yang digunakan setiap 2 minggu secara IM. Dengan rentang dosis 2-6 mg/hari. Pada

pasien ini, diberikan risperidon dengan dosis 2x2 mg.^[22,23]

Fluoksetin merupakan obat antidepresan yang bekerja dengan cara meningkatkan aktivitas dan sirkulasi suatu zat kimia di dalam otak yang disebut dengan serotonin. Dengan meningkatnya kadar serotonin, maka keseimbangan kimia di dalam otak berubah dan gejala ketiga gangguan psikologi tersebut dapat teratasi. Indikasi terapi yaitu gangguan depresi major, bulimia nervosa, panik, premenstrual disporik, gangguan bipolar, obesitas, katapleksi, ketergantungan alkohol. Fluoksetin sediaan 10 mg dan 20 mg.^[23]

Pemilihan antipsikotika yang terlampir pada tabel 1 sering ditentukan oleh pengalaman pasien sebelumnya dengan antipsikotika misalnya, respons gejala terhadap antipsikotika, profil efek samping, kenyamanan terhadap obat tertentu terkait cara pemberiannya. Pada fase akut, obat segera diberikan segera setelah diagnosis ditegakkan dan dosis dimulai dari dosis anjuran dinaikkan perlahan-lahan secara bertahap dalam waktu 1-3 minggu, sampai dosis optimal yang dapat mengendalikan gejala.^[24]

Pasien dengan depresi pasca skizofrenia diberikan psikoterapi untuk membantu pasien mengembangkan strategi *coping* yang lebih baik dalam mengatasi stresor kehidupan sehari-hari. Jenis psikoterapi yang diberikan tergantung pada kondisi pasien dan preferensi terapis atau dokternya. Pasien dapat diberikan psikoterapi suportif atau reedukatif seperti psikoterapi kognitif, atau terapi perilaku atau psikoterapi rekonstruktif.^[25]

8. KESIMPULAN

Depresi pasca skizofrenia seringkali menjadi penyakit yang terlewatkan dalam ilmu kesehatan jiwa karena kompleksitas dari gejala yang ditimbulkan sehingga insiden dari penyakit ini meningkat setiap tahunnya. Oleh karena itu, penegakan diagnosis yang tepat dan akurat dibutuhkan untuk tatalaksana yang sesuai agar dapat meningkatkan kualitas hidup pasien.

REFERENSI

1. "Mental Disorders". *WHO Int Fact*. 2018. 25 Juni 2018. <<http://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/mental-disorders>>.
2. Lako IM, Taxis K, Bruggeman R, et al. The course of depressive symptoms and prescribing patterns of antidepressants in schizophrenia in a one-year follow-up study. *Eur Psychiatry* 2012; 27: 240-244.
3. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 1123-1131.
4. Hayes RD, Chang CK, Fernandes A, et al. Associations between symptoms and all-cause mortality in individuals with serious mental illness. *J Psychosom Res* 2012; 72: 114-119.
5. Siris SG, Bench C. *Depression and schizophrenia*. In: Hirsch SR, Weinberger D, editors. *Schizophrenia*. 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd; 2003.
6. Dan A, Kumar S, Avasthi A, Grover S. A comparative study on quality of life of patients of schizophrenia with and without depression. *Psychiatry Res* 2011; 189:185-189.
7. Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr Bull* 2009; 35:383-402.
8. Chemerinski E, Bowie C, Anderson H, Harvey PD. Depression in schizophrenia: methodological artifact or distinct feature of the illness. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2009; 20:431-440.
9. Conley RR, Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries DE, Kinon BJ. The burden of depressive symptoms in the long-term treatment of patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2007; 90:186-197.
10. Siris SG. Depression in schizophrenia: perspective in the era of 'atypical' antipsychotic agents. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1379-1389.
11. Schennach-Wolff R, Obermeier M, Seemuller F, Jager M, Messer T, Laux G, et al. Evaluating depressive symptoms and their impact on outcome in schizophrenia applying the Calgary Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 2011; 123:228-238.
12. Jin H, Zisook S, Palmer BW, Patterson TL, Heaton RK, Jeste D. Association of depressive symptoms with worse functioning in schizophrenia: a study in older outpatients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:797-803.
13. Sands JR, Harrow J. Depression during the longitudinal course of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999; 25:157-171.
14. Brebion G, Smith MJ, Amador X, Malaspina D, Gorman JM. Clinical correlates of memory in schizophrenia: differential links between depression, positive and negative symptoms, and two types of memory impairment. *Am J Psychiatry* 1997; 154:1538-1543.
15. Brebion G, Amador X, Smith M, Malaspina D, Sharif Z, Gorman JM. Depression, psychomotor retardation, negative symptoms and memory in schizophrenia. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2000; 158:758-764.
16. Brebion G, Gorman JM, Malaspina D, Sharif Z, Amador X. Clinical and cognitive factors association with verbal memory task performance in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158:758-764.
17. Burt DB, Zembar MJ, Niederehe G. Depression and memory impairment: a meta-analysis of the association, its pattern and specificity. *Psychol Bull* 1995; 117:285-305.
18. Moser C, Krieg J, Zihl J, Lautenbacher S. Attention and memory deficits in schizophrenia. *Cogn Behav Neurol* 2006; 19:150-156.
19. Smith MJ, Brebion G, Banquet JP, Allilaire JF. Experimental evidence for twodimensions of cognitive disorders in depressives. *J Psychiatr Res* 1994; 28:401-411.



20. Bowie CR, Reichenberg A, Patterson TL, Heaton RK, Harvey PD. Determinants of real-world functional performance in schizophrenia subjects: correlations with cognition, functional capacity, and symptoms. *Am J Psychiatry* 2006; 163:418–425.
21. Maslim R. *Diagnosis Gangguan jiwa Rujukan Ringkas PPDGJ-III dan DSM-5*. Jakarta: Bagian Ilmu Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Unika Atmajaya, 2013.
22. Katzung BG. *Farmakologi dasar dan klinik*. Jakarta: EGC, 2010.
23. Maslim, Rusdi. *Panduan Praktis, Penggunaan Klinis Obat Psikotropik*. Jakarta: Bagian Ilmu Kedokteran Jiwa FK Unika Atmajaya, 2007.
24. PDSKJI. *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Ilmu Psikiatri*. Jakarta; PDSKJI, 2012.
25. Maramis WF. *Catatan Ilmu Kedokteran Jiwa. Edisi II*. Surabaya: FK Unair, 2010.
26. Hausmann A & Fleischhacker. Depression in Patients with Schizophrenia. *CNS Drugs* 2000; 14(4):289-299.



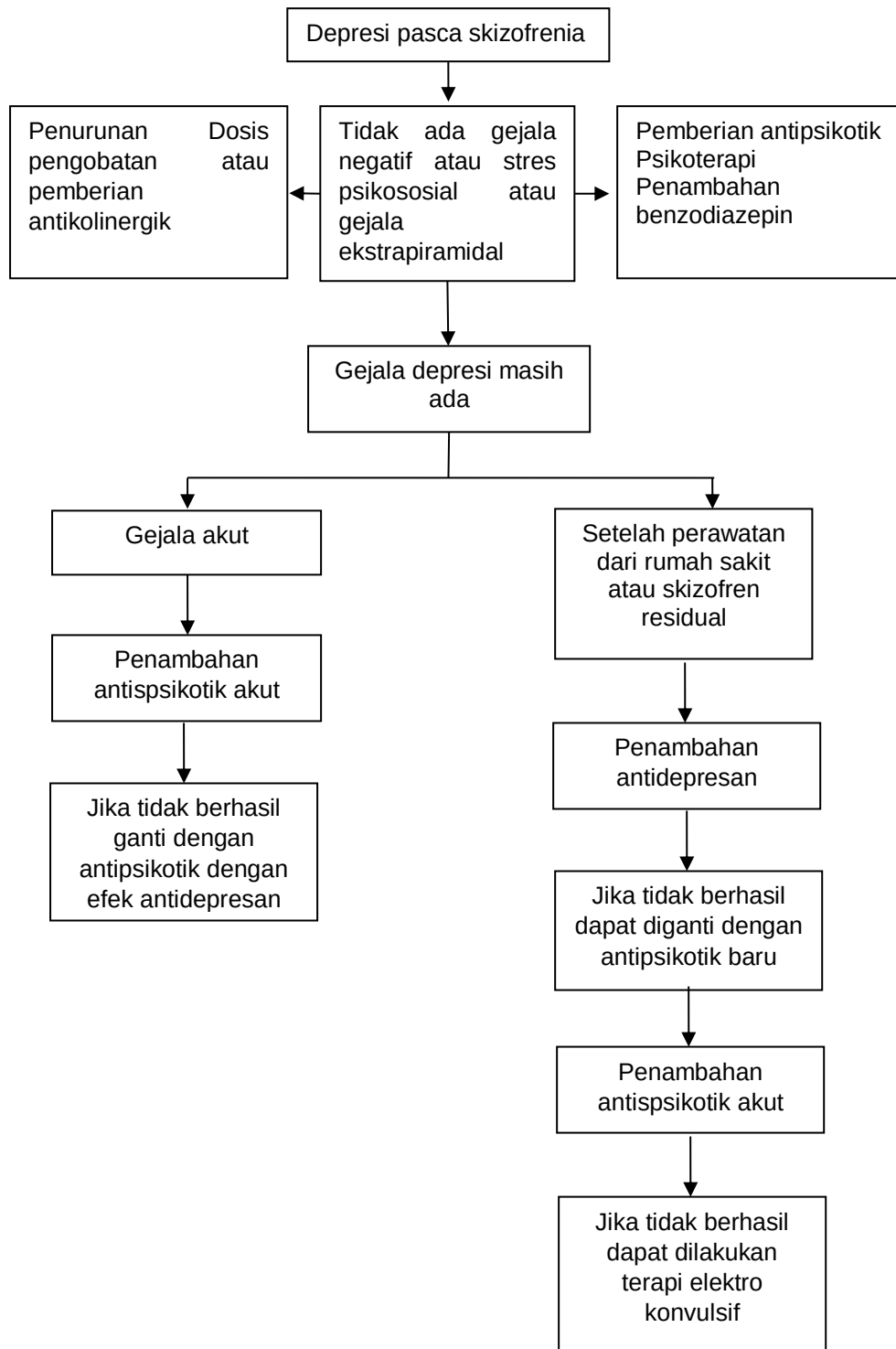
LAMPIRAN

Tabel 1. Psikofarma^[24]

Obat Antipsikotika	Dosis Anjuran (mg/hari)	Bentuk Sediaan
Antipsikotika Generasi I (APG-I)		
Klopromazin	300-1000	Tablet (25mg, 100mg)
Perfenazin	16-64	Tablet (4mg)
Trifluoperazin	15-50	Tablet (1mg, 5mg)
Haloperidol	5-20	Tablet (0,5, 1mg, 1,5mg, 2mg, 5 mg) Injeksi <i>short acting</i> (5mg/ml) Tetes (2mg/5mL) <i>Long acting</i> (50mg/mL) Long acting (25mg/mL)
Fluphenazine decanoate	12,5-25	
Antipsikotika Generasi II (APG-II)		
Aripiprazol	10-30	Tablet (5mg, 10mg, 15mg) Tetes (1mg/ml) <i>Discmelt</i> (10mg, 15mg) Injeksi (9,75 mg/mL)
Klozapin	150-600	Tablet (25mg, 100mg)
Olanzapin	10-30	Tablet (5mg, 10mg) Zydis (5mg, 10mg) Injeksi(10mg/mL)
Quetiapin	300-800	Tablet IR (25mg, 100mg, 200mg, 300mg) Tablet XR (50mg, 300mg, 400mg)
Risperidon	2-8	Tablet (1mg, 2mg, 3mg) Tetes (1mg/mL) Injeksi long acting (25mg, 37,5mg, 50mg)
Paliperidon	3-9	Tablet (3mg, 6mg, 9mg)
Zotepin	75-150	Tablet (25mg, 50mg)



Bagan 1. Alur Penatalaksanaan Depresi pasca Skizofrenia^[26]



LAPORAN KASUS

Diagnosis Dan Penatalaksanaan Diare Persisten Dengan Gizi Buruk Dan Anemia

Rosi Indah Pratama¹, Dara Marissa Widya Purnama¹, I
Made Afryan Susane L.¹, Roro Rukmi Windi Perdani²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Lampung
²Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran,
Universitas Lampung, Lampung

ABSTRAK

Pendahuluan: Diare merupakan perubahan konsistensi tinja yang terjadi secara tiba-tiba akibat jumlah air di dalam tinja meningkat melebihi normal dan frekuensi defekasi meningkat lebih dari 3 kali dalam 24 jam. Diare merupakan penyebab kedua kematian pada anak dibawah usia lima tahun di dunia. Diare persisten atau kronis merupakan salah satu masalah kesehatan yang dapat mempengaruhi tingkat kematian anak di dunia.

Ilustrasi Kasus: Seorang anak perempuan berusia 2 tahun dengan keluhan buang air besar cair sejak 7 hari sebelum masuk rumah sakit. 1,5 bulan sebelumnya pasien pernah mengalami hal serupa dan sempat di rawat di *Intensive Care Unit*.

Pemeriksaan Fisik: Mata sedikit cekung, konjungtiva anemis, bibir kering dan pucat, serta turgor kulit kembali lambat.

Pemeriksaan Penunjang: Didapatkan albumin 2,5, Hb 8 g/dl, hematokrit 29%, trombosit 945.000/ul, kalsium 7,5. Kesan hypoalbuminemia, anemia hipokrom mikrositer diagnosis banding defisiensi besi, trombositosis dan hipokalsemia. Hasil kultur feses ditemukan bakteri batang gram negatif (*Enterobacter sp*) sensitif amikasin, meropenem dan netilmicin.

Penatalaksanaan: Pemberian oralit, tablet zinc selama 10 hari berturut-turut, meneruskan makan, antibiotik secara selektif dan nasihat pada ibu/keluarga.

Diskusi: Diare terjadi sejak 2 bulan sebelum masuk rumah sakit meskipun telah mendapatkan perawatan di rumah sakit. Episode tersebut mendukung diagnosis diare persisten. Gizi buruk merupakan faktor risiko diare persisten. Kurangnya penyerapan nutrisi termasuk besi dan feses membawa banyak cairan dan elektrolit sehingga mengakibatkan anemia dan ketidakseimbangan elektrolit pasien. Kurangnya asupan nutrisi menyebabkan pemecahan protein dan lemak untuk kebutuhan energi sehingga dapat terjadi hypoalbumin. Pemberian antibiotik sesuai dengan hasil kultur feses.

Kata Kunci: Anemia, Diare, Gizi Buruk, Persisten

ABSTRACT

Introduction: Diarrhea is the changing of feces consistency in a sudden time due to amount of water in feces increase more than normal and the frequency of defecation is more than 3 times in 24 hours. Diarrhea is second cause of mortality of children less than five years old in the world. Persistent or chronic diarrhea is one health problems that influence child mortality level in the world.

Illustration case: a 2 years old girl with major complaint of watery faces 7 days before go to hospital. 1,5 months ago, had the same history and had been treated in intensive care unit.

Physical Examination: had sunken eyes, anemi conjunctiva, dry and pale lip, and turgor turn back slower.

Laboratirium Examination: albumin 2,5, Hb 8g/dl, hematocrit 29%, thrombosit 945.000/ul, Calsium 7,5. Conclusion: hypoalbuminemia, microcytic hypochromic anemia dd deficiency of Fe, thrombocytosis dan hypocalcemia. The results of feces cultur found gram negative bacteria that sensitive with amikasin, meropenem and netilmicyn.

Management: Administration of Oralit, zinc tablets for 10 consecutive days, continuing to eat, antibiotics selectively and advice on mother / family.



Discussion: *Diarrhea occurs 2 months before admission to hospital despite hospitalization. The episode supports the diagnosis of persistent diarrhea. Malnutrition is a risk factor for persistent diarrhea. Lack of absorption of nutrients including iron and feces carry a lot of fluids and electrolytes resulting in anemia and electrolyte imbalances of patients. Lack of nutrient intake causes the breakdown of protein and fat for energy needs so that hypoalbumin can occur. Provision of antibiotics in accordance with the results of feces culture.*

Keyword: *Anemia, Diarrhea, Malnutrition, Persistent*

1. PENDAHULUAN

Diare merupakan perubahan konsistensi tinja yang terjadi secara tiba-tiba akibat jumlah air di dalam tinja meningkat melebihi normal dan jumlah frekuensi defekasi meningkat lebih dari 3 kali dalam 24 jam dan berlangsung kurang dari 14 hari untuk diare akut, 14 hari atau lebih untuk diare persisten. Faktor risiko terjadinya diare persisten adalah usia kurang dari 6 bulan, lahir prematur, kondisi malnutrisi, tidak mendapatkan ASI, penyakit komorbid dan anemia.^[1]

Diare merupakan penyebab utama kedua kematian pada anak dibawah usia lima tahun di dunia. Jumlah kematian yang terjadi berkisar 1,5 juta anak setiap tahun yang berarti hampir sama dengan satu dari lima kematian anak secara global.^[1,3] Angka kejadian diare persisten atau kronis pada beberapa negara berkembang berkisar antara 7-15% setiap tahun dan mengakibatkan kematian berkisar antara 36-54% dari keseluruhan kematian akibat diare. Keadaan tersebut memperlihatkan bahwa diare persisten atau kronis merupakan salah satu masalah kesehatan yang dapat mempengaruhi tingkat kematian anak di dunia. Prevalensi diare persisten atau kronis di Indonesia adalah sebesar 0,1% dengan kejadian terbesar pada usia 6-11 bulan.^[4,5]

Diare lebih banyak menjadi penyebab kematian dibandingkan dengan gabungan AIDS, malaria dan campak.^[2] Kebanyakan anak meninggal karena banyak kehilangan cairan, terutama terjadi pada anak balita dan anak-anak dengan kurang gizi atau dengan gangguan kekebalan tubuh. Diare masih menjadi masalah kesehatan masyarakat di negara berkembang termasuk Indonesia.^[3,6]

2. ILUSTRASI KASUS

2.1 Identitas Pasien

Nama (Inisial) : An. AK
Umur : 2 tahun
Jenis Kelamin : Perempuan
Agama : Islam
Alamat : Lampung Utara
Pembiayaan : BPJS
Pasien dirawat di ruang Anak RS Abdoel Moelok (RSAM) Provinsi Lampung mulai tanggal 24 Oktober 2017, Pukul 13.00 WIB.

2.2 Anamnesis (Alloanamnesis dengan Ibu Pasien, Tanggal 30 Oktober 2017, Pukul 09.00 WIB)

2.3 Keluhan Utama

Buang air besar cair

2.4 Riwayat Perjalanan Penyakit

7 hari sebelum masuk rumah sakit pasien lemas, malas beraktivitas dan berat badannya tidak kunjung naik (7 Kg) sehingga orang tua pasien membawa pasien ke bidan untuk kontrol berat badan. Kemudian bidan menyarankan untuk pergi ke Rumah Sakit. 5 hari sebelum masuk rumah sakit pasien mengalami buang air besar cair >3 kali sehari. Feses cair disertai ampas tidak ada lendir dan juga darah, feses berbau busuk dan berwarna kuning, feses keluar menyemprot, perut kembung. Setiap buang air besar banyaknya sekitar setengah gelas. Selain itu, orang tua pasien mengeluhkan bahwa anaknya lemas, malas beraktivitas, rewel. Selama diare pasien sulit minum dan makan jika diberi minum pasien tidak tampak kehausan, batuk, pilek, demam, mual dan muntah tidak dirasakan pada pasien. Orang tua pasien membawanya ke RSUD dan pasien dirawat di RS tersebut. Saat di RSUD pasien didiagnosa anemia dan diberikan obat tablet tambah darah. Selama dirawat pasien tidak mengalami



perubahan, BAB tetap cair dengan sedikit ampas, frekuensi bertambah >5 kali sehari, tidak berlendir dan tidak berdarah, pasien tampak lemas dan berat badan tidak naik. Kemudian pasien di rujuk ke RSAM untuk mendapatkan penanganan lebih lanjut. Saat dilakukan anamnesis dikatakan oleh orang tuanya pasien BAB dengan frekuensi >10 kali per hari, volume antara 60-120 cc, bau khas feces, warna kuning pucat, darah (-), mual (-), muntah (-), demam (-).

2.5 Riwayat Penyakit Dahulu

1,5 bulan yang lalu pasien BAB cair selama 1 bulan, dirawat di RSUD 1 minggu dan dirujuk ke ICU RSAM, dirawat selama 1 minggu karena dehidrasi berat.

2.6 Riwayat Penyakit Keluarga/Lingkungan Sekitar

Saat ini tidak ada keluarga yang sedang menderita diare, 1 bulan yang lalu kakak pasien mengalami BAB cair dan sembuh setelah pergi ke bidan. Orang tua pasien mengatakan tinggal di pondok pesantren yang dihuni 300 santri. Makanan didapatkan dari dapur pesantren yang dimasak bersama-sama dan minuman berasal dari galon isi ulang. Dirumahnya sudah memiliki MCK sendiri dan air berasal dari sumur bor pesantren.

2.7 Riwayat Kehamilan dan Kelahiran

Merupakan kehamilan dan kelahiran ke-2 dengan usia ibu saat melahirkan 24 tahun. Ibu pasien tidak pernah dirawat di rumah sakit karena penyakit tertentu selama masa kehamilan. Tidak ada riwayat demam atau panas tinggi, bengkak di kaki, tangan, atau wajah disertai sakit kepala atau kejang, batuk lama, keputihan, bercak-bercak merah di tubuh, kontak dengan hewan peliharaan dan kotoran hewan semua disangkal. Konsumsi obat-obatan dan jamu-jamuan selama kehamilan disangkal. Ibu pasien tidak memiliki tekanan darah tinggi dan diabetes melitus. Ibu pasien rajin memeriksakan kehamilannya ke bidan. Pasien lahir di rumah bidan. Lahir spontan, cukup bulan, langsung menangis, pucat (-), biru (-), kuning (-), kejang (-), BL 3500 gr, PL 50 cm.

2.8 Riwayat Perkembangan

Saat ini pasien sudah dapat berjalan. Pasien bisa mengikuti instruksi yang diberikan seperti membuka mulut, mengangkat tangan. Pasien juga bisa berbicara beberapa patah kata. Kesan: Tidak ada gangguan perkembangan.

2.9 Riwayat Makanan

ASI diberikan sejak lahir dan lanjut hingga saat ini. Susu formula mulai diberikan sejak usia 6 bulan. Saat ini pasien kurang suka minum susu formula. Nasi tim lembek mulai diberikan saat pasien berusia 9 bulan, sebanyak 3 kali sehari. Makanan sehari-hari yang sering dikonsumsi yaitu tempe, telur, ikan, sayur tumis. Saat ini pasien sulit untuk makan dan lebih suka makan biskuit atau wafer.

2.10 Riwayat Imunisasi

Menurut keterangan dari ibu pasien, pasien mendapatkan imunisasi dasar lengkap sesuai dengan jadwal di Puskesmas. Saat lahir pasien langsung diimunisasi di rumah bidan dan imunisasi berikutnya selalu dilakukan di Puskesmas. Imunisasi dasar lengkap yang diberikan meliputi imunisasi Hepatitis B, BCG, DPT1, HB Combo1, Polio1, DPT2, HB Combo2 dan Polio2. DPT3, HB Combo3, Polio3 dan Campak dan Polio4.



3. HASIL PEMERIKSAAN

3.1 Status Generalikus

Keadaan umum	: tampak sakit dan sedang kurus
Kesadaran	: <i>compos mentis</i>
Frekuensi nadi	: 112x/menit, reguler, isi cukup, ekual di keempat ekstremitas
Frekuensi nafas	: 25x/menit, ireguler, kedalaman cukup, tipe abdominal,
Suhu	: 36,8°C aksila
Berat badan awal	: 10 kg
Berat badan sekarang	: 7 kg
Tinggi badan	: 75 cm
Lingkar lengan	: 11,5 cm
Lingkar kepala	: 41 cm

3.2 Status gizi

BB/U	: <-3 SD
PB/U	: -3SD
Lingkar lengan/U	: <-3 SD
BB/TB	: -3SD
Kesan	: Gizi Buruk, sangat kurus dan perawakan pendek

3.3 Keadaan Spesifik

Mata	: Sedikit cekung
Telinga	: Tidak ada kelainan
Hidung	: Terpasang NGT, secret minimal, hiperemis (-), polip (-), cuping hidung (-)
Mulut	: Bibir kering dan pucat
Leher	: Tidak ada kelainan
Thoraks	: simetris, bentuk normal, retraksi (-)
Inspeksi Jantung	: iktus kordis tidak terlihat, iktus kordis teraba di sela iga V linea midklavikula sinistra, batas jantung sulit dinilai, bunyi

Paru	: jantung I-II reguler, murmur (-), gallop (-) : simetris, ekspansi dada simetris statis-dinamis, retraksi dinding dada (-), penggunaan otot bantu napas (-), Sonor +/+
Abdomen	: cembung, bising usus 5x/menit, timpani, supel, hati dan limpa tidak teraba, nyeri tekan (-), turgor kembali lambat, massa (-)
Genitalia	: sekret (-), OUE hiperemis (-)
Ekstremitas Superior	: akral hangat deformitas (-/-), CRT <2 dtk, edema (-/-)
Anus	: eritema natum (+)
Ekstremitas Inferior	: Akral hangat, deformitas (-/-), CRT <2dtk, edema (-/-), <i>Baggy pants</i> (-/-), <i>muscle wasting</i> (-/-)

4. PEMERIKSAAN PENUNJANG

Pada pasien ini dilakukan pemeriksaan penunjang secara berkala. Pada hasil pemeriksaan penunjang hari Sabtu tanggal 28 Oktober 2017 didapatkan hasil albumin 2,5gr/dl, natrium 141, kalium 4,6 mEq/L, kalsium 6,8 mg/dl dan klorida 110 mEq/L. Hasil tersebut memberikan kesan hipoalbuminemia, hipokalsemia. Pemeriksaan feses makroskopis didapatkan warna abu-abu, konsistensi cair, bau khas, lendir (+), darah (-), dan mikroskopis didapatkan eritrosit 4-7, leukosit 10-15, epitel 4-8 dan sisa tumbuhan (+).

Hari Selasa tanggal 31 Oktober 2017, Hasil kultur feses Ditemukan bakteri batang gram negatif (*Enterobacter sp*) yang sensitif terhadap amikasin, meropenem dan netilimicin.

Pada hasil pemeriksaan penunjang hari Senin, 6 November 2017 didapatkan Hb 8 g/dl, Leukosit 4.900/UI (4800-10.800), Eritrosit 4,3 juta/ul, Hematokrit 29%, Trombosit 945.000/ul (150.000-450.000), MCV 67 (79-99), MCH 19 (27-31), MCHC 28 (26-34), Basofil/eosinofil/batang/segmen/limfosit/monosit/LED: 0/3/0/60/25/12/15, Natrium



140 (135-145), Kalium 5,0 (3,5-5,0), kalsium 7,5 (8,6-10), klorida 106 (96-106). Hasil tersebut memberikan kesan anemia hipokrom mikrositer diagnosis banding defisiensi besi, trombositosis, dan hipokalsemia. Hasil pemeriksaan darah lengkap pada hari Selasa tanggal 7 November 2017 dalam batas normal.

Hasil kultur feses ditemukan bakteri batang gram negatif (*Enterobacter* sp) dan dilakukan uji resistensi bakteri terhadap antibiotika didapatkan hasil sensitif terhadap amikasin, meropenem dan netilmisin serta *intermediate* terhadap sulbactam/ cefoperazone.

5. TATALAKSANA

Medikamentosa:

IVFD Kaen 3B + KCL 1 ml (2 mEq) / tetes per menit makro

Injeksi Amikasin 100 mg/24 jam

Probiotik 1 saset/8 jam

Zinc 1 cth/24 jam

Oralit 50-100 ml/BAB

Non-medikamentosa:

1. Memberikan informasi kepada keluarga pasien bahwa penyakit yang diderita merupakan penyakit infeksi yang lama dan dibutuhkan kesabaran dalam perawatan
2. Memberikan informasi kepada keluarga pasien bahwa penyakit yang diderita dapat kambuh jika tidak merubah pola hidup bersih dan sehat serta tidak memperhatikan asupan nutrisi pasien
3. Diet makanan lembek dan berserat

5.1 Prognosis

Quo Ad vitam : ad bonam

Quo Ad fungsionam : ad bonam

Quo Ad sanationam : dubia ad bonam

5.2 Diagnosis Kerja

1. Diare Persisten Dengan Gizi Buruk Dan Anemia
2. Diare Persisten dengan dehidrasi ringan.
3. Diare Persisten perbaikan
4. Gizi buruk
5. Anemia
6. Hipoalbuminemia
7. Elektrolit *imbalance* perbaikan (Hipokalsemia)

6. PEMBAHASAN

Diare merupakan perubahan konsistensi tinja menjadi lebih lembek atau cair diikuti dengan frekuensi defekasi yang meningkat. Tinja yang keluar tersebut dapat atau tanpa disertai lendir dan darah.^[2,3] WHO mendefinisikan diare sebagai keluarnya tinja encer dengan frekuensi 3 atau lebih dalam periode 24 jam.^[5] Episode diare dibedakan menjadi akut dan persisten berdasarkan durasinya. Diare akut terjadi secara tiba-tiba dan berlangsung kurang dari 14 hari. Diare persisten didefinisikan sebagai diare akut dengan atau tanpa darah dan berlangsung lebih dari 14 hari.^[1] Pada kasus ini, pasien sudah mengalami diare sejak 2 bulan SMRS, meskipun diare hilang timbul dikarenakan pasien sudah berobat ke rumah sakit. Sehingga berdasarkan episode diare yang terjadi mendukung untuk menegaskan diagnosis diare persisten.

Terkait dengan faktor risiko, Malnutrisi, defisiensi mikronutrien dan defisiensi status imun pasca infeksi atau trauma menyebabkan terlambatnya perbaikan mukosa usus, sehingga menjadi kontribusi utama terjadinya diare persisten. Kejadian diare persisten sangat terkait dengan pemberian ASI dan makanan. Penderita diare persisten rata-rata tidak mendapatkan ASI eksklusif. Pemberian makan pendamping terlalu dini juga meningkatkan risiko kontaminasi. Oleh karena itu, kejadian diare persisten dapat dicegahan dengan pemberian ASI eksklusif selama 6 bulan, pemberian makanan tambahan yang higienis, dan manajemen yang tepat pada diare akut sehingga kejadian diare tidak berkepanjangan. Manajemen diare akut yang tepat meliputi pemberian manajemen nutrisi dan suplementasi zink.^[1,3]

Berdasarkan riwayat penyakit keluarga dan lingkungan sekitar. Saat ini tidak ada keluarga yang sedang diare, namun 1 bulan yang lalu kakak pasien mengalami BAB cair dan sembuh setelah pergi berobat. Orang tua pasien mengatakan tinggal di pondok pesantren yang dihuni 300 santri. Makanan didapatkan dari dapur pesantren yang dimasak bersama-sama dan minuman berasal dari galon isi ulang. Dirumahnya sudah memiliki MCK sendiri dan air



berasal dari sumur bor pesantren. Keadaan tersebut menjadi kemungkinan faktor risiko terjadinya diare persisten pada pasien.

Pada saat pertama kali dilakukan pemeriksaan didapatkan keadaan umum dengan sakit sedang dan kurus, tingkat kesadaran *compos mentis* atau dalam tingkat kesadaran penuh, tidak terlihat ada tanda-tanda penurunan kesadaran seperti mengantuk atau tertidur, pasien juga tampak lemas namun rewel. Pada pemeriksaan kepala didapatkan konjungtiva anemis, disertai mata sedikit cekung, mukosa mulut baik dengan lidah pucat. Lalu dilakukan pemeriksaan turgor kulit didapatkan turgor kembali lambat. Dari pemeriksaan diatas didapatkan keadaan diare dengan dehidrasi ringan-sedang dikarenakan adanya kelainan pada bagian mata yang tampak sedikit cekung dan turgor kulit yang kembali lambat saat ditarik.

Dari hasil pemeriksaan anatropometri didapatkan pasien memiliki gizi buruk, yaitu dengan lingkaran lengan atas 11,5cm dan BB/U <-3 SD.^[7] Pasien tidak tampak edema dan juga sangat kurus. Gizi buruk yang terjadi pada pasien diakibatkan karena kurangnya asupan nutrisi yang dibutuhkan, menurunnya nafsu makan, makanan yang selalu keluar bersamaan dengan feses, peningkatan katabolisme dan kehilangan cairan serta elektrolit yang cukup banyak menjadi faktor utama kurangnya nutrisi. Malnutrisi dan diare memiliki hubungan timbal balik, diare dapat menyebabkan malnutrisi, sementara malnutrisi dapat juga menyebabkan diare. Diare merupakan faktor risiko terjadinya malnutrisi. Karena kurangnya asupan nutrisi sementara tetap dibutuhkannya energi sehingga menyebabkan terjadinya pemecahan protein dan lemak untuk memenuhi kebutuhan energi, oleh sebab itu dapat menyebabkan terjadinya hipoalbumin pada darah, hal ini diperkuat dengan hasil pemeriksaan albumin yang memberikan hasil hipoalbuminemia.^[8,9,10]

Dari anamnesis, pasien mengalami diare selama 1,5 bulan dan sempat dirawat di ICU. Pada proses terjadinya pengeluaran feses secara berlebihan dengan konsistensi cair akan terjadinya pengeluaran elektrolit, ampas makanan dan berbagai macam zat-zat yang berfungsi untuk pertumbuhan dan

perkembangan anak. Selain itu, pada keadaan diare akan terjadi hipermotilitas usus dan peningkatan sekresi mucus yang akan menghambat absorpsi makanan sehingga menyebabkan gangguan suplai nutrisi ke organ terutama zat besi. Pada keadaan normal besi akan diserap secara optimal dalam saluran pencernaan. Akan tetapi karena terjadi inflamasi dalam saluran pencernaan maka penyerapan zat besi menjadi tidak efisien sehingga kadar zat besi menurun. Zat besi merupakan komponen pembentuk sel darah yang berfungsi mengantarkan oksigen ke jaringan sebagai fungsi pertumbuhan dan metabolisme energi. Diare menyebabkan jumlah zat besi dalam sirkulasi menjadi menurun, sehingga menimbulkan anemia dengan keluhan lemas, letih, lesu dan rewel.^[11]

Pemeriksaan laboratorium dikerjakan secara rutin pada kasus diare, untuk mengevaluasi gangguan darah dan elektrolit pada pasien yang dapat memperberat kondisi pasien. Pada pemeriksaan darah rutin hanya didapatkan anemia normokromik normositer namun tidak ditemukan adanya leukositosis. Pada pemeriksaan elektrolit didapatkan natrium dalam batas normal (137 mmol/L), hipokalemia (2,1 mmol/L), hipokalsemia (6,7 mg/dL), hiperklorida (110 mmol/dL). Pada pasien diare akan terjadi pengeluaran berlebih feses dengan konsistensi cair, feses yang keluar saat diare cair akan banyak mengandung elektrolit penting bagi tubuh. Pada keadaan ini semakin banyak cairan yang keluar dari tubuh pada saat diare akan menimbulkan penurunan jumlah cairan dan elektrolit dalam tubuh sehingga terjadi ketidakseimbangan cairan yang berpotensi tinggi untuk terjadinya dehidrasi.

Pemeriksaan feses digunakan untuk diare tanpa penyebab yang jelas dan tidak mengalami perubahan setelah pemberian antibiotik. Tes pemeriksaan feses dilakukan untuk mengetahui patogen penyebab diare pada pasien. Pemeriksaan feses makroskopis didapatkan warna abu-abu, konsistensi cair, bau khas, lendir (+), darah (-), dan mikroskopis didapatkan eritrosit 4-7, leukosit 10-15, epitel 4-8 dan sisa tumbuhan (+).



Pada pemeriksaan didapatkan feses berwarna abu-abu, hal ini menandakan adanya lendir pada feses yang menyebabkan hilangnya warna feses pada anak-anak yang mengalami diare persisten. Lalu ditemukan konsistensi cair dengan adanya lendir, keadaan ini mengindikasikan adanya diare dengan infeksi namun tidak disertai dengan perdarahan yang berarti tidak disertai kerusakan dari mukosa usus pada pasien. Selain itu dilakukan pemeriksaan ronsen toraks. Pada keadaan ini sesuai dengan keadaan diare persisten yang diderita pasien

Pada pasien diberikan terapi medikamentosa dan nonmedikamentosa. Pada terapi medikamentosa yang diberikan adalah pertama, pemberian cairan. Terapi cairan yang diberikan pasien ini menggunakan ka-en 3B. Ka-en 3B merupakan larutan rumatan untuk menyalurkan atau memelihara keseimbangan air dan elektrolit untuk mengganti ekskresi harian pada keadaan asupan makanan per oral yang tidak mencukupi atau tidak mungkin diberikan. Pada 1L ka-en 3B terdapat Na 50 mEq, K 20 mEq, Cl 50 mEq, laktat 20 mEq, dan glukosa 27 gr.^[12] Pada kasus ini sudah tepat dalam pemberian ka-en 3B karena pada kasus diare terjadi kehilangan cairan yang banyak melalui feses dan akan mengakibatkan ketidakseimbangan elektrolit. Berdasarkan perhitungan kebutuhan cairan dengan rumus *Holiday Segar*, pada kasus ini dengan berat badan pasien 7 kg sehingga kebutuhan cairan/hari $7 \text{ kg} \times 100 \text{ ml/kgBB} = 700 \text{ ml/hari}$, sehingga tetesan permenit yang dibutuhkan pasien adalah 10 tetes makro. Pada kasus sudah diberikan IVFD ka-en 3B X tetes permenit makro dan itu sesuai dengan perhitungan berdasarkan teori.

Kedua, diberikan tambahan KCL 1 ml (2 meq). Tiap 1 ml mengandung KCl 74,6 mg, dosis KCL pada anak adalah 1-2 meq/BB dan 1 meq = 39.10 mg. Sehingga dosis yang dibutuhkan adalah antara 39,1-78,2 mg. Sehingga, dosis yang diberikan pada pasien sudah sesuai. Ketiga, diberikan terapi injeksi Amikasin 100mg/24 jam. Tidak semua kasus diare memerlukan antibiotik. Antibiotik hanya diberikan jika terdapat indikasi gejala dan tanda diare infeksi, seperti demam, feses berdarah, leukosit pada feses, mengurangi ekskresi dan kontaminasi

lingkungan, persisten atau penyelamatan jiwa pada diare infeksi, diare pada pelancong dan pasien *immunocompromised*. Pemberian antibiotik dapat secara empiris, tetapi antibiotik spesifik diberikan berdasarkan kultur dan resistensi kuman.^[13] Seperti yang telah dilakukan pada pasien, berdasarkan hasil kultur dan resistensi kuman diputuskan penggunaan amikasin sebagai antibiotik spesifik. Dosis Amikasin 15 mg/KgBB/hari. Dengan BB 7 kg maka amikasin dapat diberikan 105mg/hari. Pada kasus ini diberikan 100mg/hari. Amikasin berfungsi menghambat sintesis protein atau merusak dinding bakteri.^[12]

Defisiensi zinc pada diare persisten atau kronis diakibatkan karena asupan nutrisi yang tidak adekuat dan pembuangan mikronutrien melalui defekasi yang berlebihan. WHO merekomendasikan suplementasi zinc untuk anak berusia <6 bulan sebesar 10 mg (1/2 tablet) dan untuk anak berusia >6 bulan sebesar 20 mg (1 tablet), dengan masa pemberian 10-14 hari. Pemberian zinc menurunkan probabilitas pemanjangan diare akut dan mencegah kegagalan terapi diare persisten. Zinc berperan dalam penguatan sistem imun, menjaga keutuhan epitel usus, menghambat sintesis *nitrite oxide* dan sebagai anti oksidan.^[5,14] Pada kasus ini usia pasien adalah 2 tahun. Sehingga dosis yang digunakan adalah 20 mg/hari diberikan selama 10 hari. Medikamentosa keempat yang diberikan pada pasien adalah zinc sirup dengan dosis 1 cth/hari, dalam 1 cth atau 5 ml terdapat 20mg zinc.

Kelima, pemberian probiotik. Probiotik merupakan bakteri hidup yang berbentuk suplemen makanan dan berguna dalam menyeimbangkan mikroflora di dalam usus. Bakteri tersebut digolongkan kedalam mikroba asam laktat dan bekerja dengan mempertahankan kesehatan inang. Bakteri probiotik berasal dari manusia, tidak bersifat patogen, tahan kepada kerusakan waktu proses pencernaan, tahan terhadap asam lambung dan empedu, mampu melakukan kolonisasi pada saluran pencernaan, dapat melekat pada epitel usus dan melakukan kolonisasi serta memproduksi substansi antimikrobia.^[15,16] Probiotik berfungsi sebagai pelindung saluran cerna, sekresi IgA dan deskuamasi epitel,



serta memiliki pengaruh penting dalam perlekatan patogen.^[17]

Keenam, pemberian oralit. Oralit merupakan campuran garam elektrolit, seperti natrium klorida (NaCl), Kalium klorida (KCl) dan trisodium sitrat hidrat, serta glukosa anhidrat. Oralit diperlukan untuk mengganti cairan dan elektrolit yang hilang bersama dengan feses yang keluar. Campuran glukosa dan garam yang terdapat pada oralit mampu diserap dengan baik oleh usus penderita diare. Cara pemberian oralit adalah pada anak <1th diberi 20-100 cc cairan oralit setiap kali buang air besar, anak >1th diberi 100-200 cc cairan oralit setiap kali buang air besar.^[18] Pada kasus ini usia pasien 2 tahun, sehingga pemberian oralit 100-200 cc setiap kali BAB. Pada kasus ini pemberiannya 50-100 cc setiap kali BAB.

Terapi non-medikamentosa dilakukan konseling dan pemberian informasi mengenai penyakit yang diderita kepada keluarga pasien.

7. SIMPULAN

Diare masih menjadi masalah kesehatan masyarakat negara berkembang termasuk di Indonesia. Diare persisten menjadi salah satu masalah kesehatan yang dapat mempengaruhi tingkat kematian anak di dunia. Penyebab kematian pada diare adalah karena hilangnya banyak cairan dalam tubuh dan menyebabkan dehidrasi hingga keadaan syok pada pasien.

Penegakan diagnosis perlu dilakukan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Mencari faktor risiko yang mengakibatkan diare pada pasien, sehingga bisa menghilangkan atau meminimalkan hal-hal yang tidak diinginkan. Pemeriksaan fisik dan penunjang mendukung juga dalam terapi yang akan diberikan.

Faktor risiko terbesar yang masih dapat menyebabkan diare adalah higienitas lingkungan dan asupan nutrisi pada sebagian besar anak-anak. Keadaan malnutrisi dan kejadian diare merupakan sebuah lingkaran yang harus dihentikan dengan cara memberikan kecukupan nutrisi dan menjaga kebersihan lingkungan tempat tinggal. Terapi utama dalam diare adalah dengan terapi cairan. Mengganti cairan hilang

yang dibawa bersama dengan feses.

Terapi tersebut diberikan untuk menghindari terjadinya dehidrasi dan ketidakseimbangan elektrolit yang dapat merusak organ dalam tubuh. Pemberian antibiotik lebih baik diberikan berdasarkan hasil kultur feses dan sensitivitas

DAFTAR PUSTAKA

1. Pudjiadi AH, Hegar B, Hardyastuti S, Idris NS, Gandaputra EP, Harmoniati ED, Penyunting. Pedoman pelayanan medis Ikatan dokter anak Indonesia (IDAI). Jakarta: Badan Penerbit IDAI; 2011.
2. World Health Organization. Diarrhoea Disease Fact Sheet. Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheet/fs330/en/index.html#>. Geneva, 2009.
3. Wyllie R. Clinical manifestations of gastrointestinal disease. Dalam: Kliegman RM, Behrman RE, Stanton BMD, Geme JS, Schor N, penyunting. Nelson's textbook of pediatrics. Edisi 19. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011.
4. Walker-smith J, Barnard J, Bhutta Z et al. Chronic diarrhea and malabsorption Working Group Report Of the first World Congress of pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition.
5. Journal of Pediatric Gastroenterology and nutrition. 2002; 33.
6. Juffie M, Arief S, Rosalina I. Gastroenterohepatologi. Dalam: Yati Soenarto. Buku Ajar Gastroenterologi-Hepatologi. Ikatan Dokter Anak Indonesia. Penerbit IDAI. Jilid 1. 2010. Hal 121-132.
7. Sastroasmoro S, penyunting. Panduan Pelayanan Medis departemen Ilmu Kesehatan Anak RSCM. Jakarta: RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo. 2007.
8. Kementerian Kesehatan RI Direktorat Jenderal Bina Gizi dan Kesehatan Ibu dan Anak. Standar Antropometri Penilaian Status Gizi Anak. 2011



9. Yudith SE, Dwi P, Lesje MS, Yati S. A Correlational study between Nutritional Status and Severity of Rotavirus Diarrhea in children under five years in Bandung, Indonesia. *gastroenterology and hepatology research J*. 2017;6(6):P2490-4
10. Faruque ASG, Das SK, Chisti MJ, Afroze F, Ashraf H, Hossain MI, Islam MM, Ahmed T. Childhood Diarrhea and Severe Malnutrition. 2014. Chapter 13. Diakses tanggal 28 Mei 2018 <https://www.researchgate.net/publication/275770896>
11. Aslam N. Protein-Losing Enteropathy. Editor Cagir B. 2017. Diakses tanggal 28 Mei 2018. <https://emedicine.medscape.com/article/182565-overview>
12. Gulec S, Anerson GJ, Collins JF. Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption. *American journal of physiology*. 2014;(307)4:p397-409
13. Djuanda A, Azwar A, Ismael S, Almatser M, Firmansyah R, Sani A, Handaya, editor. *Mims petunjuk konsultasi*. Jakarta: Bhuana Ilmu Populer. 2014
14. Amin LZ. Tatalaksana diare akut. *Continuing medical education*. 2015;(42)7:p504-508
15. Bajait C, Thawani V. Role of zinc in pediatric diarrhea. *Indian journal of pharmacology*. 2011;(43)3:p232-235
16. Sudarmo SM, Ranuh RG, Djupri LS, Suparto P. Peranan prebiotik dan probiotik dalam upaya pencegahan diare pada anak. Dalam: Soegijanto S. *Pediatri Pencegahan* Mutakhir I, Continuing Education Ilmu Kesehatan Anak. Surabaya: FK Unair: 2000. Hlm.45-55.
17. Sudarmo SM. Peranan Probiotik dan Prebiotik Dalam Upaya Pencegahan dan Pengobatan Diare Pada Anak. Dalam: Kongres Nasional II BKGAI. Bandung: BKGAI, 2003. Hlm.115-131.
18. Canani RB, Cirillo P, dan Terrin G. Probiotics for treatment of acute diarrhea in children: randomized clinical trial of five different preparations. *BMJ*. 2007;335(1):340-5.
19. Departemen Kesehatan RI Direktorat Jenderal pengendalian penyakit dan penyehatan Lingkungan. *Buku Saku Petugas Kesehatan Lintas Diare*. 2011



TINJAUAN PUSTAKA

Diagnosis Dan Penatalaksanaan Kasus Gastritis Erosif Kronik Pada Geriatri Dengan Riwayat Konsumsi Nsaid

Ahmad Farishal¹, Elma Rosa Vidia¹, Rina
Kriswiastiny²

¹Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran,
Universitas Lampung

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam Rumah Sakit
Provinsi Abdoel Moelok

ABSTRAK

Pendahuluan: Gastritis merupakan inflamasi pada mukosa dan submukosa gaster dikarenakan oleh banyak etiologi. Gastritis pada geriatri berlangsung secara kronik hingga dapat terjadi ulkus. Data epidemiologi menyatakan bahwa kasus gastritis erosiva hingga ulkus peptikum merupakan penyakit dominan pada geriatri riwayat konsumsi NSAID terutama aspirin mencapai 70% dan beresiko tinggi terinfeksi *H.pylori* akibat melemahnya faktor defensif. Manajemen khusus pada pasien geriatri sebagai diagnosis dini dan edukasi akan menurunkan angka insiden infeksi *H.pylori* yang berpotensi *malignancy*.

Ilustrasi kasus: seorang wanita lanjut usia 68 tahun dengan keluhan utama hematemesis 2 kali dan keluhan tambahan BAB melena 1 minggu, mual-muntah, lemas-lesu serta nafsu makan menurun dan dengan riwayat penggunaan NSAID terutama Asam Mefenamat 3 tahun dan Aspirin 2 tahun.

Pemeriksaan Fisik: Bagian wajah terdapat bercak hitam. Bagian abdomen nyeri tekan di area epigastrium tanpa organomegali dan perut tampak cembung. Bagian ekstremitas inferior didapatkan pasien edema pretibial.

Pemeriksaan Penunjang: Pemeriksaan hematologi rutin didapatkan hasil, Hemoglobin: 7,2 gr/dL, Leukosit: 18.000 μ L/dL, Eritrosit : 2,8 juta/ μ L, Hematokrit: 30%, Trombosit: 210.000 μ L/dL, Neutrofil Segmen: 82 %, Limfosit: 20%, LED: 45 mm/jam. Pemeriksaan Endoskopi tampak mukosa edema hiperemis berat dan tampak erosi di area antrum-fundus. Pemeriksaan histopatologi sel infiltrate limfosit dengan metaplasia ringan.

Penatalaksanaan: Tatalaksana non-farmakologi dan tataksana farmakologi.

Diskusi: Gastritis dapat ditegakkan diagnosis dengan *gold standart* pemeriksaan endoskopi dan pemeriksaan histopatologi. Hasil anamnesis terutama riwayat pasien dan pemeriksaan fisik memberikan gambaran awal. Mengenali tanda *alarm sign* sebagai awal tatalaksana. Gastritis di Indonesia mencapai 40,8% oleh karena itu diperlukan edukasi dan motivasi pada pasien. Kriteria diagnosis gastritis menggunakan kriteria sistem Sidney visual revisi dengan OLGA.

Kata Kunci: Gastritis, NSAID, Geriatri, OLGA

ABSTRACT

Introduction: Gastritis is inflammation of the gastric mucosa and submucosa due to many etiologies. Gastritis in geriatrics continues chronically until ulcers can occur. Epidemiological data suggest that cases of erosive gastritis to peptic ulcer are the dominant geriatric disease with a 70% history of NSAID consumption, especially aspirin and a high risk of *H. pylori* infection due to weakened defensive factors. Special management in geriatric patients as an early diagnosis and education will reduce the incidence of *H.pylori* infection which has the potential for malignancy.

Case Illustration : a 68-year-old woman with a major complaint of hematemesis 2 times and additional complaints of melena 1 week, nausea,vomiting,weakness,lethargy and



decreased appetite with a history of NSAID use especially three years of mefenamic acid and 2 years of Aspirin.

Physical examination : There are black spot in face area, abdominal tenderness in epigastric region without organomegaly and the abdomen appears convex. The inferior of extremity has pretibial edema.

Clinical findings : Routine hematological examination obtained results, Hemoglobin: 7.2 gr / dL, Leukocytes: 18,000 μ L/dL, Erythrocytes: 2.8 million μ L/dL, Hematocrit: 30%, Platelets: 210.000 μ L/dL, Neutrophil Segment: 82% Lymphocytes: 20%, LED: 45 mm / hr. Endoscopy examination appears severe mucosal hyperemic edema and appears erosion in the antrum-fundus area. Histopathology examination of lymphocyte infiltrate cells with mild metaplasia.

Management : Non-pharmacological management and pharmacological management.

Discussion: Gastritis can be diagnosed with the gold standard of endoscopy examination and histopathologic examination. The results of the anamnesis especially the patient's history and physical examination provide an early description. Recognize the alarm sign as initial management. Gastritis in Indonesia reaches 40.8% therefore education and motivation are needed in patients. The gastritis diagnostic criteria use Sidney's visual revision system criteria with OLGA.

Keywords : Gastritis, NSAID, Women

1. PENDAHULUAN

Gastritis adalah proses inflamasi pada lapisan mukosa dan submukosa lambung. Secara histopologi dapat dibuktikan dengan adanya infiltrasi sel-sel radang pada daerah tersebut dan secara endoskopi didapatkan mukosa hiperemis di bagian *rugae* lambung. Gastritis dalam klasifikasi masuk pada kategori dispepsia *organic*. Dispepsia merupakan rasa tidak nyaman yang berasal dari daerah abdomen bagian atas. Rasa tidak nyaman tersebut dapat berupa salah satu atau beberapa gejala berikut yaitu: nyeri epigastrium, rasa terbakar di epigastrium, rasa penuh setelah makan, cepat kenyang, rasa kembung pada saluran cerna atas, mual, muntah, dan sendawa. Dispepsia organik adalah dispepsia dengan penyebab sudah ditemukan dapat berupa ulkus peptikum, ulkus duodenal dan gastritis erosif. Gastritis terbagi atas waktu yaitu gastritis akut dan gastritis kronik.^{1,12-13}

Angka kejadian gastritis berdasarkan data WHO South-East region menyatakan bahwa India tertinggi mencapai 43% dan Indonesia menjadi negara dengan gastritis terbesar ke-2 di Asia mencapai 40,8%. Data ini tervalidasi jika dilihat dari keadaan kondisi Indonesia. Mayoritas di Asia 50% kondisi dispepsia dan gastritis belum terindikasi penyebab organik dan tanpa ada *alarm sign*.

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI) menyatakan bahwa angka kejadian gastritis di beberapa kota di Indonesia yang tertinggi mencapai 91,6% yaitu di kota Medan, lalu di beberapa kota lainnya seperti Surabaya 31,2%, Denpasar 46%, Jakarta 50%, Bandung 32,5%, Palembang 35,3%, Aceh 31,7% dan Pontianak 31,2%. Hal tersebut disebabkan oleh pola makan yang kurang sehat. Hasil endoskopi di beberapa center rumah sakit didapatkan 44,7 % kasus kelainan pada gastritis dan duodenitis, 6,5% kasus dengan ulkus gaster, dan normal pada 8,2% kasus. Prevalensi pelayanan kesehatan primer dengan keluhan dyspepsia pada geriatric mencapai 30% dan 50% ditemukan pada praktek dokter spesialis penyakit dalam. Berdasarkan data dinas kesehatan provinsi Lampung menyatakan bahwa Gastritis dan dispepsia merupakan 10 penyakit terbanyak yang dikeluhkan masyarakat Lampung pada rentang usia geriatri dan remaja.^{4,13,20}

Manifestasi klinik dari Gastritis dikenal dengan sindrom dispepsia menurut kriteria Roma III adalah suatu penyakit dengan satu atau lebih gejala yang berhubungan dengan gangguan di gastroduodenal seperti: nyeri epigastrium, Rasa terbakar di epigastrium, rasa penuh atau tidak nyaman setelah makan, Rasa cepat kenyang. Pada gastritis dapat



ditemukan juga perdarahan saluran cerna.¹²⁻¹³

Gastritis erosif kronik merupakan inflamasi pada lambung dalam waktu lama dan disebabkan oleh agen kimia terutama penggunaan obat-obat antiinflamasi golongan NSAID dan obat terapi penyakit jantung koroner. Gastritis kronik dapat ditegakkan dengan *gold standart* pemeriksaan endoskopi dan histopatologi. Gastritis kronik maka ditemukan adanya deposit sel inflamasi kronik berupa limfosit, infiltrat PMN dan glandular atropy. Penggolongan gastritis kronik memakai *Operative Link For Gastritis Assesment* (OLGA) tahun 2005. Terapi gastritis kronik diharapkan komprehensif mulai dari tatalaksana suportif dan tatalaksana farmakologi.^{5,7,8,10-13}

Geriatri adalah kondisi manusia ketika sudah mencapai umur ≥ 65 tahun dimana kondisi ini mempunyai ciri khas penurunan fungsi organ-organ vital terutama organ pada system pencernaan dengan resiko terkena penyakit degeneratif meningkat. Berdasarkan data epidemiologi menyatakan bahwa pasien gastritis erosif hingga ulkus peptikum pada geriatri insidens prevalensi kian meningkat diakibat 2 faktor utama yaitu: penurunan fungsi protektif di lambung akibat proses degeneratif dan penggunaan obat golongan NSAID terutama Aspirin dalam jangka lama serta tidak terkontrol. Sehingga diperlukan pengetahuan, edukasi dan *follow up* keadaan pasien yang berbeda dikarenakan kekhususan pada kondisi tersebut. Penurunan kadar imunologi pada pasien geriatri memberikan peluang terhadap *H.pylori* menginfeksi lambung dan berpotensi menjadi kondisi *malignancy*. Keberhasilan manajemen awal pada tingkat gastritis erosiva maka akan memberikan prognosis baik dan menurunkan resiko infeksi *H.pylori*.^{18,28}

Manajemen khusus pada pasien geriatri dengan memperhatikan kontraindikasi dan interaksi antar obat dikarenakan pasien geriatri mengalami fase degenerative di seluruh organ. Penyesuaian dosis obat dan keberhasilan klinik harus diutamakan untuk mencegah infeksi.²⁸

2. ILUSTRASI KASUS

2.1 Identitas Pasien

Nama	: Ny. H
Usia	: 68 tahun
Jenis Kelamin	: Perempuan
Status	: Menikah
Agama	: Islam
Bangsa	: Indonesia
Alamat	: Bandar Lampung
Sistem Pembayaran	: BPJS

2.2. Anamnesis

Alloanamnesis dengan Kakek Pasien, Tanggal 16 Mei 2017, pukul 10.30 WIB

2.2.1. Keluhan Utama: Muntah darah hitam 2 kali

2.2.2. Keluhan Tambahan:

BAB berwarna hitam, nyeri di area perut bagian atas, lemas, lesu, nafsu makan menurun dan mual-muntah.

2.2.3. Riwayat Perjalanan Penyakit:

Tiga tahun sebelum masuk rumah sakit pasien mengeluhkan nyeri persendian dan seluruh tubuh. Pasien berobat ke bidan setempat di diagnosis dengan rematik dan asam urat tinggi. Pasien diberikan obat antiinflamasi golongan non-steroid berupa asam mefenamat diminum 3 kali sehari. Pasien merasa nyaman dengan minum obat tersebut sehingga pasien tidak kontrol atau berobat ulang ke dokter. Pasien berinisiatif memberi sendiri obat asam mefenamat ke apotek di daerah sekitarnya dan minum obat tersebut rutin selama 2 tahun. Pasien juga kerap mengkonsumsi jamu-jamuan untuk meredakan rasa nyeri. Pasien mengaku sejak minum jamu-jamuan keluhan nyeri sendi berkurang dan pasien merasa badan kembali bugar.

Dua tahun sebelum masuk rumah sakit pasien merasa dada terasa sakit dan nyeri di dada kiri yang menjalar hingga ke pinggang, nyeri dirasa lama dan bertahan lebih dari 15 menit dan terkadang nyeri hilang timbul. Pasien berobat ke dokter di puskesmas lalu dirujuk ke rumah sakit kota. Pasien dinyatakan oleh dokter spesialis jantung setelah pemeriksaan fisik dan penunjang terkena penyakit jantung koroner. Pasien lalu diberikan



obat aspirin dan pasien berkata diminum setiap hari.

Dua bulan sebelum masuk rumah sakit pasien mengeluhkan kembali nyeri di perut dan feses saat buang air besar berwarna hitam pekat ditambah mual-muntah. Pasien berobat ke puskesmas diberikan obat maag berupa pil dan sirup. Pasien mengaku minum obat tersebut rutin sebelum makan akan tetapi belum ada perubahan.

Tiga hari sebelum masuk rumah sakit pasien mengeluhkan muntah darah berwarna hitam 2 kali dan 1 kali muntah pasien sebanyak 2 gelas (500 ml). Pasien juga mengeluhkan BAB berdarah hitam pekat, mual dan muntah hingga 4 kali, lemas, lesu dan nafsu makan hilang. Pasien merasa putus asa dikarenakan banyak penyakit yang menyerang tubuhnya dan merasa pasrah. Pasien lalu diantar keluarga ke rumah sakit provinsi melalui Unit Gawat Darurat (UGD).

2.2.4. Riwayat Penyakit Dahulu

Hipertensi

2.2.5. Riwayat Penyakit Dalam Keluarga

Terdapat riwayat hipertensi dan diabetes mellitus pada orang tua pasien

2.2.6. Riwayat Sosial Ekonomi

Pasien berasal dari golongan sosial ekonomi rendah. Pasien tinggal bersama anak pertama dan suami pasien sudah meninggal 5 tahun yang lalu. Pasien tidak bekerja dikarenakan kondisi fisik tidak adekuat.

3. PEMERIKSAAN FISIK

3.1 Status Generalikus

Keadaan umum : baik, cemas, tampak sakit sedang.

Nadi : 106x/menit, isi dan tegangan cukup

Nafas : 26 x/menit

Suhu : 37,2°C

BB Awal : 96 kg

BB Sekarang : 94 kg

Tinggi Badan : 162 cm

Tekanan Darah : 160/90 mmHg

3.2 Status Gizi

IMT/U: 35,8 kg/m² pasien dengan kategori obesitas grade II.

3.3 Keadaan Spesifik

Muka : simetris, muka terlihat bulat dan terdapat bercak pigmentasi di kedua wajah.

Rambut:hitam, tidak mudah dicabut, terdapat uban di beberapa bagian.

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

Telinga : serumen (-)

Hidung : Tidak ada kelainan

Mulut : Tidak ada kelainan

Leher : Tidak ada kelainan

Thoraks

Inspeksi : normothoraks, simetris, retraksi otot-otot pernafasan (-).

Warna kulit : sawo matang

Jantung : bunyi jantung I-II irreguler, murmur (+) diastolik

Paru-paru : simetris, retraksi (-), vesikuler (+/+), ronki basah halus (+/+)

Abdomen : datar cenderung Cembung terdapat striae di daerah lumbal lemas, nyeri tekan di bagian epigastrium (+), organomegali (-) dan bising usus (+) 2x / menit.

Ekstremitas superior : akral hangat, sianosis (-/-), edema (-/-), CRT < 2 detik, ptekie.

Ekstremitas inferior : akral dingin, sianosis (-/-), edema (+/+) di area pretibial, CRT > 2 detik,

4. PEMERIKSAAN PENUNJANG

Pemeriksaan hematologi rutin didapatkan hasil, Hemoglobin: 7,2 gr/dL, Leukosit: 18.000 /μL, Eritrosit : 2,8 juta/μL, Hematokrit: 30%, Trombosit: 210.000 /μL, Neutrofil Segmen: 82 %, Limfosit: 20%, LED: 45 mm/jam.

Pemeriksaan Urinalisa didapatkan hasil, Warna: Kuning teh, Kejernihan: jernih, Berat Jenis: 1,015, pH: 6,0,Protein: (-), Darah Samar: 50 Ery/uL, Sedimen



Leukosit: 1-2, Eritrosit : 5-10, Epitel : 3-5.

Pemeriksaan endoskopi didapatkan hasil, esophagus tidak ditemukan kelainan. Gaster didapatkan di antrum mukosa hiperemis dengan erosi berat. Duodeni pars bulbus dan descendens ditemukan mukosa hiperemis dengan erosi berat. Hasil kesimpulan gastritis erosive berat pada antrum. Kedua bagian dilakukan biopsi untuk melihat perubahan metaplasia sel dan deposit sel radang.

Pemeriksaan Histopatologi dari hasil biopsi pada antrum dan bulbus gaster didapatkan gambaran metaplasia di antrum ringan, lamina propria dengan infiltrasi sel radang limfosit dan PMN, struktur kelenjar tampak atrofi tetapi tidak dominan, Infeksi *H.pilori* (-) dan tidak tampak malignansi. Hasil kesimpulan gastritis kronik superfisialis.

5. TATALAKSANA

Umum:

Memberikan informasi kepada pasien bahwa penyakit ini bukanlah penyakit infeksi sehingga penanganan membutuhkan waktu lama dan mengharapkan kesembuhan dari regenerasi sel-sel di gaster.

Memberikan informasi kepada pasien bahwa penyakitnya sekarang merupakan dampak dari minum obat tanpa kontrol dan minum jamu-jamuan.

Memberikan informasi kepada pasien tentang pengobatan yang akan dilakukan dan menjelaskan detail komplikasi dari penyakit serta efek samping maupun interaksi obat.

Memberikan penjelasan kepada pihak keluarga terhadap kondisi pasien dan bagaimana perlakuan serta pola hidup pasien terutama kepada anak pasien.

Khusus:

Sistemik Oral:

Rebamipide 3 x 100 mg, Lansoprazole 2 x 30 mg, Captopril 2 x 12,5 mg, Asam Folat 3 x 500 mg, Vitamin B-complex 1 x1, Domperidone 3 x 10 mg.

5.1 Prognosis

Quo ad Vitam : dubia ad dubia

Quo ad Functionam : dubia ad dubia

Quo ad Sanationam : dubia ad dubia

6. PEMBAHASAN

Gastritis merupakan inflamasi pada bagian gaster dimana ini diakibatkan oleh berbagai faktor mulai kondisi psikis, pola makan dan efek samping penggunaan obat-obatan golongan NSAID. Reaksi yang didapatkan dapat berupa deposit sel radang baik berupa limfosit, neutrophil dan monosit tergantung dari waktu infeksi. Gastritis yang diketahui faktor penyebab dan gambaran jelas maka dapat dikategorikan dispepsia organik. Gastritis dapat dibedakan berdasarkan gambaran histopatologi dan waktu perjalanan penyakit.^{2,9,12-13}

Gastritis Erosif Kronik adalah inflamasi pada gaster di bagian superfisialis tidak sampai mengenai daerah submukosa dan muskularis cukup terbatas pada area mukosa saja. Pada keadaan gastritis erosif kronik maka akan ditemukan erosi hiperemis dengan dasar putih bercak menandakan erosi dan dasar hitam menandakan adanya perdarahan hingga sel-sel nekrotik. Tampak khas dari gastritis kronik. *Gold standart* pada penggolongan gastritis menggunakan anamnesis perjalanan penyakit berdasarkan waktu, pemeriksaan penunjang histopatologi dan pemeriksaan secara endoskopi.¹⁴⁻¹⁷

Pemeriksaan hasil lab darah untuk mengevaluasi infeksi melalui peningkatan kadar leukosit dan melihat anemia menggunakan kadar darah rutin terutama hemoglobin. Pemeriksaan feses dapat dilakukan untuk melihat melena.^{21-22,32}

Manifestasi klinik pada pasien gastritis erosif kronik superfisialis akan menunjukkan sindrom dispepsia dengan keluhan merujuk pada kriteria Roma III adalah suatu penyakit dengan satu atau lebih gejala yang berhubungan dengan gangguan di gastroduodenal: nyeri epigastrium, rasa terbakar di epigastrium, rasa penuh atau tidak nyaman setelah makan, rasa cepat kenyang. Keluhan lain yang menjadi *alarm sign* adalah pasien mengeluhkan hematemesis dan melena serta kondisi pasien dengan nafsu makan menurun. Pada gastritis kronis berkembang secara progresif maka akan menimbulkan gejala seperti sakit tumpul atau ringan akan tetapi rasa nyeri bertahan lama sehingga pasien merasa perut terasa kembung dan kehilangan



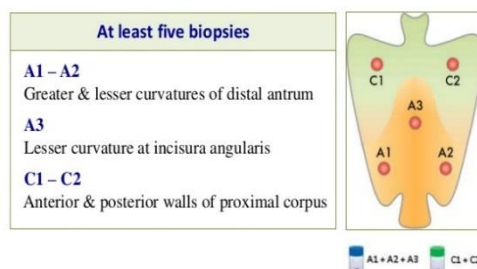
selera makan setelah beberapa gigitan.^{13,27-29}

Sistem diagnosis pada gastritis kronik memakai 2 pemeriksaan penunjang yaitu: pemeriksaan endoskopi dan pemeriksaan histopatologi. Hasil gabungan tersebut lalu diadaptasi menggunakan sistem klasifikasi menggunakan sistem Sidney. Klasifikasi Sidney akan memberikan standarisasi gastritis pada tampilan mukosa. Penilaian menggunakan hasil endoskopi bersifat subjektif dan harus dilakukan pemeriksaan lanjutan berupa biopsi dan endoskopi di beberapa lokasi di gaster menurut *Operative Link On Gastritis Assessment (OLGA)* terdapat 5 tempat utama untuk dilakukan biopsi sebagai berikut.^{3,7-8}

- Kurvatura mayor dan minor antrum distal (A1-A2 = *mucus secreting mucosa*) untuk melihat produksi kelenjar faktor protektif.
- Kurvatura minor incisura angularis (A3), gambaran dominan untuk melihat atrofi-metaplastik mudah terjadi.¹⁰
- Dinding anterior dan posterior korpus proksimal (C1-C2 = *oxyntic mucosa*) untuk melihat perubahan sel chief di gaster.⁹

Gastric biopsy sampling protocol

Minimum requirement for reliable staging of gastritis



Rugge M et al. Dig Liver Dis 2008 ; 40 : 650 – 658.

Gambar 1. Area minimal biopsi kriteria OLGA

Setelah biopsi dilakukan pemeriksaan histopatologi pada sediaan bahan tersebut untuk melihat *grading* dari kondisi gastritis kronik tersebut. *Grading* dominan digunakan adalah *Sidney's system updated* yang menggabungkan topografi, morfologi dan etiologi untuk evaluasi gastritis. Update sistem ini akan

menilai dari gambaran *neutrophil*, sel *monocuclear*, metaplasia intestinal, atrofi di bagian corpus dan atrofi pada bagian corpus. Penilaian menggunakan nilai baku dengan interpretasi sebagai berikut:

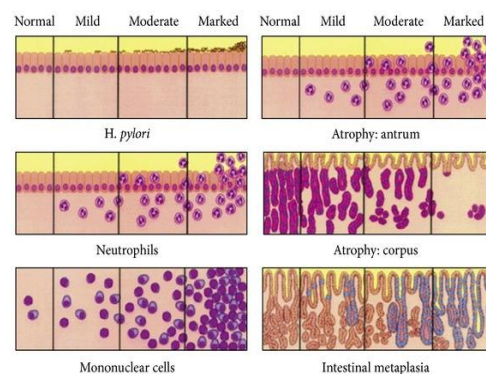
Nilai 0 menandakan tidak ada tanda patologi, Nilai 1 menandakan ringan, Nilai 2 sedang dan Nilai 3 berat. *Sidney's system updated* juga memberikan perbandingan antara kondisi antrum dan kondisi corpus pada gaster dibandingkan seksama untuk melihat kondisi patologi diantara keduanya.^{7,10,26}

OLGA staging system for gastritis

Atrophy score	Corpus			
	No atrophy Score 0	Mild atrophy Score 1	Moderate atrophy Score 2	Severe atrophy Score 3
Antrum	No atrophy Score 0	Stage 0	Stage I	Stage II
	Mild atrophy Score 1	Stage I	Stage I	Stage II
	Moderate atrophy Score 2	Stage II	Stage II	Stage III
	Severe atrophy Score 3	Stage III	Stage III	Stage IV

Rugge M et al. Dig Liver Dis 2008 ; 40 : 650 – 658.

Gambar 2. Perbandingan Antrum dan Corpus pada *atrophy score*.



Gambar 3. Sistem Sidney Update dengan Visual Standarisasi *Analog Scale*.

Pemeriksaan *gold standart* untuk melihat tingkat morfologi mukosa gaster dan keadaan secara nyata kondisi gaster yaitu dilakukan pemeriksaan endoskopi, pemeriksaan endoskopi diharapkan dapat diambil sediaan gaster melalui biopsi untuk dilakukan pemeriksaan lanjutan berupa histopatologi. Pemeriksaan Endoskopi pada gastritis erosif kronis superficialis didapatkan gambaran berbeda dengan pembagian *incomplete erosion*, *complete erosi* dan *hemorrhagic erosive*. Gambaran *Incomplete erosi* akan terlihat erosi flat dan menyebabkan

kegagalan mukosa untuk sitoprotektif. Gambaran komplet erosi akan terlihat di dasar mukosa akan tertutupi hematin dalam kondisi akut dan jika lebih dari 48 jam maka akan membentuk gambaran khas *gray-yellow coat*. Sedangkan gambaran pada hemoragic didapatkan eritema, hiperemis berat di antrum dan corpus, edema mukosa serta *raised erosi*.^{5,11,15,20,28}

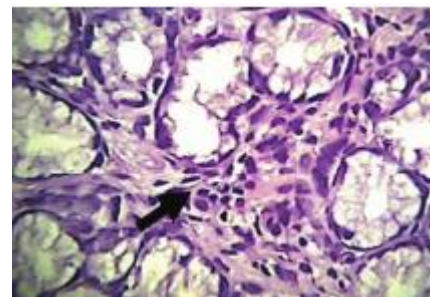
Main class	Subclass	Characteristic features	Publication
I Complete		Innumerable, pinpoint-sized hemorrhages on the mucosal surface	Roesch & Ottenjann (1970)
	Ia Mature type	The surrounding mucosal elevation is irreversible due to fibrosis	Kawai <i>et al.</i> (1970)
	Ib Immature type	The bulging border is due to oedema	Kawai <i>et al.</i> (1970)
II Incomplete		A simple defect of the mucosal layer without reaction to surroundings	Roesch & Ottenjann (1970)
	Ila	Erosion located on flat mucosa	Karvonen <i>et al.</i> (1983)
	Ilb	Erosion located on the prominent folds of the prepyloric region	Karvonen <i>et al.</i> (1983)
III Haemorrhagic-erosive gastritis		Innumerable, pinpoint-sized hemorrhages on the mucosal surface with erythrodiapedesis and engorged blood vessels within mucosa and submucosa	Roesch & Ottenjann (1970)
Erosive prepyloric changes (EPC)	EPC grade 1	Standing mucosal prepyloric fold, independent of peristalsis and running transverse or parallel into relation of antral lumen	Nesland & Berstad (1985)
	EPC grade 2	EPC grade 1 plus red spots and/or streaks situated on the top of the folds	Nesland & Berstad (1985)
	EPC grade 3 (equals erosions)	EPC grade 2 plus the presence of macroscopic erosions	Nesland & Berstad (1985)
	Incomplete type		
	Ib erosions)		

Gambar 4. Klasifikasi Endoskopi Gastritis Erosif Kronis Superficialis.

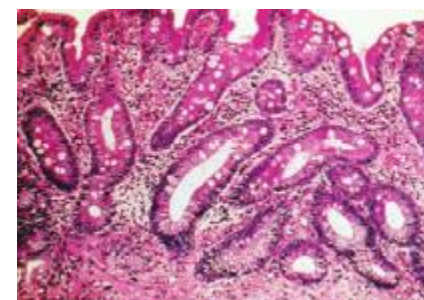
Penegakan diagnosis berdasarkan analisis histopatologi menggunakan pewarnaan hematoxilin eosin dari sampel yang diperoleh melalui biopsi endoskopi. Kelebihan pewarnaan hematoxilin eosin adalah dapat melihat sebaran sel radang PMN, sel radang limfosit, atrofi kelenjar, metaplasia intestinal, bakteri Hp apabila bakteri tersebut banyak dan membentuk koloni, dan murah. Kekurangan dari pewarnaan hematoxilin eosin adalah tidak dapat melihat bakteri Hp apabila sedikit atau bakteri tersebut berada di stroma jaringan ikat dan kelenjar seromukosa.^{3,5,11}

Pemeriksaan histopatologi pada gastritis erosif kronis superficialis maka didapatkan gambaran Inflamasi kronik: infiltrat sel monocular terutama limfosit. Infiltrat inflamasi seperti limfosit, sel plasma, histiosit, dan granulosit dalam lamina propia (dan kadang di dalam kelenjar). Defek mukosa superfi sial

terlihat dengan biorespons relevan (presipitasi fibrin, perdarahan, edema, infiltrasi neutrofil, dan pertumbuhan kapiler). Gambaran infiltrat sel neutrofill dapat ditemukan. Gambaran khas pada gastritis menahun atau kronik yaitu ditemukan atrofi, atrofi dalam kasus ini hilangnya kompartemen fungsional di antrum dan corpus. Atrofi dapat dikatakan jika tidak tampak kelenjar akan tetapi lamina propria melebar menandakan proses fibrosis dan terdapat kelenjar mengalami metaplasia yang mengarah pada proses keganasan. Kondisi kronik juga menyebabkan perubahan sel menjadi metaplasia yaitu sel berubah menjadi sel lain walaupun progresifitas lambat pada sistem gaster akan tetapi tetap selalu diobservasi jika pada gastritis ditemukan infeksi *H.Pylori* pencetus dominan kanker gaster dimulai dari tipe adenokarsinoma.^{21,27-28,}



Gambar 5. Deposit Sel Radang Limfosit Kombinasi



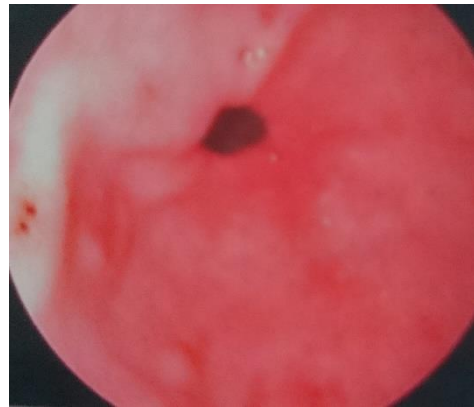
Gambar 6. Metaplasia Pada Gaster

Pada pasien sesuai dengan hasil anamnesia didapatkan gejala-gejala sindrom dispepsia ditambah dengan *alarm sign* dalam sistem gastrointestinal. Pasien didapatkan nyeri disaat makan dan nyeri juga setelahnya. Pasien merasa jika minum obat tetap terasa nyeri. Pasien juga mengeluhkan seperti rasa terbakar di area epigastrium, pasien merasa juga mudah kenyang serta kondisi pasein dengan nafsu makan berkurang. Gejala-

gejala diatas sesuai dengan kriteria Roma III untuk mendiagnosis dispepsia akan tetapi sebatas dispepsia belum dapat ditegakkan diagnosis apakah termasuk dispepsia organik atau dispepsia fungsional. Kriteria *alarm sign* pada pasien dari 10 tanda *alarm sign* pasien tersebut sudah memiliki 2 tanda yaitu hematemesis dan melenas. Tanda alarm menandakan bahwa adanya bahaya ataupun harus tindakan segera untuk melihat titik perdarahan. Perdarahan dalam jangka waktu tertentu akan memberikan manifestasi lain dan komplikasi terutama anemia maupun infeksi. Pasien memiliki riwayat hipertensi dari orang tua sang ibu dan pasien memiliki riwayat pribadi yaitu mengkonsumsi obat golongan NSAID untuk rematik selama 2 tahun ditambah pasien juga suka mengkonsumsi jamu-jamuan untuk menyegarkan badan. Pasien terus-menerus mengkonsumsi obat tanpa kontrol dokter dan mengkonsumsi jamuan walaupun pasien sudah merasa nyeri di area epigastrium.

Pasien dalam 1 tahun juga rutin konsumsi obat penyakit jantung koroner salah satunya obat aspirin yang berfungsi untuk mencegah terjadinya thrombus dan berperan menjadi trombolitik ringan. Keadaan riwayat pribadi sangat mendukung untuk ditegakkan gastritis erosif akan tetapi diagnosis *gold standart* memakai pemeriksaan endoskopi dan pemeriksaan histopatologi. Obat-obat golongan NSAID berperan menurunkan kadar protektif lambung dengan menghambat pembentukan prostaglandin dari sinyal pusat sehingga prostaglandin sebagai salah satu sitoprotektor lambung menjadi sedikit bahkan tidak ada. Komponen protektor yang berkurang akan berdampak besar terhadap pertahanan lambung terhadap asam lambung menyebabkan ion-ion bikarbonat menurun. Keadaan ketidakseimbangan yang tidak terkoreksi akan berdampak pada keadaan lambung menyebabkan lambung akan teritasi oleh asam lambung secara progresif.^{13,17,22}

Pasien dilakukan pemeriksaan endoskopi didapatkan gambaran hiperemis berat disertai dengan erosi dan titik erosi mengeluarkan darah walaupun terlihat tidak massif. kondisi mukosa hiperemis tanpa tanda ulkus peptikum. Gambaran dapat dilihat sebagai berikut:



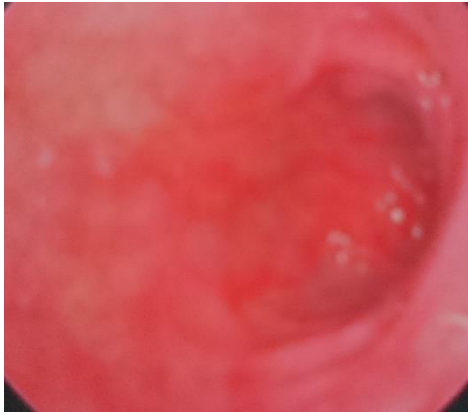
Gambar 7. Mukosa Antrum Tampak Hiperemis



Gambar 8. Mukosa Gaster Area Fundus-Antrum Hiperemis dan Erosi

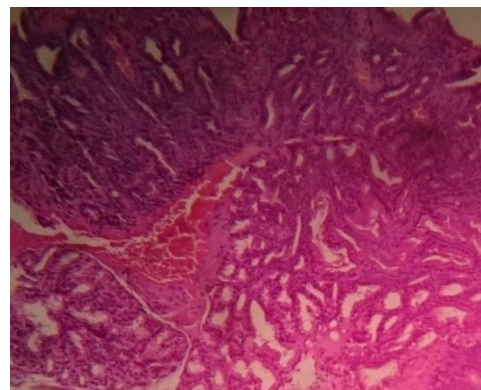
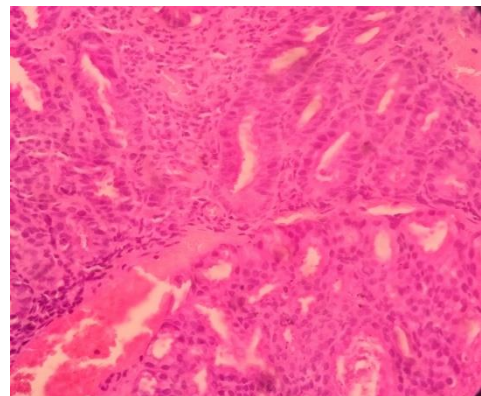
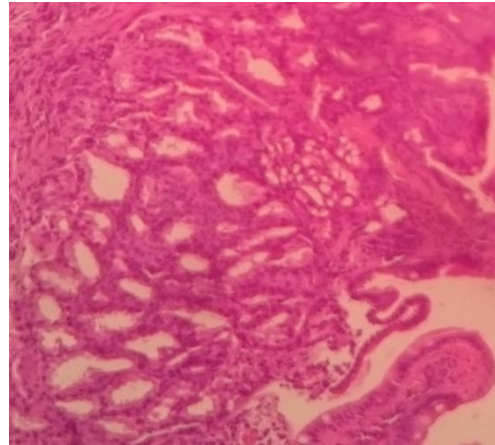


Gambar 9. Tampak mukosa duodenal pars descendens hiperemis



Gambar 10. Tampak Gambaran Di Fundus Gaster Hiperemis

Pemeriksaan endoskopi berjalan sesuai prosedur dan dilakuakn biopsi untuk melihat dan menentukan diagnosis tegak menggunakan teknik histopatologi. Pemeriksaan histopatologi akan memberikan gambaran khas dari perubahan strutktur mukosa gaster lebih jelas dan mendalam serta dapat melihat apakah ada tanda infeksi *H. pylori*, metaplasia dan atrofi kelenjar. Penegakan diagnosis berdasarkan analisis histopatologi menggunakan pewarnaan Hematoksin Eosin (HE) dari sampel yang diperoleh melalui biopsi endoskopi. Kelebihan pewarnaan hematoksin eosin adalah dapat melihat sebaran sel radang PMN, sel radang limfosit, atrofi kelenjar, metaplasia intestinal, bakteri Hp apabila bakteri tersebut banyak dan membentuk koloni, dan murah. Kekurangan dari pewarnaan hematoksin eosin adalah tidak dapat melihat bakteri Hp apabila sedikit atau bakteri tersebut berada di stroma jaringan ikat dan kelenjar seromukosa. Hasil histopatologi pada pasien menunjukkan hasil didapatkan potongan gaster dengan pewarnaan HE dengan tampak perubahan metaplasia mukosa gaster ringan, lamina propria dengan infiltrate sel radang limfosit dan sedikit neutrophil, kelenjar normal tampak atrofi ringan, Infeksi *H.pylori* (-) serta tak tampak gambaran malignansi.^{2,6,18-19}



Gambar 11. Hasil Histopatologi Biopsy Mukosa Gaster Didapatkan Tampak Infiltrat Limfosit, Neutrophil Ringan dan Metaplasia Ringan

Tatalaksana dilakukan pada pasien menggunakan terapi farmakologii Rebapimide 3 x 100 mg, Lanzprazole 2 x 30 mg, Captopril 2 x 12,5 mg, Asam Folat 3 x 500 mg, Vitamin B-complex 1 x1, Domperidone 3 x 10 mg. Penggunaan obat rebapimide sebagai sitoprotektor menjadi penting untuk melindungi mukosa dari faktor erosi di dalam gaster. Penggunaan sitoprotektor rebapirimide berasal dari asam amino turunan 2-(1 H)-

quinolinone, digunakan untuk perlindungan mukosa, penyembuhan tukak lambung, dan pengobatan gastritis. Obat ini bekerja dengan cara meningkatkan sistem pertahanan mukosa, menangkal radikal bebas, dan mengaktifkan gen yang mengkode siklooksigenase -2 sehingga mengerahkan efek sitoprotektif pada mukosa lambung. Obat ini juga meningkatkan jumlah lendir lambung dan merangsang aliran darah mukosa lambung untuk mengatasi gangguan hemodinamik, sehingga membantu untuk menekan peradangan dan memperbaiki mukosa lambung. Penelitian terhadap rebapirimide bagus dan baik digunakan pada kondisi gastritis erosive diharapkan untuk tidak sampai kondisi ulkus peptikum. Efek samping utama rebapirimide adanya hipotensi akan tetapi jarang terjadi.²³⁻²⁴

Penggunaan Lanzoprazole yang merupakan golongan proton pump inhibitor (PPI) bekerja di titik pusat sel chief gaster untuk menurunkan produksi asam lambung dengan menghambat ion Ca^{2+} melakukan pertukaran di pompa $\text{H}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ channel. Lanzoprazole baik diminum 30 menit sebelum makan dan dapat digabung dengan sucralfat akan tetapi bioavailabilitas akan menurun pada lanzoprazole. Penggunaan lanzoprazole bukan hanya untuk anti-ulkus akan tetapi digunakan juga sebagai antirefluks pada kasus GERD. Efek samping lanzoprazole yaitu osteoporosis tetap menjadi penelitian lebih lanjut dan lanzoprazole dinilai sebagai obat aman.^{24-25,31}

Penggunaan domperidone bukan hanya sebagai antiemesis dan antinausea akan tetapi digunakan juga sebagai agen prokinetic untuk mempercepat masa transit makanan di dalam lambung. Penggunaan domperidone jika dibandingkan prokinetik lain seperti cisapride dan metoklopramid tidak memberikan perbedaan signifikan atas kinerja prokinetik gaster. Domperidone dinilai dapat membantu mempercepat regenerasi mukosa karena waktu transit yang cepat makanan sehingga waktu regenerasi gaster akan meningkat.^{13,20}

Penggunaan captopril sebagai antihipertensi golongan ACEI dinilai tepat dikarenakan golongan tersebut membantu penghambatan perubahan

angiotensin I menjadi angiotensin II di ginjal dengan cara tepat menghambat di enzim *converting angiotensin*. Penggunaan golongan ACEI pada usia lanjut dinilai tepat untuk mencegah terjadinya hipertensi yang berkomplikasi pada ginjal. Penggunaan ACEI tidak ada korelasi pada obatantiulkus, agen prokinetik dan antirefluks.²⁸

Penggunaan asam folat dan vitamin B *complex* dinilai sebagai tindakan suportif. Pasien dengan keluhan hematemesis dan melena menandakan adanya perdarahan di sistem saluran cerna atas. Pemberian asam folat dan Vitamin B complex dinilai sebagai suplai kesediaan bahan untuk membentuk di saat eritropoiesis dan juga membantu regenerasi mukosa.²⁸

Manajemen perlu diperlukan dengan seksama terutama interaksi obat dan pengaturan dosis pada pasien geriatri. Masalah utama adalah kepatuhan pengobatan harus diutamakan dan dilaksanakan dengan baik. Pada pasien geriatrik pengobatan gastritis erosif kronik untuk mencegah komplikasi berupa infeksi *H.pylori* yang akan meningkat daya virulensi dan resistensi pada pasien geriatri.²⁸

Tatalaksana non-farmakologi pada pasien dengan hematemesis dan melena dapat diberikan edukasi untuk tirah baring dan mengevaluasi bahan makanan yang dimakan. Pengaturan pola makan boleh sering dengan porsi sedikit. Struktur makanan pada diet lambung dimulai dari makanan bentuk cair lalu lunak hingga akhirnya dapat dalam bentuk pada atau dikenal makanan dewasa. Diet lambung terbagi atas 3 derajat.. Pasien diberikan awal dengan puasa dan terpasang NGT untuk observasi cairan lambung. Jika cairan lambung jernih maka dapat dimulai diet awal berupa makanan bentuk cair selama 3 hari lalu diberikan diet lambung tipe 1 berupa makanan lunak-saring porsi tiap 3 jam dengan kandungan gizi cukup diberikan selama 1-2 hari. Pemberian bertahap dengan harapan dapat mencegah kerusakan mukosa gaster yang sedang dalam proses penyembuhan.¹²⁻¹³

Pasien dirawat selama 1 minggu jika kondisi *alarm sign* sudah membaik dan nafsu makan pasien membaik maka pasien dapat rawat jalan, pasien diharapkan kontrol di dokter setempat

untuk melihat hasil pengobatan. Pasien diberikan edukasi untuk tidak membeli obat di luar kontrol dokter dan tidak meminum jamu-jamuan yang tidak ada data badan POM Indonesia.

7. SIMPULAN

Gastritis adalah penyakit saluran cerna atas yang banyak dikeluhkan pasien-pasien di berbagai pelayanan primer maupun praktek dokter spesialis. Gastritis secara definisi adalah kondisi inflamasi pada mukosa, submukosa gaster yang dapat terjadi secara akut maupun kronis. Pasien gastritis akan menunjukkan gejala sindrom dispepsia pada kondisi berat dapat menunjukkan *alarm sign* saluran cerna atas berupa hematemesis dan melena.

Diagnosis *Gold Standart* pada gastritis menggunakan pemeriksaan endoskopi dan pemeriksaan histopatologi. Hasil anamnesis dan pemeriksaan fisik serta riwayat pasien dapat didiagnosis sebagai sindrom dispepsia.

Gastritis erosif di Indonesia banyak terjadi dengan riwayat makanan dengan cita rasa pedas, obat-obat golongan NSAID dan jamuan-jamuan tanpa standarisasi badan POM.

Manajemen khusus pada pasien geriatri mempunyai ciri khas bukan hanya resiko terhadap infeksi akibat penurunan fungsi imunologi maupun organ vital terakut usia akan tetapi tatacara edukasi dan terapi *follow up* harus selalu menjadi kunci utama.

Tatalaksana pada pasien geriatri menggunakan 2 cara secara farmakologi dan non-farmakologi. Peran terapi non-farmakologi lebih dominan dibandingkan farmakologi.

Edukasi dan motivasi menjadi modal utama untuk pasien dan keluarga agar selalu berada dalam *follow up* sehingga hasil dapat terarahkan dengan baik. Diagnosis dini pada kasus gastritis erosif kronis dapat membantu menurunkan resiko infeksi *H.pylori* dan menurunkan komplikasi berupa *ulkus peptikum* dan *ulkus duodenale*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Darya IW, Wibawa IDN. Korelasi antara derajat gastritis dan rasio pepsinogen I/II pada penderita gastritis kronis. *J Peny Dalam* 2010; 10(2): 85-98.
2. Rugge M, Pennelli G, Pillozzi E, Fassan M, Ingravallo G, Russo VM, et al. Gastritis: The histology report. *Digestive and Liver Disease* 2011; 43: 373-84.
3. Yulida E, Oktaviyanti IK, Rosida L. Gambaran derajat inflamasi sel radang dan infeksi *Helicobacter pylori* pada biopsi lambung pasien gastritis. *Berkala Kedokt.* 2013; (1): 47-58.
4. Garg B, Sandhu V, Sood N, Sood A, Malhotra V. Histopathological analysis of chronic gastritis and correlation of pathological features with each other and with endoscopic findings. *Pol J Pathol.* 2012; 3: 172-8.
5. Guindy AE, Ghoraba H. A study of the concordance between endoscopic gastritis and histological gastritis in nonulcer dyspeptic patients with and without *Helicobacter pylori* infection. *Tanta Med Sci J.* 2007; 2(2): 67-82.
6. Dixon MF, Genta RM, Yardley H, Correa P. Classification and grading of gastritis: The updated Sydney system. *Am J Surg Pathol.* 2008; 20: 1161-81.
7. Aydin O, Egilmez R, Karabacak T, Kanik A. Interobserver variation in histopathological assessment of *Helicobacter pylori* gastritis. *World J Gastroenterol.* 2013; 9: 2232-5.
8. Rugge M, Genta RM. Staging and grading of chronic gastritis. *Human Pathol.* 2007; 36: 228-33.
9. Rugge M, Correa P, Di Mario F, El-Omar E, Fiocca R, Geboes K, et al. OLGA staging for gastritis: A tutorial. *Dig Liver Dis.* 2008; 40(8): 650-8.
10. Deassy A, Abdul Hadi H, Birgitta M. Dewayani, Anglita Y. Analisis Gambaran Histopatologi Gastritis Kronik dengan dan Tanpa Bakteri *Helicobacter pylori* Menurut Sistem Sydney. *J Patologi Anatomi.* 2014; 23: 1-12.
11. Hirlan. Buku ajar Ilmu Penyakit Dalam. dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M,



- Setiati S, editor. Gastritis Indonesia, Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2010.
12. Perkumpulan Gastroenterologi Indonesia dan Kelompok Studi *Helicobacter pylori*. Konsensus Nasional Penanggulangan Dispepsia dan Infeksi *Helicobacter pylori*. Jakarta: KSHPI-PGI; 2014.
 13. Harmon RC, Peura DA. Evaluation and management of dyspepsia. *Therap Adv Gastroenterol* 2010;3:87-98.
 14. Palmer KR. British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee. Nonvariceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines *Gut* 2015; 51 (Supplement IV):1-6.
 15. Ghosh S, Watts D, Kinnear M. Management of gastrointestinal haemorrhage. *Postgrad Med J* 2002; 78:4-14.
 16. Hernandez Diaz S et al. Association between non-steroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic. *Arch Int Med* 2010;160:2093-9.
 17. Palmer KR, Choudari CP. Endoscopic intervention in bleeding peptic ulcer. *Gut*.2015; 37(2):161-4.
 18. Enestvedt BK, Gralnek IM, Mattek N, Lieberman DA & Eisen G (2008) An evaluation of endoscopic indications and findings related to nonvariceal upper-GI hemorrhage in a large multicenter consortium. *Gastrointest Endosc* 67(3): 422–429.
 19. Miftahussurur M, Nusi IA, Akil F, et al. Gastric mucosal status in populations with a low prevalence of *Helicobacter pylori* in Indonesia. Ahmed N, ed. *PLoS ONE*. 2017;12(5)
 20. Franzin G, Manfrini C, Musola R, Rodella S & Fratton A (1984) Chronic erosions of the stomach--a clinical, endoscopic and histological evaluation. *Endoscopy* 16(1): 1–5.
 21. Michigami Y, Watari J, Ito C, et al. Effects of long-term aspirin use on molecular alterations in precancerous gastric mucosa in patients with and without gastric cancer. *Scientific Reports*. 2017;7:13384. doi:10.1038/s41598-017-13842-x.
 22. Ota K, Takeuchi T, Nouda S, et al. Determination of the adequate dosage of rebamipide, a gastric mucoprotective drug, to prevent low-dose aspirin-induced gastrointestinal mucosal injury. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2016;59(3):231-237.
 23. Nakamura K, Ihara E, Akiho H, et al. Limited Effect of Rebamipide in Addition to Proton Pump Inhibitor (PPI) in the Treatment of Post-Endoscopic Submucosal Dissection Gastric Ulcers: A Randomized Controlled Trial Comparing PPI Plus Rebamipide Combination Therapy with PPI Monotherapy. *Gut and Liver*. 2016;10(6):917-924.
 24. Marusic M, Babic Z, Nesanovic M, Lucijanic-Mlinac M, Stajcar V. Influence of various proton pump inhibitors on intestinal metaplasia in noneradicated *Helicobacter pylori* patients. *World Journal of Gastroenterology* : WJG. 2005;11(15):2334-2336.
 25. Molaei M, Ehtiati A, Mashayekhi R, et al. Gastric atrophy: use of OLGA staging system in practice *Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench*. 2016;9(1):25-29.
 26. Xing J, Min L, Zhu S, et al. Factors associated with gastric adenocarcinoma and dysplasia in patients with chronic gastritis: a population-based study. *Chinese Journal of Cancer Research*. 2017;29(4):341-350.
 27. Rugge M, Fassan M, Pizzi M, et al. Operative link for gastritis assessment vs operative link on intestinal metaplasia assessment. *World Journal of Gastroenterology* : WJG. 2011;17(41):4596-4601.
 28. Lee S-Y. Endoscopic gastritis, serum pepsinogen assay, and *Helicobacter pylori* infection. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2016;31(5):835-844.
 29. Du Y, Bai Y, Xie P, et al. Chronic gastritis in China: a national multi-center survey. *BMC Gastroenterology*. 2014;14:21.

30. Haber, M. M., Hunt, B., Freston, J. W., Peura, D. A., Kovacs, T. O., Atkinson, S. and Hisada, M. Changes of gastric histology in patients with erosive oesophagitis receiving long-term lansoprazole maintenance therapy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2010; 32: 83–96.
31. Emara MH, Salama RI, Salem AA. Demographic, Endoscopic and Histopathologic Features Among Stool H. pylori Positive and Stool H. pylori Negative Patients With Dyspepsia. *Gastroenterology Research*. 2017;10(5):305-310.



PENELITIAN

PRO EMPATIK (Program Eradikasi Masal Skabies) Pada Pondok Pesantren Daarul Quran Surakarta

Muh Nazir Lathif¹, Fauziah Nurul Laili¹, Muhammad Daffa Ardiawan¹, Sha Lisa Indriyani¹, Zahra Dzakiyatin Nisa¹

¹Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta

ABSTRAK

Latar belakang : Skabies merupakan infeksi kulit yang disebabkan oleh invasi parasit *Sarcoptes scabiei* var. *Hominis*. Gejala skabies meliputi timbulnya lesi dan gatal-gatal. Skabies dapat menimbulkan berbagai komplikasi contohnya infeksi sekunder bakteri *Group A Streptococci* (GAS). Prevalensi skabies di Indonesia mencapai angka 5,60-12,95% pada tahun 2008 dan diprediksi akan semakin meningkat. Faktor resiko skabies meliputi kebersihan dibawah standar, kelembaban, dan kurangnya pengetahuan. Hal-hal tersebut menyebabkan para santri di pondok pesantren rentan terkena Skabies. **Tujuan :** Penelitian ini dilakukan untuk menilai efek edukasi lisan terhadap peningkatan pengetahuan dan perubahan gaya hidup santri di pondok pesantren Daarul Quran. Penelitian ini juga berfungsi untuk menilai efek pelatihan kebiasaan higienis dan pengobatan terhadap tingkat kesembuhan.

Sampel : Total subjek adalah 63 santri berusia 13-15 tahun yang terbagi dalam 3 kelas.

Metode : Jenis penelitian ini adalah penelitian *quasi experimental* dengan *one group pretest posttest design*.

Hasil : Nilai terendah *pretest* adalah 0 sementara nilai tertinggi *pretest* adalah 85. Rata-rata nilai *pretest* adalah 58,7. Nilai terendah *posttest* dengan soal yang sama adalah 40 sedangkan nilai tertinggi *posttest* adalah 100. Rata-rata nilai *posttest* adalah 90,8. Terdapat kenaikan nilai dari *pretest* ke *posttest* setelah edukasi lisan. Jumlah kamar yang berantakan berkurang dari 6 menjadi 2 kamar setelah perlakuan.

Kesimpulan : Kemampuan kognitif santri meningkat dan terdapat perubahan gaya hidup.

Kata Kunci: Edukasi, Eradikasi, Pondok pesantren, Skabies

ABSTRACT

Background : Scabies is a skin infection caused by *Sarcoptes scabiei* var. *Hominis*. Symptoms include lesions and itching. Scabies can lead to various complications; e.g. secondary infection of *Group A Streptococci* (GAS). The prevalence of Scabies in Indonesia reached 5.60-12.95% in 2008 and it is predicted to increase in the following years. Risk factors include substandard hygiene, humidity, and lack of knowledge. These factors cause the students in islamic boarding schools to be susceptible to Scabies.

Objective : This study was conducted to assess the effects of oral education on the improvement of knowledge and lifestyle changes of students at Daarul Quran islamic boarding school. This study also serves to assess the effects of hygieneic habits and medication on students' recovery rate.

Sample : total subjects were 63 students aged 13-15 years, divided into 3 classes.

Method : This is a quasi experimental research with one group pretest posttest design.

Result: the lowest pretest score is 0 while the highest pretest score is 85. The mean pretest score is 58.7. The lowest posttest score with the same questions is 40 while the highest posttest score is 100. The mean posttest score is 90.8. There is an increase in value from

35



pretest to posttest after oral education. The number of disorganized rooms diminished from 6 to 2 rooms after this research.

Conclusion: The students' cognitive abilities increased and there are lifestyle changes.

Keywords: Education, Eradication, Boarding school, Scabies

1. PENDAHULUAN

Skabies telah menginfeksi kurang lebih 300 juta penduduk dunia.^[1,2] Skabies pada wilayah Indonesia menduduki peringkat ketiga dari dua belas penyakit kulit dengan prevalensi tertinggi.^[3]

Penyakit skabies yang menyerang manusia merupakan suatu infeksi yang disebabkan oleh invasi parasit *Sarcoptes scabiei* var. *Hominis* bertempat di stratum korneum yang variasi barunya akan muncul setelah adaptasi biologis.^[4,5] Gejala penyakit skabies meliputi timbulnya lesi-lesi gatal yang pada seluruh tubuh yang sering kali menyebabkan ketidaknyamanan pada penderitanya.^[6]

Meskipun penyakit skabies ini tidak mengancam jiwa, tetapi apabila tidak ditatalaksana secara adekuat penyakit skabies dapat menimbulkan berbagai komplikasi yang berbahaya. Seperti infeksi sekunder oleh bakteri *Group A Streptococci* (GAS) serta *Staphylococcus aureus*.^[7,8] Komplikasi ini biasanya terjadi pada anak-anak di negara berkembang.^[9]

Skabies lebih sering menyerang pada daerah tropis, Indonesia merupakan salah satu negara tropis dengan prevalensi penyakit skabies yang cukup tinggi.^[10,11] Menurut data Departemen Kesehatan RI pada tahun 2008 prevalensi penyakit skabies di Indonesia mencapai angka 5,60-12,95 %, dan diprediksi akan semakin meningkat dari tahun-ketahun.^[12]

Sebagai negara yang mayoritas penduduknya beragama Islam, Indonesia memiliki sekitar 14.798 pondok pesantren.^[13] Prevalensi penyakit skabies pada para santri yang menghuni pondok-pondok ini cukup tinggi. Santri yang mengidap skabies akan mengalami penurunan produktivitas dan kualitas hidupnya

dikarenakan keluhan gatal yang hebat.^[13] Keluhan tersebut dapat berakibat buruk pada prestasi akademik para santri dan juga kehidupan sosial mereka.^[13]

Penelitian yang dilakukan Sudarsono di Medan pada tahun 2011 yang menunjukkan prestasi belajar santri menjadi lebih rendah dibandingkan sebelum menderita Skabies^[13] Masalah sosial yang dapat terjadi pada penderita skabies adalah merasa kurang percaya diri karena rasa tidak nyaman yang ditimbulkan oleh gejala serta gangguan interaksi sosial dikarenakan harus membatasi kontak dengan orang-orang disekitarnya.^[14]

Tingginya kejadian skabies erat kaitannya dengan kondisi kebersihan yang dibawah standar, kelembaban, kepadatan penduduk, dan kurangnya pengetahuan para santri tentang skabies.^[15] Faktor-faktor diatas membuat pondok pesantren menjadi salah satu tempat dimana epidemisitas skabies masih cukup mengkhawatirkan.

Penelitian kami lakukan di pondok pesantren Daarul Quran, Surakarta untuk membantu para santri dalam memerangi skabies. Dimana terdapat lingkungan yang bersih tetapi skabies ditemukan pada beberapa santri, sehingga santri akan gatal-gatal terutama pada malam hari. Untuk mengatasi masalah tersebut kesadaran melalui pengetahuan perlu dibangun pada pondok pesantren. Pada penelitian ini, penulis memberikan edukasi kepada santri-santri Daarul Quran tentang skabies dan Perilaku Hidup Bersih dan Sehat (PHBS) untuk menilai efek edukasi terhadap gaya hidup dan pengetahuan santri sebelum dan sesudah diberikannya edukasi. Selain itu penulis juga melakukan bimbingan kebersihan dan pengobatan terhadap para santri yang terdiagnosis penyakit skabies untuk menguji efek edukasi dan pelatihan terhadap tingkat kesembuhan santri.

Penulis berharap dengan diadakannya penelitian ini pemahaman para santri tentang penyakit skabies serta kesadaran untuk menerapkan perilaku hidup bersih dan sehat akan meningkat sehingga para santri dapat sembuh dari penyakit skabies. Setelah sembuh diharapkan produktivitas para santri dapat meningkat karena gejala gatal-gatal yang dirasakan telah hilang sehingga konsentrasi belajar para santri dapat meningkat.

Penulis mengharapkan dengan diadakannya penelitian ini akan bisa dimanfaatkan untuk kemaslahatan umat yang membutuhkan dan memungkinkan untuk gunakan sebagai metode eradikasi di seluruh Pondok pesantren yang ada di Indonesia.

2. METODE

Jenis penelitian ini adalah penelitian *quasi experimental* dengan *one group pretest posttest design*. Dalam penelitian ini, subyek penelitian terlebih dahulu diberikan tes awal (*pretest*) dalam bentuk soal pengetahuan yang terdiri dari tujuh pertanyaan untuk mengetahui sejauh mana pemahaman santri mengenai skabies. Penilaian *pretest* juga dilakukan pada tempat tidur santri berupa pengambilan sampel tungau *Sarcoptes scabiei* menggunakan plester kemudian hasil *swipe* tempat tidur diletakkan di atas *object glass* untuk difiksasi menggunakan KOH dan hasilnya dicek di bawah mikroskop. Penilaian awal juga dilakukan pada kondisi kamar. Selanjutnya diberikan perlakuan berupa eradikasi massal skabies melalui beberapa metode antara lain : 1) *Hello Scabies* yang merupakan edukasi lisan mengenai skabies (definisi, penyebab, gejala, pencegahan, dan penatalaksanaannya). 2) *Scabies empatic* yang merupakan pencucian pakaian dengan air panas dan menjemur barang-barang yang tidak dapat dicuci dengan tujuan tungau yang menempel akan mati dengan pemanasan. 3) *Healthy man* yaitu pengobatan pada semua santri baik yang terkena skabies maupun tidak menggunakan *permethrine* 5% untuk seluruh tubuh kecuali kepala

dan leher. Setelah diberikan perlakuan, selanjutnya kepada seluruh santri diberikan tes akhir (*posttest*) berupa pertanyaan pengetahuan untuk menilai sejauh mana penyuluhan skabies yang diberikan berpengaruh terhadap pemahaman santri dengan poin pertanyaan yang sama seperti *pretest* dengan nilai terendah *post test* 40, nilai tertinggi 100, dan rata-rata sebesar 90,8. Pada *post test* juga dilakukan pembuatan *mind map*, kemudian dilakukan pengambilan sampel ulang, penilaian kondisi kamar, serta evaluasi hasil pengobatan. Jumlah sampel dalam penelitian ini sebanyak 63 santri yang terbagi dalam 3 kelas. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan April-Juni 2018.

3. HASIL PENELITIAN

3.1 Hasil Pretest dan Posttest Pengetahuan Dasar Skabies

Tabel 1. Hasil Pre test dan Post test Pengetahuan Dasar Skabies.

Jumlah Sampel	63
Nilai Pretest Terendah	0
Nilai Pretest Tertinggi	70
Nilai Post Test Terendah	40
Nilai Post Test Tertinggi	100

Secara keseluruhan:

Nilai terendah	: 0
Nilai tertinggi	: 100
Rata-rata pretest	: 58,7
Rata-rata posttest	: 90,8

Selain nilai diatas, didapatkan juga dari 44 orang yang terdiagnosis skabies, 35 orang dinyatakan sembuh setelah 1 bulan pengobatan dan 9 orang menuju kesembuhan karena masih terdapat sisa-sisa papil yang belum menghilang.

Tabel 2. Jumlah Pasien Sembuh dan Pasien Dalam Tahap Penyembuhan

Total pasien	Sembuh	Dalam Tahap Penyembuhan
44	35	9



4. PEMBAHASAN

4.1 Peningkatan Pengetahuan Dasar Skabies

Tabel 3. Daftar Nilai *Pretest* dan *Posttest* Subyek Penelitian

No.	Nama	Pretest	Posttest
1	L	60	100
2	Y	60	100
3	H	70	100
4	M	70	100
5	M	85	100
6	M	70	100
7	M	60	100
8	A	70	100
9	D	60	100
10	A	60	100
11	I	70	100
12	D	60	100
13	N	60	100
14	M	60	100
15	A	60	100
16	M	60	85
17	A	60	85
18	J	60	85
19	I	40	85
20	M	60	85
21	M	40	85
22	M	85	85
23	F	40	85
24	F	40	85
25	R	70	85
26	N	40	85
27	M	60	85
28	C	40	85
29	A	70	70
30	M	60	70
31	M	70	70
32	S	60	70
33	I	85	100
34	L	40	100
35	M	60	100
36	I	60	100
37	S	40	100
38	R	60	100
39	I	10	100
40	D	70	100
41	W	70	100
42	A	60	85
43	H	85	85
44	I	40	85
45	R	40	85
46	M	60	85
47	A	0	60
48	M	70	100

49	M	60	100
50	M	70	100
51	N	60	100
52	A	60	100
53	A	40	100
54	M	30	100
55	M	60	100
56	Z	60	85
57	R	60	70
58	H	85	100
59	M	85	100
60	D	60	100
61	R	70	85
62	F	60	70
63	H	60	40

Dilihat dari hasil, nilai tertinggi adalah 100 dan nilai terendah adalah 0, dimana memang pengetahuan santri meningkat pesat setelah diberikan penyuluhan mengenai ilmu tentang skabies secara umum. Daya tangkap dan antusias yang tinggi memberikan gambaran santri-santri dapat menerima ilmu tersebut dengan baik.

Dapat disimpulkan dari 44 santri yang terkena skabies ada usaha untuk memperbaiki pola hidup dan paham akan pentingnya terhindar dari skabies. Dilihat dari 35 santri yang sembuh dan sisanya menuju untuk sembuh.

4.2 Perubahan Gaya Hidup

Berdasarkan hasil observasi didapatkan perubahan gaya hidup para santri sebelum dan sesudah edukasi. Sebelum edukasi, didapatkan banyaknya pakaian yang berserakan baik di lantai maupun di kasur para santri pada 6 dari 8 kamar. Setelah edukasi, jumlah kamar yang memiliki pakaian berserakan berkurang menjadi 2 dari 8 kamar. Tingginya tingkat kesembuhan (35 dari 44 santri yang terkena penyakit skabies terdiagnosis sembuh) juga menunjukkan adanya peningkatan kesadaran para santri akan kebersihan dan kesehatan pribadi.



menerapkan perilaku hidup sehat dan bersih, terutama para santri disarankan untuk tidak berganti-ganti pakaian, handuk, maupun tempat tidur dengan temannya. Para santri pondok pesantren juga disarankan untuk menjaga kebersihan lingkungan pondok.

Gambar 1. Kondisi Salah Satu Kamar Sebelum Penelitian Dimulai



Gambar 2. Kondisi Kamar Setelah Penelitian

5. SIMPULAN

Dapat disimpulkan kemampuan kognitif santri meningkat, dari tidak mengetahui sama sekali ataupun sebagian saja, menjadi paham mengenai penyakit skabies, bagaimana bahayanya, dan apa yang harus dilakukan sebagai seorang santri untuk terhindar dari skabies.

6. SARAN

Berdasarkan penelitian yang telah kami lakukan di lapangan, penulis memiliki beberapa saran, yaitu sebagai berikut:

- Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk menilai faktor-faktor resiko yang mempengaruhi maraknya penyakit skabies di pondok pesantren.
- Perlu dilakukan evaluasi untuk menilai status kesehatan para santri pondok pesantren secara berkala dan perlu dilakukan penyuluhan tentang skabies setiap pergantian ajaran baru.
- Diperlukan perubahan gaya hidup permanen yang dilakukan oleh para santri pondok pesantren. Para penduduk pondok disarankan untuk

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kami haturkan kepada Allah SWT yang memberikan rahmat dan hidayah-Nya sehingga laporan kasus ini dapat selesai ditulis. Ucapan terimakasih kami ucapkan kepada dokter pembimbing kami dr.Riza Noviarta Pesik, M.Kes yang telah membimbing kami. Terimakasih juga kami ucapkan kepada Lembaga Kesehatan Mahasiswa Islam Surakarta dan Kelompok Studi Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret sehingga memperlancar penanganan dari kasus yang kami hadapi dan juga teman-teman FK UNS yang mendukung segi moral dan semangat.

DAFTAR PUSTAKA

- Hogan DJ, Schachner L, Tanglertsampan C. Diagnosis and Treatment of Childhood Scabies and Pediculosis. *Pediatric Dermatology*. 1991 Agust; 38(4):941-17.
- Thomas J, Peterson DM, Walton DF, Carson CF, Naunton M, Baby KE. Scabies: An Ancient Global Disease with A Need for New Therapies. *BMC Infectious Diseases*. 2015; 15:250-6.
- Parman, Hamdani, Rachman I, Pratama A. Faktor Risiko Hygine Perorangan Santri terhadap Kejadian Penyakit Kulit Skabies di Pesantren Al-Gaqiyatusshalihat Tanjung Jabung Barat Tahun 2017. *Jurnal Ilmiah Universitas Batanghari Jambi*. 2017; 17 (3): 243-10.
- Heukelbach J, Feldmeier H. Scabies. *Lancet*. 2006; 367: 1767-8.
- Arlian LG, Morgan MS. A Review of *Sarcoptes Scabiei*: Past, Present,

- and Future. Biomed Central. 2017; 10:297-22.
6. Engelman D, Steer AC. Diagnosis, Treatment, and Control of Scabies: Can We Do Better?. Lancet. 2018; 18: 30372-4.
 7. Hardy M, Engelman D, Steer A. Scabies: A Clinical Update. Australian Family Physician. 2017; 46(5): 264-4.
 8. Jannic A, Bernigaud C, Brenaut E, Chosidow O. Scabies Itch. Elsevier. 2018; 1-8.
 9. GolantAK, Levitt JO. Scabies: A Review of Diagnosis and Management Based on Mite Biology. Pediatr Rev. 2012; 33: e1-e12.
 10. Romani L, Whitfeld MJ, Koroivuetta J, Kama M, Wand H, Tikoduadua L. Mass Drug Administration for Scabies Control in a Population with Endemic Disease. The New England Journal of Medicine. 2015; 373:2305-9.
 11. Romani L, Steer AC, Whitfeld MJ, Kaldor JM. Prevalence of Scabies and Impetigo Worldwide: A Systematic Review. Lancet. 2015; 15:1-8.
 12. Asri M, Pranata S. Updating Islamic Boarding School Santri and Reproductive Health Information. Buletin Penelitian Sistem Kesehatan. 2016; 19(1):63-10.
 13. Sudarsono. Tanjung C. Lakswinar S. Yusuf EA. Pengaruh Skabies terhadap Prestasi Belajar Santri di Sebuah Pesantren di Kota Medan. MDVI; 39 (3): 108-112.
 14. Stoevesandt J, Carle L, Leverkus M, Hamm H. Control of Large Institutional Scabies Outbreaks. Journal of the German Society of Dermatology. 2012; 10:637-47.
 15. Karimkhani C, Colombara DV, Drucker AM, Norton SA, Hay R, Engelman D *et al.* The Global Burden of Scabies: A Cross-Sectional Analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2015; 17: 30483-8.



LAPORAN KASUS

Efek Anti Hiperlipidemik Ekstrak Etanol Daging Buah Semangka Merah (*Citrullus Lanatus*) Terhadap Kadar Low Density Lipoprotein Pada Tikus Jantan Galur Wistar (*Rattus Norvegicus*)

Arsyad Parama Santosa¹, Indarti Trimurtini², Khomaini Hasan³

Program Studi Kedokteran¹

Bagian Anatomi², Bagian Biokimia³

Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi

ABSTRAK

Beberapa penelitian telah menyatakan bahwa semangka merah (*Citrullus lanatus*) mengandung antioksidan dan zat-zat aktif lain yang mampu menurunkan kadar *low-density lipoprotein cholesterol* atau *LDL-c* dalam darah. Kadar profil lipid yang tinggi dapat meningkatkan faktor risiko kardiovaskuler seperti hiperlipidemia dan pembentukan plak aterosklerotik. Antioksidan yang dapat menurunkan kadar kolesterol adalah *lycopene* dan *flavonoid* dengan mekanisme menghambat enzim *HMG-CoA reductase* pada jalur mevalonat dalam metabolisme kolesterol. Untuk membuktikan mekanisme tersebut, ekstrak dari daging buah semangka merah diberi pada 3 kelompok perlakuan yang menggunakan 24 ekor tikus hiperlipidemia dengan dosis yang berbeda (500 mg/kgBB, 750 mg/kgBB, dan 1000 mg/kgBB). Pemeriksaan darah dilakukan sebelum dan sesudah pemberian ekstrak tersebut kemudian kadar *LDL-c* dianalisis menggunakan statistik. Hasil analisis menunjukkan bahwa *LDL-c* pada setiap kelompok perlakuan mengalami penurunan yang signifikan setelah pemberian ekstrak semangka ($p < 0,05$) dan dosis 750 mg/kgBB mengalami penurunan rata-rata yang paling besar ($30,58 \pm 6,30$ mg/dL). Namun dosis yang paling efektif untuk menurunkan *LDL-c* adalah 1000 mg/kgBB ($p = 0,092$). Dengan demikian, pemberian ekstrak daging buah semangka merah pada tikus hiperlipidemia mampu menurunkan *LDL-c* sehingga dapat menurunkan faktor risiko kardiovaskuler.

Kata kunci: *LDL-c*, hiperlipidemia, *HMG-CoA reductase*, semangka merah

ABSTRACT

Multiple research assessments have revealed that red watermelons (*Citrullus lanatus*) contain antioxidants and other active compounds capable of lowering the amount of low-density lipoprotein cholesterol, or *LDL-c*, in the blood. An elevated lipid profile increases cardiovascular risk factors such as hyperlipidemia and formation of atherosclerotic plaque. Antioxidants that can reduce cholesterol levels include *lycopene* and *flavonoid*, which inhibit *HMG-CoA reductase* of the mevalonate pathway. In an attempt to gain a more comprehensive understanding of these mechanisms, extract from the pulp of a red watermelon was fed to 3 test groups using 24 hyperlipidemic white wistar rats with various doses (500 mg/kgBW, 750 mg/kgBW, dan 1000 mg/kgBW). Blood samples were conducted before and after administration of the watermelon extract and the *LDL-c* levels were analyzed statistically. The analysis showed that the *LDL-c* of each test group decreased significantly after administration of watermelon extract ($p < 0,05$) with the highest average decrease coming from the group fed with a dose of 750 mg/kgBW extract ($30,58 \pm 6,30$ mg/dL). However the dose most effective in decreasing *LDL-c* was 1000 mg/kgBW ($p = 0,092$). Based on these results, it can be concluded that consumption of red pulp watermelon extract decreases *LDL-c* levels, thus lowering cardiovascular risk factors.

Key words: *LDL-c*, *HMG-CoA reductase*, hyperlipidemia, red watermelon



1. PENDAHULUAN

Hiperlipidemia adalah kondisi medis yang ditandai dengan peningkatan salah satu atau lebih dari lipid plasma, termasuk trigliserida, kolesterol, ester kolesterol, fosfolipid, *very low-density lipoprotein* (VLDL) dan *low-density lipoprotein* (LDL) bersamaan dengan penurunan kadar *high-density lipoprotein* (HDL). Hiperlipidemia merupakan salah satu bentuk dari dislipidemia dan secara umum dislipidemia dibagi menjadi dua bentuk yaitu, hiperlipidemia dan hiperlipoproteinemia. Menurut *Fredrickson's classification of primary hyperlipidemia*, hiperlipidemia dibagi menjadi lima tipe (I, IIa, IIb, III, IV, dan V).^{1,2}

Profil lipid berperan dalam menentukan kondisi kesehatan seorang individu seperti LDL. LDL adalah lipoprotein yang mengantarkan kolesterol dari hepar ke sel-sel tubuh yang akan digunakan di dalam membrannya. LDL sering disebut "*bad cholesterol*" karena jumlah yang berlebihan dapat menumpuk di pembuluh darah sehingga menimbulkan kelainan seperti penyakit kardiovaskular. Apabila terdapat perubahan kadar profil lipid yang abnormal, maka dapat timbul penyakit hiperlipidemia.^{3,4}

Perubahan kadar profil lipid dapat menyebabkan beberapa penyakit ataupun kelainan di dalam tubuh. Kadar tersebut dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti, diet yang tinggi lemak, *lifestyle* yang tidak teratur, dan genetik. Faktor-faktor tersebut dapat meningkatkan LDL yang berdampak negatif terhadap kesehatan manusia. Salah satu penyakit yang dapat timbul karena kadar profil lipid yang abnormal adalah hiperlipidemia. Secara global, *World Health Organization* (WHO) memperkirakan bahwa hiperlipidemia menyebabkan 2,6 juta kematian setiap tahun. WHO juga mengatakan bahwa wilayah Eropa mempunyai prevalensi paling tinggi (54%), diikuti dengan wilayah Amerika, Afrika dan Asia Tenggara. Di negara maju seperti Kanada, 45% dari penduduk antara usia 18 sampai 79 mengalami hiperlipidemia. Sedangkan di negara berkembang seperti Indonesia, berdasarkan laporan

dari Risesdas 2014, prevalensi hiperlipidemia di Indonesia sekitar 39,8%. Penanganan untuk penyakit tersebut merupakan pemberian *antihyperlipidemic drugs* dengan tujuan menurunkan kadar LDL dalam tubuh.⁵⁻⁸

Saat ini terdapat lima golongan *antihyperlipidemic drugs*. Salah satu golongan yang sering digunakan berasal dari *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors* atau *statin*. Golongan tersebut dapat menghambat *HMG-CoA reductase* dalam biosintesis kolesterol di dalam hepar sehingga dapat menurunkan kadar LDL.¹

Dalam beberapa *clinical trials* dengan pasien hiperlipidemia, obat statin yang dapat menurunkan kadar kolesterol yang paling efektif adalah *atorvastatin*. Obat tersebut dapat menurunkan kadar LDL sebanyak 40%.⁹

Namun golongan obat *statin* memiliki beberapa efek samping yang berdampak negatif ke beberapa organ di dalam tubuh manusia. Efeknya berupa *myopathy*, *rhabdomyolysis*, *cardiomyopathy*, dan peningkatan serum transaminase yang dapat menyebabkan kerusakan ginjal. Oleh karena itu, pengobatan alternatif termasuk pengobatan herbal diperlukan untuk mengobati keadaan hiperlipidemia tanpa menyebabkan efek samping pada tubuh.¹

Menurut *Harvard Health Publications*, teh hijau dan hitam, buah apel, jeruk, dan stroberi dapat menurunkan kadar LDL karena memiliki antioksidan *flavonoid*. Tanaman herbal lain yang dapat menurunkan kadar LDL adalah buah semangka karena memiliki antioksidan yang sama.^{10,11}

Selain *flavonoid*, semangka mengandung beberapa zat-zat antihiperlipidemia yaitu, *lycopene* dan *citrulline*. Berdasarkan Pedoman Pengujian dan Pengembangan Fitofarmaka, penelitian yang menguji efek antihiperlipidemia disarankan menggunakan tikus jantan galur wistar. Salah satu penelitian di *Purdue University* dan *University of Kentucky* menguji efek pemberian jus semangka. Pada penelitian tersebut, hewan coba diberi *saturated fat-enriched diet* lalu mengkonsumsi jus semangka. Hasil



penelitian ini menyebutkan bahwa kadar kolesterol LDL mengalami penurunan sebesar 50%. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Massa dan Georgina, hewan coba diberikan 3 dosis ekstrak semangka yang berbeda dan tigatiganya menunjukkan penurunan kadar kolesterol. Maka, peneliti ingin mengetahui apakah semangka memiliki kemampuan yang sama dalam menurunkan kadar LDL darah dibandingkan dengan obat standar yaitu obat *statin*.¹¹⁻¹⁴

Di Indonesia, semangka sudah sering dikonsumsi oleh masyarakat dan mudah didapatkan dengan harga terjangkau. Semangka mempunyai zat-zat yang bermanfaat bagi tubuh manusia yang salah satunya dapat menurunkan kadar LDL. Oleh karena itu peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang pengaruh ekstrak etanol daging buah semangka merah terhadap kadar LDL pada tikus hiperlipidemia.

2. METODE

Penelitian ini bersifat eksperimental dengan metode *pre* dan *post test*. Tujuan dalam penelitian adalah untuk mengetahui dosis ekstrak etanol daging buah semangka merah yang paling efektif untuk menurunkan kadar LDL darah pada tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*).

Subjek pada penelitian ini menggunakan tikus putih galur wistar dengan jumlah 24 ekor yang diperoleh dari satu sumber yaitu Pusat Antar Universitas Institut Teknologi Bandung dengan berat badan dan usia yang sama sehingga mempunyai *homogeneity*. Untuk dapat dilakukan penelitian, tikus harus memenuhi kriteria inklusi berupa:

1. Tikus putih jantan galur wistar dengan berat badan 200-250 gram
2. Berusia 2-3 bulan
3. Dalam keadaan sehat (rambut tidak kusam, tidak memiliki luka, bergerak aktif, nafsu makan baik).

Tikus yang memiliki kriteria eksklusi tidak dapat diteliti. Kriteria eksklusi berupa:

1. Tikus mengalami penurunan berat badan lebih dari 10% setelah adaptasi

2. Tikus dalam keadaan lemah, luka atau menunjukkan kelainan fisik lainnya.

Pada saat percobaan terdapat kriteria *drop out*, yaitu tikus mati pada saat perlakuan.

Variabel-variabel yang digunakan dalam penelitian ini terdiri atas dua kelompok variabel, yaitu variabel independen dan variabel dependen. Yang termasuk variabel independen adalah ekstrak etanol daging buah semangka merah (*Citrullus lanatus*) dan obat *atorvastatin*, sedangkan yang termasuk variabel dependen atau variabel terikat yaitu kadar LDL.

Pada penelitian ini, alat yang digunakan untuk membuat ekstrak etanol daging buah semangka merah berupa maserator dan *rotary evaporator*. Kemudian alat-alat lain dibagi menjadi dua, yaitu alat untuk tikus dan pemeriksaan kadar kolesterol. Alat yang digunakan untuk tikus berupa kandang tikus serta tempat makan dan minum tikus. Alat yang digunakan untuk memeriksa kadar LDL berupa *micro-hematocrit capillary tubes*, tabung sentrifus, reagen kolesterol, timbangan gram, tisu, sarung tangan, dan *trash bag*. Sedangkan *Semi-automatic Chemistry Analyzer* digunakan untuk mengukur kadar kolesterol.

Bahan penelitian yang digunakan dalam penelitian ini dibagi menjadi dua, yaitu bahan untuk perlakuan dan bahan untuk pemeriksaan kadar LDL serum. Bahan penelitian yang digunakan untuk perlakuan yaitu pelet standar untuk makanan tikus, pakan diet tinggi lemak, air untuk minum tikus, ekstrak etanol daging buah semangka merah, obat *atorvastatin*, dan propiltiourasil.

Setiap kelompok perlakuan masing-masing terdiri dari 4 ekor tikus, sehingga jumlah hewan coba pada penelitian ini sebanyak 24 ekor. Setiap kelompok diadaptasi selama 7 hari dan diberikan makanan sebanyak 20-25 gr/ekor/hari dan air minum sebanyak 10 ml/100 grBB/hari dengan cara *ad libitum*. Selanjutnya dilakukan penimbangan berat badan untuk memastikan tikus sudah masuk dalam kriteria inklusi. Setelah penimbangan berat badan, kelompok satu diberikan makan dan minum standar dan kelompok dua sampai enam diberi diet tinggi lemak



sebanyak 20 gr/ekor/hari dan obat PTU dengan dosis 27 mg/kgBB selama 14 hari kemudian dilakukan pengambilan sampel darah untuk pengukuran kadar LDL sebelum perlakuan. Perlakuan selama 14 hari selanjutnya pada masing-masing kelompok adalah sebagai berikut:

1. Kelompok 1 (kontrol negatif): diberi makanan standar 20-25 gr/ekor/hari dan air minum 10 ml/100 grBB/hari
2. Kelompok 2 (kontrol positif): diberi diet tinggi lemak 20-25 gr/ekor/hari dan PTU 0,01%
3. Kelompok 3 (dosis 1): diberi diet tinggi lemak 20-25 gr/ekor/hari, PTU 0,01% dan ekstrak etanol daging buah semangka merah dengan dosis 500 mg/kgBB
4. Kelompok 4 (dosis 2): diberi diet tinggi lemak 20-25 gr/ekor/hari, PTU 0,01% dan ekstrak etanol daging buah semangka merah dengan dosis 750 mg/kgBB
5. Kelompok 5 (dosis 3): diberi diet tinggi lemak 20-25 gr/ekor/hari, PTU 0,01% dan ekstrak etanol daging buah semangka merah dengan dosis 1000 mg/kgBB
6. Kelompok 6 (obat standar): diberi diet tinggi lemak 20-25 gr/ekor/hari, PTU 0,01% dan obat *atorvastatin* dengan dosis 3,6 mg/kgBB

Pemeriksaan kolesterol LDL darah menggunakan metoda enzimatik yaitu *Cholesterol Oxidase-Perioxidase Aminoantipyrine (CHOD-PAP)* dengan alat *Semi-automatic Chemistry Analyzer*. Langkah awal dalam pemeriksaan adalah memprogramkan alat tersebut dengan mengatur panjang gelombang menjadi 500-546 nm dan suhu menjadi 37°C.

Analisis data dilakukan dengan *Statistical Product and Service Solution (SPSS)*. Analisis pertama yang dilakukan adalah uji normalitas dengan menggunakan *Shapiro-Wilk* karena jumlah sampel dibawah 50. Jika distribusi data tidak normal maka data harus diuji menggunakan *Kruskal-Wallis*. Kemudian dilanjutkan dengan uji T-berpasangan untuk menentukan apakah terdapat perbedaan rata-rata yang bermakna antara kelompok sebelum dan sesudah

pemberian ekstrak etanol daging buah semangka merah. Data tersebut dilanjutkan dengan uji *one-way ANOVA* untuk mengetahui perbedaan kadar LDL darah antara kelompok percobaan. Apabila pada uji *One-way Anova* atau uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan nilai $p < 0,05$, maka dilanjutkan dengan melakukan analisis *Post Hoc Test Tukey* untuk mengetahui kemaknaan dari setiap kelompok percobaan.¹⁵

3. HASIL PENELITIAN

3.1 Ekstrak Etanol Daging Buah Semangka Merah dalam Menurunkan Kadar Kolesterol LDL pada Tikus

Ekstrak dari semangka merah merupakan salah satu sumber antioksidan yang dapat menurunkan kadar kolesterol LDL. Pemberian ekstrak tersebut dilakukan setelah tikus diberi diet tinggi lemak selama 14 hari dan menunjukkan kondisi hiperlipdemia. Kelompok III diberi ekstrak etanol daging buah semangka merah dengan dosis 500 mg/kgBB/hari, kelompok IV diberi 750 mg/kgBB/hari, dan kelompok V diberi 1000 mg/kgBB/hari. Pada Tabel 1 dan Gambar 1 dapat dilihat rata-rata kadar kolesterol LDL sebelum dan sesudah pemberian ekstrak etanol daging buah semangka merah.

Tabel 1. Rata-rata Kadar Kolesterol LDL Sebelum dan Sesudah Pemberian Ekstrak Etanol Daging Buah Semangka Merah

Kelompok	Δ LDL (mg/dL)
I	1,82 $\pm$ 0,90
II	4,76 $\pm$ 0,86
III ^a	23,52 $\pm$ 7,35
IV ^b	30,58 $\pm$ 6,30
V ^c	16,26 $\pm$ 6,07
VI ^d	27,20 $\pm$ 5,72

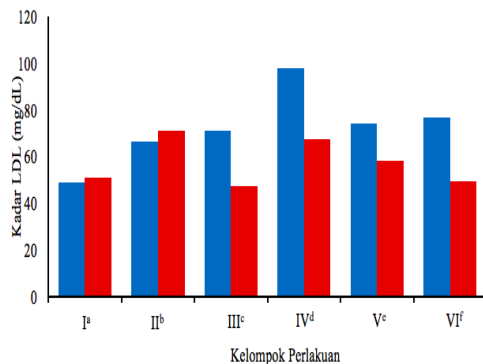
^aDiberi ekstrak etanol daging buah semangka merah dosis 500 mg/kgBB

^bDiberi ekstrak etanol daging buah semangka merah dosis 750 mg/kgBB

^cDiberi ekstrak etanol daging buah semangka merah dosis 1000 mg/kgBB

^dDiberi *Atorvastatin* dosis 3,6 mg/kgBB





^aKelompok Negatif, ^bKelompok Positif, ^cEkstrak Semangka 500 mg, ^dEkstrak Semangka 750 mg, ^eEkstrak Semangka 1000 mg, ^fAtorvastatin
Biru: Keadaan sebelum diberi ekstrak
Merah: Keadaan setelah diberi ekstrak

Gambar 1. Rata-rata Kadar Kolesterol LDL Sebelum dan Sesudah Perlakuan

Tabel 1 dan Gambar 1 menunjukkan bahwa ekstrak etanol daging buah semangka merah dapat menurunkan kadar kolesterol LDL pada kelompok III, IV, dan V. Kelompok yang mengalami penurunan rata-rata kadar kolesterol LDL yang paling besar adalah kelompok IV ($30,583 \pm 6,30$ mg/dL) diikuti dengan kelompok III ($23,518 \pm 7,35$ mg/dL), dan kelompok V ($16,258 \pm 6,07$ mg/dL).

Berdasarkan uji normalitas tersebut didapatkan semua data berdistribusi normal karena nilai p lebih dari 0,05. Untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan kadar kolesterol LDL yang bermakna sebelum dan sesudah pemberian ekstrak etanol daging buah semangka merah maka dilanjutkan dengan uji T-berpasangan (*paired T-test*). Hasil uji T-berpasangan dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Penurunan Kadar LDL Setelah Perlakuan

Kelompok	Penurunan LDL (mg/dL)	p*
I	-	0,135
II	-	0,012
III	$23,52 \pm 7,35$	0,049
IV	$30,58 \pm 6,30$	0,017
V	$16,26 \pm 6,07$	0,068
VI	$27,20 \pm 5,72$	0,002

* $p < 0,05$ (Uji Paired T-test)

Dari uji T-berpasangan didapatkan bahwa kelompok III, IV, dan VI memiliki nilai p dibawah 0,05 yang menunjukkan

terdapat perbedaan kadar kolesterol LDL yang bermakna antara sebelum dan sesudah pemberian ekstrak etanol daging buah semangka merah.

Setelah uji T-berpasangan dilanjutkan dengan uji *one-way anova* untuk melihat perbedaan rata-rata kadar LDL darah antara kelompok percobaan. Hasil dari pengujian *one-way anova* menunjukkan nilai p adalah 0,000 yang artinya terdapat perbedaan rata-rata yang signifikan pada semua kelompok perlakuan. Selanjutnya penurunan kadar LDL dianalisis menggunakan *Post Hoc Tukey Test* untuk mengetahui dosis atau perlakuan yang paling efektif. Hasil dapat dilihat pada Tabel 3.

Kelompok	N	Subset Alpha		
		1	2	3
Atorvastatin	4	-35,5032		
Ekstrak 500 mg	4	-32,2947		
Ekstrak 750 mg	4	-31,5546		
Ekstrak 1000 mg	4	-22,2577	-22,2577	
Kontrol Negatif	4		3,7196	3,7196
Kontrol Positif	4			7,2024
Sig.*		0,693	0,092	0,999

* $p > 0,05$ (Uji Post Hoc Tukey)

Gambar 2. Perbandingan Antara Kelompok Perlakuan

Berdasarkan *Post Hoc Tukey Test* didapatkan bahwa kadar kolesterol LDL kelompok V memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kelompok kontrol negatif ($p = 0,092$).

Dari hasil analisis statistik dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol daging buah semangka merah yang diberikan dalam 3 dosis berbeda dapat menurunkan kadar kolesterol LDL pada tikus hiperlipdemik. Dari ketiga dosis yang diuji, dosis yang paling efektif adalah kelompok V (1000 mg/kgBB).

4. PEMBAHASAN

4.2 Efek Ekstrak Etanol Daging Buah Semangka Merah

Low-density lipoprotein merupakan salah satu lipoprotein yang terdapat di dalam tubuh. Fungsi LDL adalah untuk mengangkut kolesterol dari hati ke jaringan. LDL dalam jumlah yang

normal tidak menimbulkan efek negatif pada tubuh, tetapi apabila kadar LDL tidak normal maka menimbulkan risiko penyakit kardiovaskuler seperti stroke dan *atherosclerosis*.⁴

Tahap awal dari sintesis kolesterol dimulai dari prekursor, yaitu *acetyl-CoA* yang didapatkan dari makanan, kemudian dipecah menjadi glukosa, asam lemak, dan asam amino. Dua molekul *acetyl-CoA* membentuk *acetoacetyl-CoA*, yang bersatu dengan molekul *acetyl-CoA* untuk membentuk *HMG-CoA synthase*. Reaksi ini dikatalisis oleh *HMG-CoA reductase* dan kemudian membentuk *squalene synthase* yang akan membentuk kolesterol. Apabila konsumsi diet melebihi melebihi *recommended diet*, maka jumlah kolesterol yang terbentuk dapat meningkat sehingga meningkatkan risiko kardiovaskuler.¹⁶

Salah satu mekanisme yang dapat menurunkan jumlah kolesterol yang diproduksi adalah dengan menggunakan mekanisme penghambat enzim *HMG-CoA reductase*. Semangka merah memiliki kandungan antioksidan yang menggunakan mekanisme tersebut. Berdasarkan beberapa penelitian, antioksidan yang terdapat pada semangka merah adalah *carotenoid* (*lycopene*) dan *flavonoid*. Semangka merah juga memiliki zat yang bersifat antihiperkolesterolemik atau antihiperlipidemik, yaitu asam amino (*citrulline*). Zat-zat tersebut memiliki mekanisme yang dapat menghambat enzim *HMG-CoA reductase* yang telah dibuktikan dapat menurunkan kadar kolesterol LDL pada penelitian yang dilakukan oleh Poduri *et al.* (2013), dan Georgina *et al.* (2011).^{12,14,17,18,19}

Lycopene adalah *carotenoid* yang terdapat dalam semangka merah. Zat aktif ini memiliki mekanisme penghambat sintesis kolesterol. Mekanisme spesifik adalah penghambatan *HMG-CoA reductase*, yang memicu *deacylation* dari *HMG-CoA* menjadi mevalonat. Dalam salah satu penelitian, aktivitas *HMG-CoA reductase* pada sel hewan terbukti sensitif terhadap regulasi negatif oleh produk sterol dan nonsterol dari jalur mevalonat. Bukti tersebut menunjukkan bahwa *lycopene* dapat menghambat sintesis kolesterol pada sel manusia

dengan menghambat aktivitas dan ekspresi *HMG-CoA reductase*.¹⁸

Flavonoid merupakan zat aktif lain yang terdapat dalam semangka merah. Mekanisme *flavonoid* mirip dengan *lycopene* karena dapat menghambat kerja enzim *HMG-CoA reductase*. Pada beberapa penelitian, didapatkan penurunan aktivitas *HMG-CoA reductase* pada hewan coba yang diberikan ekstrak daging semangka.¹⁹

Pada Tabel 4.3 dapat dilihat penurunan kadar kolesterol LDL pada kelompok yang diberi ekstrak etanol daging buah semangka merah. Kelompok III mengalami penurunan rata-rata kadar kolesterol LDL sebesar $23,518 \pm 7,35$ mg/dL, kemudian kelompok IV $30,583 \pm 6,30$ mg/dL, dan kelompok V $16,258 \pm 6,07$ mg/dL. Dengan menggunakan uji T-berpasangan dapat dilihat bahwa terdapat penurunan kadar kolesterol LDL yang signifikan antara sebelum dan sesudah pemberian ekstrak etanol daging buah semangka merah pada kelompok III, IV, dan V (Tabel 4.3 dan Gambar 4.1). Hasil ini menunjukkan bahwa mekanisme antioksidan (*lycopene* dan *flavonoid*) dan asam amino (*citrulline*) dapat bekerja dalam jalur sintesis kolesterol sehingga menurunkan kadar kolesterol LDL.

5. SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan analisis data yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol daging buah semangka merah (*Citrullus lanatus*) dapat menurunkan kadar kolesterol LDL pada tikus jantan galur wistar yang diberi pakan diet tinggi lemak dan propiltiourasil secara signifikan. Dosis yang paling besar merupakan dosis efektif dalam menurunkan kadar kolesterol LDL.

6. SARAN

Dari hasil penelitian dapat diberikan beberapa saran untuk penelitian selanjutnya. Saran pertama adalah perlu dilakukan penelitian mengenai metode pemberian diet tinggi lemak dalam satu kadang supaya setiap hewan coba mendapatkan diet dalam jumlah yang sama. Selanjutnya perlu dilakukan penelitian mengenai cara



memberi ekstrak pada hewan coba supaya hewan tersebut tidak muntah setelah diberi ekstrak serta perlu dilakukan penelitian lanjut mengenai efektivitas semangka merah yang berasal dari negara selain Indonesia dalam menurunkan kadar LDL.

UCAPAN TERIMA KASIH

Dalam penyusunan naskah ini, penyusun mendapatkan bantuan dalam bentuk bimbingan, arahan, dukungan dan doa dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penyusun ingin menyampaikan terima kasih kepada:

1. Dekan, Wakil Dekan I, Wakil Dekan II, Wakil Dekan III, dan kepala program studi, beserta staf Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani Dekan beserta staf Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani.
2. Hj. Indarti Trimurtini dr., M.Kes., MMRS sebagai dosen pembimbing utama dan Khomaini Hasan, Ph.D sebagai dosen pembimbing pendamping yang telah memberikan masukan, bimbingan, dan saran dalam penyusunan skripsi ini.
3. Ibunda, Ayahanda, dan seluruh keluarga yang selalu memberikan dukungan terbesar berupa doa yang tak ternilai selama proses penyelesaian skripsi ini.
4. Tim penguji yang telah memberikan masukan, arahan, dan saran dalam penyusunan naskah ini.
5. Semua pihak yang telah membantu, memotivasi dalam penyusunan skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu-persatu.

DAFTAR PUSTAKA

1. Shattat G. A Review Article on Hyperlipidemia: Types, Treatments and New Drug Targets. *Biomedical & Pharmacology Journal* 2014; 7: 399-405.
2. Wong S, Al-Sarraf A, Ignaszewski A. Dr D.S. Fredrickson: Founding Father of the Field of Lipidology. *BCM J* 2012; 54: 336-340.
3. Heart UK. Cholesterol: The Silent Killer. HUK. Berkshire. 2017.
4. Centers for Disease Control and Prevention. LDL and HDL: "Bad" and "Good" Cholesterol. CDC. Atlanta. 2015.
5. National Heart, Lung, and Blood Institute. What Causes High Blood Cholesterol. NHLBI. Bethesda. 2016.
6. World Health Organization. Global Health Observatory Data: Raised Cholesterol. WHO. Geneva. 2017.
7. Canadian Health Measures Survey. Heart health and cholesterol levels of Canadians, 2007 to 2009. <http://www.statcan.gc.ca/pub/82-625-x/2010001/article/11136-eng.htm>. 2015. [accessed August 3rd 2017]
8. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Situasi Kesehatan Jantung. Kemenkes RI. Jakarta. 2014.
9. Jones P. Comparing HMG-CoA Reductase Inhibitors. *Clinical Cardiology* 2003; 26: 16.
10. Harvard Health Publications. 11 foods that lower cholesterol. <https://www.health.harvard.edu/heart-health/11-foods-that-lower-cholesterol>. 2009. [accessed September 10th 2017]
11. The University of Texas Southwestern Medical Center. Beat the heat with heart healthy cantaloupe, honeydew, and watermelon. <http://www.utswnmedicine.org/stories/articles/year-2016/health-benefits-cantaloupe-watermelon.html>. 2016. [accessed August 3rd 2017]
12. Poduri A, Rateri D, Saha SK, Saha S, Daugherty. Citrullus lanatus 'Sentinel' (Watermelon) Extract Reduces Atherosclerosis in LDL Receptor Deficient Mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2013; 24: 882-6.
13. Massa N, Silva A, Oliveira C, Costa M, Persuhn D, Barbosa C, *et al.* Supplementation with Watermelon Extract Reduces Total Cholesterol and LDL Cholesterol in Adults with Dyslipidemia under the Influence



- of the MTHFR C677T Polymorphism. *Journal of the American College of Nutrition* 2016; 35: 3-4.
14. Georgina E, Kingsley O, Esosa U, Helen N, Frank A, Anthony O. Comparative Evaluation of Antioxidant Effects of Watermelon and Orange, and Their Effects on Some Serum Lipid Profile of Wistar Albino Rats. *International Journal of Nutrition and Metabolism* 2011; 3: 99-100.
 15. Harsa I. Efek Pemberian Diet Tinggi Lemak Terhadap Profil Lemak Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). Surabaya: Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma. 2014.
 16. Lieberman M, Marks A. *Basic Medical Biochemistry: A Clinical Approach*. 4th ed. Baltimore Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.p. 626-7.
 17. Tarek A, El-Adawy, Taha K. Characteristics and Composition of Watermelon, Pumpkin, and Paprika Seed Oils and Flours. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2001; 49: 1253–1259.
 18. Palozza P, Catalano A, Simone R, Mele M, Cittadini A. Effect of Lycopene and Tomato Products on Cholesterol Metabolism. *Annals of Nutrition and Metabolism* 2012; 61: 128-9.
 19. Lairin F, Lyrawati D, Soeharto S. Watermelon (*Citrus vulgaris*) White Pulp Extract Decreases Total Cholesterol and Hydroxy-Methylglutaryl-CoA Reductase Activity in Hypercholesterolemic Rats. *Jurnal Kedokteran Brawijaya* 2016; 29: 108.

PENELITIAN

Karakteristik Pasien yang Menjalani Pemeriksaan Renografi Konvensional di RSUP Dr. Hasan Sadikin Periode Tahun 2012 - 2016

Dellaneira Setjiadi¹, A. Hussein S. Kartamihardja²,
Rd. Erwin Affandi S. K.³

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Bandung.

²Departemen Ilmu Kedokteran Nuklir dan Pencitraan Molekuler, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Bandung.

³Departemen Ilmu Kedokteran Nuklir dan Pencitraan Molekuler, RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung.

ABSTRAK

Latar Belakang: Renografi konvensional ialah suatu metode pemeriksaan berbasis kedokteran nuklir yang digunakan untuk mengukur fungsi ginjal relatif. Renografi merupakan pemeriksaan yang ideal karena dapat mengatasi kekurangan metode pemeriksaan lain dengan tujuan serupa. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik pasien dewasa yang menjalani pemeriksaan renografi konvensional di Instalasi Kedokteran Nuklir dan Pencitraan Molekuler di RSUP Dr. Hasan Sadikin tahun 2012 – 2016.

Metode: Penelitian ini menggunakan studi desain deskriptif kuantitatif retrospektif dengan metode potong lintang. Data diambil dengan metode *total sampling* dari rekam medis pasien Instalasi Kedokteran Nuklir dan Pencitraan Molekuler RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung periode 2012–2016. Kriteria inklusi ialah seluruh berkas rekam medis pasien dewasa yang menjalani pemeriksaan renografi konvensional. Kriteria eksklusi ialah data rekam medis tidak lengkap, rusak, ataupun hilang. Analisa data dilakukan dengan menggunakan *Microsoft Excel* 2013.

Hasil: Terdapat 349 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dari 400 sampel yang terkumpul. Pasien sebagian besar berasal dari kelompok usia 55-59 tahun (18,05%) dan didominasi laki – laki sebanyak 247 (70,77%) subjek dan perempuan 102 (29,23%) subjek. Diagnosis penyakit yang menjadi indikasi pemeriksaan renografi konvensional dalam kelompok penyakit prerenal, renal dan post renal masing-masing 13 (3,72%) subjek, 181 (51,86%), dan 155 (44,41%) subjek secara berurutan. Penyakit ginjal kronis ditemukan pada 130 (37,25%) subjek, penyakit batu ginjal sebanyak 115 (32,95%) subjek.

Kesimpulan: Pemeriksaan renografi konvensional lebih banyak dilakukan pada jenis kelamin laki-laki dibandingkan perempuan, dengan kelompok usia 55-59 tahun. Indikasi pemeriksaan paling banyak adalah kelompok penyakit renal, diikuti dengan penyakit post renal. Riwayat hemodialisis sering ditemukan pada pasien yang menjalani pemeriksaan renografi. Nefropati merupakan diagnosis terbanyak berdasarkan kurva hasil pemeriksaan renografi.

Kata Kunci: Alat Diagnostik, Karakteristik Pasien Dewasa, Renografi Konvensional



ABSTRACT

Background: Basic renography is a nuclear medicine imaging method to assess relative renal function. It is considered as an ideal examination, since it has an ability to overcome the disadvantages of the other present methods with similar purpose. The aim of this study is to provide the characteristics of adult patients underwent basic renography at Dr. Hasan Sadikin General Hospital (RSHS) in 2012 – 2016.

Methods: This research was conducted using descriptive quantitative retrospective design with cross-sectional method. Data collected from medical records of patients who underwent renography examination in Departement of Nucelar Medicine and Molecular Imaging from 2012 to 2016 using total sampling method. All medical records of adult patients were included and incomplete medical records were excluded. Data analysis was made using Microsoft Excel 2013.

Results: From 400 subjects, 348 were included in this study, male 247 (70,77%) subjects and female 102 (29,23%) subjects. Majority of age group is between 55-59 years old (18,05%). Pre-renal, renal and post renal disease groups were 13 (3,72%), 181 (51,86%), and 155 (44,41%) subjects, respectively. Chronic kidney disease was found in 130 (37,25%) subjects, nephrolithiasis in 115 (32,95%) subjects.

Conclusion: Male was the majority subjects underwent basic renography examinations. Subjects belonged to most age group 55-59 years old. Dominant clinical diagnosis indicating renography examination was the renal diease group, followed by the post renal disease group. History of hemodialysis was commonly found in subjects who underwent basic renography examinations. Nephropathic kidney was the most diagnosis based on renography examination results.

Keywords: Basic Renography, Clinical Characteristics, Diagnostic Tool

1. PENDAHULUAN

Penyakit ginjal yang paling sering ditemui di Indonesia, adalah gagal ginjal dan nefrolitiasis (batu ginjal).¹ Prevalensi gagal ginjal kronis secara global masih tinggi yaitu sekitar 11% sampai 13% dengan mayoritas sudah mencapai stage 3.² Prevalensi nefrolitiasis di Jawa Barat menempati urutan ke-3 tertinggi di Indonesia, yaitu sebesar 0,8%.¹ Kedua penyakit ini sama-sama memiliki peningkatan yang signifikan.³

Penegakan diagnosis penyakit ginjal kronis memerlukan serangkaian pemeriksaan untuk mencari indikator kerusakan ginjal.² Baku emas untuk pemeriksaan fungsi ginjal ialah melalui pengukuran *glomerular filtration rate* (GFR).⁴ Prosedur baku emas untuk penegakan diagnosis batu ginjal ialah pemeriksaan *Intravenous Pyelogram* (IVP). Prosedur diagnostik ini memiliki beberapa kekurangan diantaranya bersifat invasif dan bergantung pada kadar kreatinin.⁵

Renografi konvensional ialah suatu metode pemeriksaan berbasis kedokteran nuklir yang dapat digunakan

untuk mengukur fungsi ginjal relatif. Integrasi dari gejala klinis dan hasil pemeriksaan renografi dapat digunakan sebagai informasi untuk menegaskan diagnosis sekaligus menentukan perkiraan prognosis bagi pasien yang diduga menderita atau sedang menderita penyakit ginjal. Renografi merupakan pemeriksaan yang dianggap ideal karena dapat mengatasi kekurangan yang terdapat pada metode pemeriksaan lain dengan tujuan serupa.⁶

Pemeriksaan renografi konvensional sudah sejak lama dapat dilakukan di Instalasi Kedokteran Nuklir dan Pencitraan Molekuler Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin (RSHS), namun hingga saat ini belum ada data yang menggambarkan karakteristik pasien dewasa yang menjalani pemeriksaan tersebut. Tujuan penelitian ini ialah untuk mengetahui karakteristik



pasien yang menjalani pemeriksaan renografi konvensional.

2. METODE

Penelitian dilakukan pada bulan Mei - Juni 2017 di Instalasi Kedokteran Nuklir dan Pencitraan Molekuler RSHS Bandung. Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian yang bersifat deskriptif kuantitatif non-analitik dengan metode potong lintang. Data yang digunakan adalah data sekunder yang berasal dari rekam medis pasien. Pengambilan data dilakukan

Analisis dilakukan secara deskriptif untuk menghitung frekuensi dan persentase. Karakteristik yang diambil ialah usia, jenis kelamin, penyakit yang menjadi indikasi pemeriksaan renografi, riwayat hemodialisa, riwayat operasi ginjal, dan hasil pemeriksaan renografi. Hasil pemeriksaan renografi dikelompokkan menjadi 7 macam, ginjal kanan dan ginjal kiri dinilai secara terpisah.⁸ Penyakit yang menjadi indikasi pemeriksaan renografi konvensional dikelompokkan menjadi penyakit pre-renal, renal dan post-renal. Penelitian ini telah mendapatkan izin dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin Bandung dengan nomor surat LB.02.01/X.2.2.1/97/3/2017.

3. HASIL PENELITIAN

Terdapat 349 sampel dari 400 berkas rekam medis yang memenuhi syarat kriteria inklusi. Dari 51 rekam medik yang dieksklusi, sebagian besar karena ketidaklengkapan berkas rekam medis. Subjek laki-laki yang menjalani pemeriksaan renografi konvensional sebanyak 247 (70,77%) orang dan perempuan sebanyak 102 (29,22%) orang.

secara retrospektif dengan metode *total sampling*.

Kriteria inklusi berupa rekam medis pasien dewasa di atas 19 tahun sesuai dengan kriteria WHO⁷, yang menjalani pemeriksaan renografi konvensional pada periode 1 Januari 2012 – 31 Desember 2016. Kriteria eksklusi ialah berkas rekam medis yang tidak lengkap, rusak atau hilang. Data yang telah dikumpulkan diolah menggunakan program *Microsoft* Klasifikasi diagnosis topik ke klasifikasi hasil pemeriksaan belum

Tabel 1. Karakteristik Subjek Berdasarkan Jenis Kelamin dan Kelompok Usia

Usia	Laki – laki	Perempuan
20-24	11	1
25-29	8	2
30-34	11	4
35-39	18	10
41-44	17	13
45-49	32	12
51-54	29	17
55-59	44	19
61-64	42	13
65-69	15	3
70-74	15	7
75-79	4	1
80-85	1	0
85+	0	0
Total	247	102

Keterangan: Pengelompokan usia yang diambil dari WHO.⁹

Tabel 2. Karakteristik Subjek Berdasarkan Jenis Kelamin dan Kelompok Penyakit yang Menjadi Indikasi Pemeriksaan Renografi

Jenis Kelamin	Penyakit yang Menjadi Indikasi Pemeriksaan Renografi			Total
	Pre-Renal	Renal	Post-Renal	
Laki – laki	11	131	105	247
Perempuan	2	50	50	102



Total	13	181	155	349
--------------	----	-----	-----	-----

Tabel 3. Karakteristik Subjek Berdasarkan Jenis Kelamin Dan Hasil Pemeriksaan Renografi Masing-Masing Ginjal

Hasil Pemeriksaan Renografi	Jenis Kelamin				Total
	Laki – laki		Perempuan		
	Kanan	Kiri	Kanan	Kiri	
1) Normal	20	19	15	17	35
2) Retensi ringan	59	50	19	19	78
3) Retensi moderat	6	14	5	2	11
4) Retensi berat	2	3	1	1	3
5) Obstruksi uropati	21	15	12	5	33
6) Nefropati	125	119	41	48	166
7) Ginjal tidak berfungsi	20	21	9	10	29
Total	247	247	102	102	349

Tabel 4. Karakteristik Subjek Berdasarkan Jenis Kelamin Dengan Riwayat Hemodialisa dan Operasi Ginjal

Riwayat	Jenis Kelamin		Total
	Laki – laki	Perempuan	
Hemodialisa	91	27	118
Operasi Ginjal	62	34	96
Total	153	61	214

4. PEMBAHASAN

Pada penelitian ini ditemukan 51 (12,75%) berkas rekam medik yang masuk kriteri eksklusi, sebagian besar karena ketidaklengkapan berkas rekam medis. Subjek laki-laki yang menjalani pemeriksaan renografi konvensional sebanyak 247 (70,77%) orang dan perempuan sebanyak 102 (29,22%) orang.

Subjek laki – laki yang menjalani pemeriksaan renografi konvensional jumlahnya jauh lebih banyak dibandingkan perempuan. Hal ini sesuai

dengan literatur yang menyatakan bahwa penyakit ginjal lebih sering terjadi pada pasien dengan jenis kelamin laki-laki.¹⁰ Hasil ini juga sesuai dengan literatur yang mencatat bahwa laki-laki memiliki kecenderungan untuk mengalami *end stage renal disease* (ESRD) 64% lebih besar dibandingkan dengan perempuan.¹¹ Dapat diasumsikan, jenis kelamin laki-laki lebih banyak mengalami penyakit ginjal dikarenakan untuk nilai kreatinin yang sama, laki-laki cenderung dianggap memiliki fungsi ginjal yang lebih baik karena adanya memiliki massa otot dan produksi kreatinin yang lebih banyak.¹² Laki-laki juga diasumsikan memiliki faktor risiko untuk terjadinya penyakit ginjal lebih banyak dari perempuan. Faktor risiko terjadinya penyakit ginjal diantaranya hipertensi, diabetes, penyakit kardiovaskular, hiperlipidemia, obesitas dan kebiasaan merokok.¹³

Kelompok usia subjek yang paling banyak ialah kelompok usia 55-59 tahun sebanyak 63 (18,05%) subjek. Hal ini sesuai dengan kondisi fisiologi ginjal, yaitu makin bertambah usia akan terjadi penurunan ukuran dan fungsi ginjal secara linear.¹⁴ Jumlah nefron akan berkurang akibat akumulasi *oxidative stress* dan proses – proses inflamasi yang pernah terjadi. Perubahan-perubahan ini akan menyebabkan penurunan vaskularisasi ginjal dan pola perfusi ginjal sehingga akan mengurangi jumlah nefron.¹⁵ Kecepatan kerusakan dan pengurangan jumlah nefron terjadi semakin cepat pada rentang usia 40-80 tahun. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang menggambarkan 3 kelompok usia subjek yang paling banyak menjalani pemeriksaan renografi ialah kelompok usia 51-54, 55-59 dan 60-64 tahun sebanyak 46,98%.

Penyakit yang termasuk kelompok penyakit renal merupakan penyakit yang paling banyak menjadi indikasi untuk pemeriksaan renografi konvensional yaitu sebanyak 181 (51,86%) subjek, diikuti post-renal sebanyak 155 (44,41%) subjek dan pre-renal sebanyak 13 (3,72%). Kelompok renal, gagal ginjal kronis merupakan penyakit yang paling banyak yaitu 130 (37,25%) subjek. Hasil

ini sesuai dengan tingginya angka prevalensi gagal ginjal kronis secara global yaitu sekitar 11% sampai 13% dengan mayoritas keparahan telah mencapai *stage 3*.² Urutan kedua diagnosis yang paling sering menjadi indikasi pemeriksaan renografi konvensional ialah penyakit kelompok post renal yaitu 155 (44,41%) subjek. Pada kelompok ini penyakit nefrolitiasis yang paling banyak ditemukan, yaitu sebanyak 115 (32,95%) subjek. Prevalensi nefrolitiasis di Jawa Barat menempati urutan ke-3 tertinggi di Indonesia, yaitu sebesar 0,8%. Banyaknya subjek yang menderita nefrolitiasis juga sesuai dengan data penelitian dari RS Dr. Kariadi yang mencatat adanya peningkatan signifikan jumlah pasien yang menderita penyakit batu ginjal. Tercatat jumlah penderita batu ginjal naik dari 32,8% (2003) menjadi 39,1% (2005) dibandingkan seluruh kasus urologi dan sebagian besar batu saluran kemih bagian atas (batu ginjal dan ureter).¹ Hipertensi merupakan penyakit yang paling banyak ditemukan dari kelompok pre-renal yaitu sebanyak 9 (2,58%) subjek.

Pada penelitian ini hasil pemeriksaan renografi pasien dikelompokkan menjadi 7 macam diagnosis berdasarkan kurva dan fungsi secara terpisah antara ginjal kanan dan ginjal kiri.⁹ Kemampuan untuk menggambarkan fungsi ginjal secara terpisah ini merupakan keunggulan dari pemeriksaan renografi bila dibandingkan dengan metoda pemeriksaan yang lain dengan tujuan serupa. Hasil pemeriksaan renografi yang tidak bergantung terhadap kreatinin dan rendah risiko untuk terjadinya reaksi terhadap radiofarmaka menjadi keunggulan tambahan dari penggunaan renografi dibandingkan penunjang lain dengan tujuan serupa.¹³ Nefropati ginjal kanan merupakan diagnosis berdasarkan hasil pemeriksaan renogram yang paling banyak ditemukan yaitu 166 subjek, dan lebih banyak ditemukan pada laki-laki dibandingkan perempuan yaitu 125 dibandingkan 141 subjek. Nefropati pada ginjal kiri ditemukan pada 167 subjek, terdiri dari

119 laki-laki dan 48 perempuan. Banyaknya diagnosis nefropati berdasarkan hasil pemeriksaan renografi sesuai dengan literatur yang mencatat bahwa nefropati merupakan penyakit ginjal paling sering ditemukan.¹¹ Retensi urine ringan ditemukan pada 69 ginjal kanan subjek dan sebanyak 78 ginjal kiri.

Subjek dengan riwayat pernah menjalani hemodialisa ditemukan pada 118 (33,81%) subjek, terdiri dari laki-laki 91 (36,42%) dan perempuan 27 (26,47%) subjek. Pemeriksaan renografi merupakan pemeriksaan yang berfungsi sebagai alat diagnostik.¹⁵ Pemeriksaan ini tidak akan memberikan informasi tambahan pada pasien dengan riwayat beberapa kali menjalani hemodialisa, karena pasien telah berada pada *end-stage renal disease* (ESRD) yang setara dengan *chronic kidney disease* (CKD) *stage 5* yang berarti kedua ginjalnya sudah tidak berfungsi. Pada pasien tersebut pemeriksaan renografi tidak diperlukan lagi untuk menegaskan diagnosis maupun untuk *follow up*.¹⁰ Penyebab masih banyaknya subjek yang dirujuk untuk pemeriksaan renografi walaupun sudah menjalani hemodialisa perlu diteliti lebih lanjut.

Riwayat operasi ginjal ditemukan pada 96 (27,51%) subjek, terdiri dari 62 (25,10%) subjek laki-laki dan 34 (9,74%) subjek perempuan.

5. KESIMPULAN

Penelitian ini menyimpulkan bahwa laki-laki lebih banyak dirujuk untuk menjalani pemeriksaan renografi konvensional dibandingkan dengan perempuan dengan kelompok usia terbanyak adalah pada rentang 51-64 tahun. Riwayat operasi ginjal ditemukan lebih banyak pada laki-laki dibandingkan perempuan. Kelompok penyakit renal merupakan penyakit yang paling banyak menjadi indikasi untuk pemeriksaan renografi konvensional.

Kelompok penyakit renal didominasi oleh penyakit gagal ginjal kronis. Nefropati merupakan diagnosis berdasarkan hasil pemeriksaan

renogram yang paling banyak ditemukan terutama pada laki-laki.

Riwayat hemodialisis sering dijumpai pada pasien yang menjalani pemeriksaan renografi. Sementara riwayat operasi ginjal masih jarang ditemukan pada pasien yang menjalani pemeriksaan renografi konvensional.

6. SARAN

- Sebaiknya dilakukan dengan menggunakan populasi sampel yang lebih banyak agar dapat lebih akurat dalam menganalisis hasil.
- Metode pengarsipan rekam medis pasien diharapkan dapat lebih terstruktur dan terorganisir agar dapat menunjang dan mempermudah pengambilan data penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Putra MMA, Fauzi A. Nefrolitiasis. Bandar Lampung: Universitas Lampung 2016; 5: 69–73.
- Anothaisintawee T, Rattanasiri S, Ingsathit A. Prevalence of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Nephrology* 2009; 71: 244–254.
- Prodjosudjadi W, Suhardjono A. End Stage Renal Disease in Indonesia: Treatment Development. *Spring* 2009; 19: 33–36.
- Anderson J, Glynn LG. Definition of chronic kidney disease and measurement of kidney function in original research papers: A review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 2793–2798.
- Intravenous Pyelogram. Available from: <http://www.radiologyinfo.org/en/info.cfm?pg=ivp>. Diunduh tanggal 14 November 2016
- Taylor A, Schuster DM, Alazraki N. *Clinician's Guide to Nuclear Medicine*. 2000. 45 – 61.
- WHO Age Grouping available from: <https://seer.cancer.gov/stdpopulations/world.who.html>
- Maisey MN, Britton KE, Gilday DL. *Clinical Nuclear Medicine*. 2 ed. Cambridge: Chapman and Hall Medical; 1991. p. 106.
- Ahmad OB, Boschi-pinto C, Lopez AD. Age Standardization of Rates : A New WHO Standard GPE Discussion Paper Series No. 31. World Health Organization. 2001.
- Harrison S. *Internal Medicine*. 2008. Epub ahead of print 2008. DOI: 10.1007/978-3-642-03709-2. P. 1645
- Centers for Disease Control and Prevention. Chronic kidney disease surveillance system website. <http://www.cdc.gov/ckd>. Accessed March 9 2017.
- Tortora GJ, Derrickson B. *Principles of Anatomy and Physiology* 12 ed. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2009. p. 1020-1023.
- Levey AS et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives-a position statement from kidney disease improving global outcomes. *Kidney Int*. 2007;72(3):247-59.
- Pounds LL, Teodorescu VJ. Chronic kidney disease and dialysis access in women. *J Vasc Surg*. 2013;57: 49-53S.
- McCance Kathryn L, Huether Sue E, Brashers Valentina L. *Pathophysiology the Biologic Basis for Disease in Adults and Children*. 6 ed. Philadelphia: Mosby Elsevier's; 2010. p.1344



PENELITIAN

Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Batang Kelor (*Moringa oleifera* Lam.) sebagai Hepatoprotektor

Studi eksperimen pada Tikus Wistar yang Diinduksi CCl₄

Nabella Meriem Annisa Fitri¹, Linlin Haeni², Emma Mardiyah³

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi

²Bagian Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi

³Bagian Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi

ABSTRAK

Pendahuluan: Uji fitokimia terhadap kulit batang kelor (*Moringa oleifera* Lam.) mengandung flavonoid, steroid, dan alkaloid, yang berfungsi sebagai hepatoprotektor.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit batang kelor terhadap gambaran mikroskopis hepar tikus wistar yang diinduksi CCl₄.

Metode: Penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus yang dibagi atas 5 kelompok. Perlakuan terdiri dari: kontrol negatif (K1), kontrol positif (K2), perlakuan dosis ekstrak 100 mg/Kg BB (K3), dosis ekstrak 250 mg/Kg BB (K4) dan dosis ekstrak 500 mg/Kg BB (K5). Perlakuan diberikan setiap hari selama 7 hari. Pada hari ke 8 tikus dimatikan, dibedah, dan diambil organ hepar untuk dibuat sediaan histopatologi dengan pewarnaan HE.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan terdapat degenerasi dan nekrosis pada K2, K3, K4, K5, dengan derajat kerusakan yang bervariasi.

Simpulan: Dari hasil uji *Post Hoc Tukey* menunjukkan bahwa baik degenerasi maupun nekrosis dari kelompok perlakuan berbeda secara signifikan ($p < 0,05$). Hal ini berarti bahwa pemberian ekstrak kulit batang kelor dosis 100 mg/KgBB, 250 mg/KgBB, dan 500 mg/KgBB berpengaruh terhadap gambaran mikroskopik hepar tikus wistar yang diinduksi CCl₄. Peneliti selanjutnya dapat meneliti dosis efektif untuk penggunaan ekstrak kulit batang kelor sebagai hepatoprotektor.

Kata Kunci: Kulit batang kelor, CCl₄, hepatoprotektor

ABSTRACT

Phytochemical tests of moringa stem bark (Moringa oleifera Lam.) have shown that it contains flavonoids, steroids, and alkaloids which function as hepatoprotectors. The purpose of this research was to know the effect of moringa stem bark ethanol extract on the microscopic image of CCl₄-induced wistar rat's liver. This study used 25 rats that were divided into 5 groups. The treatment groups consisted of a negative control group (K1), a positive control group (K2), treatment group using an extract dose of 100 mg/kgBW (K3), 250 mg/kgBW (K4), and 500 mg/kg BB (K5). These doses were given daily for 7 days. On the 8th day, the rats were euthanized and dissected to remove the liver for histopathologic



preparations with HE staining. The results showed that there was degeneration and necrosis in K2, K3, K4, K5, with varying degrees of damage. The Post Hoc Tukey test results showed that both the degeneration and necrosis of the treatment group were significantly different ($p < 0.05$). Based on these results, the stem extract doses of 100 mg/kgBW, 250 mg/kgBW and 500 mg/kgBW have an effect on the microscopic image of wistar rat liver induced with CCl_4 . Further research can search the effective dose for the use of kelor bark extract as hepatoprotector.

Keywords: Bark of moringa, CCl_4 , hepatoprotector

1. PENDAHULUAN

Sirosis hepar ditandai dengan adanya perubahan sel hepar yang normal menjadi abnormal diikuti dengan pembentukan jaringan ikat.^[1] Kerusakan sel dapat disebabkan oleh mekanisme apoptosis dan/atau nekrosis. Nekrosis adalah kematian sel yang tidak terprogram yang salah satu prosesnya melalui mekanisme oksidasi.^[1,2] Kerusakan sel hepar akibat mekanisme oksidasi dapat dihambat menggunakan antioksidan. Sejumlah penelitian telah menunjukkan berbagai antioksidan pada tanaman untuk memperbaiki kerusakan sel hepar.^[3] WHO merekomendasikan untuk peneliti-peneliti selanjutnya agar meneliti pemakaian herbal dalam pemeliharaan kesehatan masyarakat baik untuk pencegahan maupun pengobatan.^[4,5]

Salah satu tanaman yang memiliki kandungan antioksidan adalah tanaman kelor yang memiliki nama latin *Moringa oleifera* Lam. Kelor merupakan salah satu dari 14 spesies dari keluarga Moringaceae yang termasuk dalam genus *Moringa*.^[3]

Pada percobaan Kumar, dkk. ekstrak metanolik daun kelor dan bunga kelor menunjukkan hasil yang signifikan sebagai hepatoprotektor pada hepar tikus yang diinduksi oleh karbon tetraklorida (CCl_4). Hal ini disebabkan kemampuan ekstrak bunga kelor untuk menghambat mediator inflamasi dan mencegah sel hepar menjadi rusak karena dapat menormalkan perubahan enzim hepar yang dihasilkan oleh CCl_4 .^[6] Penelitian Hugar dan Nanjappaiah menunjukkan adanya efek hepatoprotektor pada tikus yang

diberikan ekstrak kulit polong kelor. Kandungan flavonoid pada kulit polong kelor diyakini dapat menghambat aktifitas sitokrom P-450 aromatase sehingga dapat mendukung regenerasi sel hepar.^[3]

Pada tahun 2012, Hugar dan Nanjappaiah telah melakukan penelitian pada tikus yang diberikan ekstrak kulit polong kelor dengan pemberian dosis sebesar 100 mg/kg BB, 250 mg/kg BB, dan 500 mg/kg BB secara peroral untuk melihat apakah ekstrak tersebut dapat mencegah kerusakan sel hepar yang dirusak oleh CCl_4 .^[3] Pemberian ekstrak kulit polong kelor dengan dosis sebesar 500 mg/kg BB menunjukkan gambaran histopatologi yang menyerupai kontrol normal dibandingkan dengan pemberian dosis sebesar 100 mg/kg BB dan 250 mg/kg BB.^[3] Ekstrak kulit batang kelor dengan dosis 100 mg/KgBB, 200 mg/KgBB, dan 400 mg/KgBB tidak berpengaruh terhadap gambaran mikroskopik ginjal tikus wistar yang diinduksi aloksan, namun belum ada penelitian sebelumnya yang menggunakan ekstrak etanol kulit batang kelor sebagai hepatoprotektor pada tikus yang diinduksi dengan CCl_4 .^[7]

Kulit batang kelor yang memiliki kandungan antioksidan seperti flavonoid, alkaloid, dan steroid diduga dapat mencegah kerusakan sel hepar.^[8] Pemberian CCl_4 diharapkan dapat memberikan gambaran kerusakan sel hepar seperti pada penderita sirosis hepatitis. Pada penelitian Ruqiah, terbukti dengan pemberian CCl_4 secara injeksi intraperitoneal sebanyak 1 ml/kg BB selama 24 jam dapat memberikan kerusakan hepar.^[9] CCl_4 merupakan zat xenobiotik yang dapat merusak sel



hepar.^[10] CCl₄ berubah menjadi radikal bebas terlebih dahulu untuk menyebabkan peroksidasi lipid pada membran dan organel sel hepar sehingga terjadi nekrosis, pada sel hepar.^[11]

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian ekstrak etanol kulit batang kelor terhadap penurunan jumlah sel hepar yang mengalami nekrosis pada tikus wistar yang diinduksi CCl₄ sebesar 1 ml/kg BB selama 24 jam dengan membandingkan dosis yang telah digunakan oleh Hugar dan Nanjappaiah yaitu 100 mg/kg BB, 250 mg/kg BB, dan 500 mg/kg BB.

2. METODE

Penelitian ini bersifat eksperimental dengan metode *post test only*. Subjek pada penelitian ini menggunakan tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar dengan jumlah 25 ekor yang diperoleh dari satu sumber yaitu Biofarma Bandung dengan berat badan dan usia yang sama sehingga mempunyai *homogeneity*. Untuk dapat dilakukan penelitian, tikus harus memenuhi kriteria inklusi yaitu tikus yang berjenis kelamin jantan, berusia 2-3 bulan, memiliki berat badan 150-200 gram, coba bergerak aktif, nafsu makan baik, dan tidak ditemukan kelainan anatomi.

Tikus yang memiliki kriteria eksklusi tidak dapat diteliti. Kriteria eksklusi berupa hewan coba yang sakit dan mati pada masa adaptasi. Pada saat percobaan terdapat kriteria *drop out*, yaitu tikus mati pada saat perlakuan.

Variabel-variabel yang digunakan dalam penelitian ini terdiri atas dua kelompok variabel, yaitu variabel independen dan variabel dependen. Yang termasuk variabel independen adalah ekstrak etanol kulit batang kelor (*Moringa oleifera* Lam.) dan CCl₄, sedangkan yang termasuk variabel dependen atau variabel terikat yaitu kerusakan sel hepar tikus yang dilihat secara mikroskopik.

Pada penelitian ini, alat yang digunakan untuk membuat ekstrak etanol kulit batang kelor berupa maserator dan

rotary evaporator. Kemudian alat-alat lain dibagi menjadi dua, yaitu alat untuk tikus dan pembuatan sediaan. Alat yang digunakan untuk tikus berupa kandang tikus serta tempat makan dan minum tikus. Alat yang digunakan untuk pembuatan sediaan berupa talenan, pisau scalpel, pinset, saringan, *tissue cassetes*, mesin *processor* otomatis, mesin *vaccum*, mesin blocking, mesin mikrotom, pisau mikrotom, *water bath* 46°C, *freezer* (-20 °C), rak khusus untuk pewarnaan, oven 60 °C, *slide holder*, *object glass*, dan *cover glass*.

Bahan yang dibutuhkan adalah batang kelor yang didapatkan dari pekarangan warga di Gunung Bohong, Cimahi, Jawa Barat yang sudah dideterminasi di Institut Teknologi Bandung, CCl₄ yang didapatkan dari Fakultas MIPA Unjani, air minum, dan pelet sebagai pangan tikus. Bahan-bahan untuk membuat preparat adalah *Buffer Neutral Formalin* (BNF) 10%, alkohol 70%, alkohol 80%, alkohol 90%, alkohol absolut I, alkohol absolut II, formalin, paraffin cair, dan bahan lainnya yang diperlukan untuk pembuatan *Hematoksin-Eosin* (HE) seperti pewarna hematoksin dan eosin.

Proses pembuatan ekstrak kulit batang kelor yaitu dengan mengeringkan kulit batang kelor pada suhu 50°C selama 24 jam menggunakan oven. Kulit batang yang telah kering kemudian dihancurkan menjadi serbuk dan dimaserasi dengan menggunakan etanol 96% yang didiamkan selama 24 jam. Selanjutnya hasil dari maserasi etanol ini disaring dengan menggunakan kertas saring sehingga didapat maserat. Maserat yang telah didapat lalu dievaporasi menggunakan *rotary vacuum evaporator*. Ekstrak kulit batang kelor yang diperoleh disimpan di dalam kulkas.

Setiap kelompok perlakuan masing-masing terdiri dari 5 ekor tikus, sehingga jumlah hewan coba pada penelitian ini sebanyak 25 ekor. Setiap kelompok diaklimatisasi selama 7 hari dan diberikan makanan sebanyak 15-20 g/ekor/hari dan air minum sebanyak 10 ml/100 grBB/hari dengan cara *ad libitum*.



Selanjutnya dilakukan penimbangan berat badan untuk memastikan tikus sudah masuk dalam kriteria inklusi. Kelompok 1 sebagai kontrol negatif hanya diberikan pakan dan minum selama 9 hari. Kelompok 2 sebagai kontrol positif pada hari ke-8 diinjeksi CCl₄ dosis 1 ml/kgBB. Kelompok 3 sebagai perlakuan 1 (K3) diberikan ekstrak kulit batang kelor dosis 100 mg/kgBB pada hari ke-1 sampai ke-7, dan pada hari ke-8 diinjeksi CCl₄ dosis 1 ml/kgBB. Kelompok 4 sebagai perlakuan 2 (K4) diberikan ekstrak kulit batang kelor dosis 250 mg/kgBB pada hari ke-1 sampai ke-7, dan pada hari ke-8 diinjeksi CCl₄ dosis 1 ml/kgBB. Kelompok 5 sebagai perlakuan 3 (K5) diberikan ekstrak kulit batang kelor dosis 500 mg/kgBB. Pakan diberikan sebanyak 15-20 g/ekor/hari dan minum *ad libitum*.

Ekstrak kulit kelor diberikan secara peroral dengan sonde oral dan CCl₄ diberikan secara intraperitoneal menggunakan *disposable syringe*. Tikus diperlakukan dengan prinsip 3R dan 5F selama perlakuan.

Tikus dimatikan menggunakan teknik inhalasi dengan gas karbon dioksida (CO₂) dan dilakukan laparotomi untuk diambil organ hatinya. Kemudian dilanjutkan pembuatan preparat histologi. Tikus terminasi dengan insinerator berdasarkan *AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals*.^[12]

Pengamatan sediaan dilakukan dengan menggunakan mikroskop cahaya pada pembesaran 400x dalam lima pandang. Pengamatan dilakukan pada lima lapang pandang secara acak pada setiap preparat dan diteliti di tepi vena sentralis (zona 3) pada setiap kelompok. Di setiap lapangan pandang, dihitung secara acak dan dinilai skor tiap sel dengan model *histopathology scoring* Manja Roenigk sesuai Tabel 1.

Pengukuran selanjutnya dilakukan dengan cara menghitung jumlah sel normal (A), sel degenerasi parenkim (B), degenerasi hidropik (C), dan sel nekrosis (D) dari setiap lapang pandang preparat. Hasil pengukuran didapat dari (Ax1)+(Bx2)+(Cx3)+(Dx4) kemudian

hasil tersebut dibagi dengan (A+B+C+D) untuk memperoleh nilai rata-rata pada satu kelompok perlakuan maka nilai rata-rata pada setiap lapang pandang dibagi dengan jumlah sampel dari setiap perlakuan.^[13]

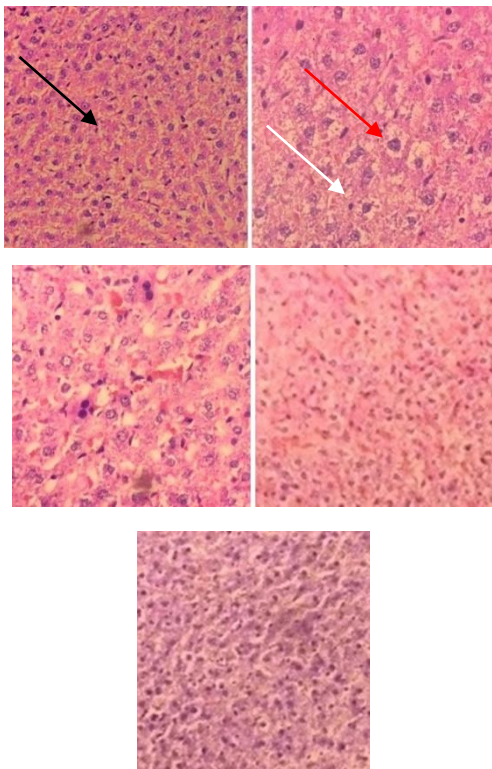
Penilaian histopatologi dilakukan menggunakan sistem skoring Manja Roenigk. Sel normal diberikan skor 1 poin, sel yang mengalami degenerasi parenkimatosia diberi skor 2 poin, sel yang mengalami degenerasi hidropik diberikan skor 3 poin, dan sel yang nekrosis diberikan skor 4 poin.^[13]

Data yang dihasilkan dianalisis secara statistik menggunakan program SPSS 25 dengan uji normalitas dan homogenitas. Data yang didapatkan berdistribusi normal dan homogen lalu dilanjutkan dengan uji *One Way Anova* untuk membandingkan satu kelompok dengan kelompok yang lainnya dan dilanjutkan *Post Hoc Test Tukey* untuk mengetahui kelompok mana yang paling bermakna dalam menurunkan kejadian kerusakan hepar.

3. HASIL PENELITIAN

3.2 Pengamatan Histologi secara Kualitatif dan Kuantitatif

Pengamatan secara mikroskopis didapatkan hasil yang berbeda-beda dari setiap kelompok perlakuan. Gambar 1 (A) adalah gambaran histopatologis kelompok kontrol negatif yang menunjukkan gambaran sel hepar normal. Sel hepar yang terlihat pada kelompok ini umumnya memiliki ciri-ciri: inti yang bulat, berbatas jelas, dan sinusoidnya teratur. Gambar 1 (B) adalah gambaran histopatologis kelompok kontrol positif yang menunjukkan kerusakan-kerusakan pada sel hepar.



Gambar 1. Gambaran mikroskopis kelompok K1 (A), K2 (B), K3 (C), K4 (D), dan K5 (E) terdapat sel hepar normal (panah hitam), degenerasi hidropik (panah merah), nekrosis (panah putih), dan degenerasi parenkim (panah hijau) pada perbesaran 400x.

Kerusakan sel hepar yang terlihat adalah degenerasi parenkimatososa (sitoplasma mulai keruh), degenerasi hidropik (sel membengkak dengan gambaran yang khas berupa vakuola kecil hingga besar), dan sel nekrosis seperti piknotik (inti berwarna ungu sampai hitam dengan ukuran yang mengecil akibat pepadatan inti sel), ataupun kariolisis yang memiliki gambaran sel kosong tanpa inti sel. Gambaran mikroskopis kelompok ekstrak etanol kulit batang kelor 100 mg/KgBB/hari (Gambar 1A) sudah terlihat memiliki sel yang relatif lebih baik dibandingkan dengan kontrol positif. Hal ini terlihat dari gambaran sel hepar yang

masih mengalami degenerasi parenkimatososa yang merupakan derajat degenerasi paling ringan dengan ukuran sel yang membesar dan sitoplasma yang keruh. Selain itu masih terlihat adanya sel hepar yang mengalami degenerasi hidropik dengan gambaran vakuola pada sitoplasmanya dan nekrosis dengan inti sel yang mengalami kariolisis dengan gambaran kromatin inti menjadi padat atau seperti mata hilang namun jumlah yang lebih sedikit dibandingkan dengan kontrol positif.

Gambaran mikroskopis kelompok ekstrak etanol kulit batang kelor 250 mg/KgBB/hari (Gambar 1D) terlihat memiliki sel yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok kontrol positif dan kelompok ekstrak etanol kulit batang kelor 100 mg/KgBB/hari. Pada Gambar 1E terlihat adanya gambaran sel hepar yang mengalami degenerasi parenkimatososa, nampak juga sel hepar yang mengalami degenerasi hidropik dan nekrosis dengan jumlah yang lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok kontrol positif dan kelompok ekstrak etanol kulit batang kelor 100 mg/KgBB/hari.

Pengukuran selanjutnya dilakukan secara kuantitatif. Pengukuran dilakukan dengan cara menghitung jumlah sel hepar yang normal (A), sel degenerasi parenkim (B), degenerasi hidropik (C), dan sel nekrosis (D) di setiap preparatnya. Hasil perhitungan dapat dilihat pada Tabel 1. Pada Tabel 1 terlihat nilai kelompok dosis ekstrak etanol kulit batang kelor 250 mg/KgBB memiliki nilai terendah yaitu 1.12 diikuti dengan kelompok kontrol negatif, kelompok dosis 500 mg/kgBB, kelompok kontrol negatif, kelompok dosis 100 mg/kgBB, dan kelompok kontrol positif.

Semakin mendekati nilai 1, maka semakin banyak jumlah sel hepar yang normal. Semakin mendekati angka 2, maka semakin banyak jumlah sel hepar yang mengalami degenerasi parenkim. Semakin dekat dengan angka 3, maka semakin banyak jumlah sel hepar yang mengalami degenerasi hidropik.

Tabel 1. Hasil Perhitungan Skoring Histopatologi Mandja Roenigk

Kelompok	Jumlah Sampel (n)*	Rerata	SD
Kontrol Negatif (K1)	5	1.18	0.06
Kontrol Positif (K2)	5	1.66	0.18
Dosis 100 mg/KgBB (K3)	5	1.21	0.10
Dosis 250 mg/KgBB (K4)	5	1.12	0.04
Dosis 500 mg/KgBB (K5)	5	1.15	0.03

Semakin mendekati angka 4, maka semakin banyak jumlah sel hepar yang mengalami nekrosis. Data pada Tabel 1 menunjukkan bahwa ekstrak etanol kulit batang kelor memiliki nilai skor yang lebih kecil dibandingkan dengan skor kontrol positif.

3.3 Pengaruh Pemberian Efek Ekstrak Etanol Kulit Batang Kelor terhadap Penurunan Jumlah Sel Hepar yang Nekrosis dan Pengaruh Peningkatan Dosis Ekstrak Etanol Kulit Batang Kelor

Data perhitungan selanjutnya diolah secara statistik untuk melihat perbedaan secara bermakna. Pertama dilakukan uji normalitas dan homogenitas. Hasil uji tersebut menunjukkan bahwa data berdistribusi normal ($p > 0,05$) dan homogen. Data kemudian diolah dengan *One Way Anova*, diolah dengan *Post Hoc Test Tukey*.

Dari hasil perhitungan pada Tabel 2 didapatkan nilai $p < 0,001$ yang menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna. Hasil perhitungan tersebut menunjukkan adanya perbedaan bermakna dari kerusakan sel hepar dari setiap kelompoknya. Dikarenakan adanya perbedaan, maka dilanjutkan

dengan uji *Post Hoc Test Tukey*, yang dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 2. Pengaruh Pemberian Efek Ekstrak Etanol Kulit Batang Kelor terhadap Penurunan Jumlah Sel Hepar yang Nekrosis

Kelompok	N	Nilai p
K1	5	< 0,001*
K2	5	
K3	5	
K4	5	
K5	5	
Total	25	

Keterangan: Uji *One Way Anova*

Tabel 2 menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara ketiga kelompok jika memiliki nilai $p < 0,05$ seperti pada kelompok kontrol negatif terhadap kelompok kontrol positif dengan nilai $p < 0,001$ menunjukkan adanya perbedaan bermakna dari kerusakan sel hepar antara kedua kelompok tersebut. Kelompok kontrol negatif terhadap kelompok dosis 100 mg/KgBB tidak menunjukkan adanya perbedaan bermakna dari kerusakan sel hepar kelompok tersebut. Kelompok kontrol positif terhadap kelompok dosis 100 mg/KgBB, 250 mg/KgBB maupun 500 mg/KgBB dengan nilai masing-masing sebesar $p < 0,001$ menunjukkan adanya perbedaan bermakna dari kerusakan sel hepar antara kelompok tersebut.

Tabel 3 Pengaruh Peningkatan Dosis Ekstrak Etanol Kulit Batang Kelor

Kelompok	K 1	K 2	K 3	K 4	K 5
K1					
K2					
K3					
K4					
K5					

Ket: Bagian yang diarsir menunjukkan perbedaan bermakna antara kedua kelompok. Diolah dengan *Post Hoc Test Tukey*



Kelompok dosis 100 mg/KgBB dibandingkan dengan kelompok dosis 250 mg/KgBB memiliki nilai $p=1$ menunjukkan tidak adanya perbedaan bermakna kerusakan sel hepar dari kedua kelompok tersebut. Kelompok dosis 250 mg/KgBB dibandingkan dengan kelompok dosis 500 mg/KgBB memiliki nilai $p=1$ menunjukkan tidak adanya perbedaan bermakna kerusakan sel hepar dari kedua kelompok tersebut. Perbandingan kelompok kontrol negatif dengan kelompok dosis 500 mg/KgBB dengan nilai $p=1$ menunjukkan kerusakan sel hepar yang tidak jauh berbeda.

4. PEMBAHASAN

4.3 Pengaruh Ekstrak Etanol Kulit Batang Kelor

Sel hepar memiliki kandungan lemak sehingga dapat terjadi kerusakan sel hepar akibat adanya peroksidasi lipid.^[1] Salah satu penyebab terjadinya peroksidasi lipid adalah dengan adanya paparan CCl_4 .^[9] CCl_4 merusak sel hepar dengan cara merubah CCl_4 menjadi triklorometil (CCl_3) oleh aktivasi enzim sitokrom P450 yang akan menjadi radikal bebas akan berikatan dengan oksigen menjadi triklorometil peroksil (CCl_3O_2) yang akan menyebabkan peroksidasi lipid. Produk peroksidasi akan mengganggu homeostatis Ca^{2+} bersamaan dengan terjadinya kematian sel hepar.^[1]

Dari analisis data dan hasil skoring Manja Roenigk dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol kulit batang kelor memiliki efek hepatoprotektor. Pernyataan tersebut didukung dengan penelitian Hugar yang mengatakan bahwa ekstrak etanol kulit polong kelor dengan 500 mg/KgBB memiliki efek hepatoprotektor terhadap tikus yang diinduksi oleh CCl_4 .^[3]

Pada penelitian ini didapatkan nilai rerata kelompok kontrol negatif sebesar 1.18 yang menunjukkan rerata nilai dari sel hepar adalah sel yang normal. Sedangkan untuk kelompok kontrol positif memiliki nilai yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Walaupun nilai kelompok kontrol

positif masih berkisar 1, namun hal tersebut sudah menunjukkan adanya peningkatan kerusakan, di mana hal ini terbukti secara mikroskopis yang ditunjukkan dengan adanya berbagai tingkat kerusakan sel hepar pada sediaan. Hal ini membuktikan bahwa perbandingan antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok kontrol positif berbeda secara bermakna dengan nilai $p<0,05$.

Hasil penelitian ini menunjukkan nilai yang berbeda secara bermakna antara kelompok kontrol positif dengan kelompok dosis 100 mg/KgBB, 250 mg/KgBB maupun 500 mg/KgBB. Terbukti bahwa kelompok dosis 100 mg/KgBB, 250 mg/KgBB, dan 500 mg/KgBB tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan kelompok kontrol negatif. Hal tersebut disebabkan karena pada kelompok dosis 100 mg/KgBB, 250 mg/KgBB, dan 500 mg/KgBB mengandung flavonoid, steroid, dan alkaloid yang diduga sebagai hepatoprotektor sehingga kandungan yang bekerja sebagai antioksidan dapat menurunkan radikal bebas yang mengakibatkan kerusakan pada hepar.

Kandungan flavonoid, steroid, dan alkaloid bekerja sebagai hepatoprotektor dengan mencegah terjadinya peroksidasi lipid dengan cara membantu aktivitas enzim-enzim antioksidan endogen.^[14] Pernyataan tersebut didukung oleh penelitian Robertino bahwa ekstrak etanol kulit batang kelor memiliki kandungan aktif yang berperan sebagai antioksidan seperti flavonoid, steroid, dan alkaloid.^[8]

Pada saat penelitian ini, ditemukan adanya keterbatasan penelitian berupa adanya kerusakan sel hepar yang minimal diakibatkan pemberian CCl_4 yang kurang optimal. Maka harus dilakukan optimalisasi dosis CCl_4 agar mendapatkan hasil yang lebih baik.

5. SIMPULAN

Ekstrak etanol kulit batang kelor menurunkan jumlah sel hepar yang mengalami nekrosis dan ekstrak etanol kulit batang kelor dengan dosis 100



mg/KgBB, 250 mg/KgBB, dan 500 mg/KgBB memiliki efek hepatoprotektor.

UCAPAN TERIMA KASIH

Dalam penyusunan naskah ini, penyusun mendapatkan bantuan dalam bentuk bimbingan, arahan, dukungan dan doa dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penyusun ingin menyampaikan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani, Linlin Haeni, dr., M.Biomed. sebagai Dosen Pembimbing Utama, Emma Mardiyah, dr., M.Kes. sebagai Dosen Pembimbing Pendamping, tim penguji, keluarga, rekan-rekan seperjuangan di bagian Histologi dan semua pihak yang telah membantu, memotivasi dalam penyusunan penelitian ini yang tidak dapat disebutkan satu-persatu.

DAFTAR PUSTAKA

1. Schiff, E. *Schiff's Diseases of the Liver*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
2. Subowo. *Biologi Sel*. Jakarta: CV Sagung Seto; 2011.
3. Nanjappaiah, Hugar. *Prophylatic and Curative Effects of Moringa oleifera Lam Pods in CCl₄ Damaged Rat Liver*. Indian Journal of Natural Products and Resources 2012;3(4):541.
4. Kartno. *Tingkat Manfaat, Keamanan, dan Efektifitas Tanaman Obat dan Obat Tradisional*. Karanganyar: Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan RI; 2008; 5-25.
5. World Health Organization. *Traditional Medicine*.
<<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/2003/fs134/en/>>
6. Kumar, P. *Hepatoprotective Studies on Aerial Parts of Moringa oleifera Lam. on Carbon tetrachloride induced liver cell damage in albino rats*. Annals of Biological Research 2010;1(1):27-35.
7. Putri, Y. *Pemberian Ekstrak Kulit Batang Kelor Terhadap Gambaran Mikroskopis Ginjal Tikus yang diinduksi Alokstan*. Indonesia Medicus Veterinus 2014 3(2) : 142-146.
8. *Extract Skin Stem Moringa (Moringa oleifera)*. Indonesia Medicus Veterinus 2015;4(1):71-79.
9. Ruqiah, G. *Pengaruh Pemberian Karbon Tetraklorida Terhadap Fungsi Hati Dan Ginjal Tikus*. Makara, Kesehatan, 2007;11(1):11-16
10. Department Of Health and Human Services. Public Health Service. *Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Carbon Tetrachloride*. U.S.
11. Klaassen, C. *Casarett & Doull's Toxicology The Basic Science of Poisons 8th edition*. China: China Translation & Printing Services, Ltd; 2013.
12. Leary, S. *AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals*. Schaumburg: American Veterinary Medical Association; 2013.p. 49.
13. Wojciech, P. *Histology A Text And Atlas*. 7th ed. Philadelphia Baltimore New York London Buenos Aires Hong Kong Sydney Tokyo: Wolters Kluwer.p.626-638.
14. Nijveldt, J. *Flavonoids: A Review of Probable Mechanism of Action and Potential Application*. 1'2'3. The American Journal of Clinical Nutrition 2001;74(4): 418-425



PENELITIAN

Perbandingan Efektivitas Produk Lebah dan Salep Luka Bakar Terhadap Kecepatan Penyembuhan Luka Bakar Derajat II Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar

Haris Alwafi¹, Ayyasi Izaz Almas¹, Edsel Abi Yazid¹

¹Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang

ABSTRAK

Pendahuluan: Terapi luka bakar umumnya dilakukan menggunakan salep luka bakar. Namun, produk lebah juga sering digunakan dalam pengobatan luka bakar, diantaranya menggunakan madu, *bee pollen*, *bee venom*, *royal jelly*, dan *propolis*.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk melihat perbandingan efektivitas produk lebah dan salep luka bakar terhadap kecepatan penyembuhan luka bakar derajat II pada tikus putih jantan galur Wistar.

Metode: Penelitian ini menggunakan rancangan *post test only controlled group design* terhadap 42 tikus yang dipilih secara *random* dan dibagi kepada 7 kelompok. Tikus diberi luka bakar derajat II dengan luas 4 cm² dan diberi perawatan 2 kali sehari selama 14 hari. Pada luka bakar kulit, kelompok P1 diberi olesan madu, P2 diberi olesan *bee pollen*, P3 diberi olesan *royal jelly*, P4 diberi olesan *bee venom*, P5 diberi olesan *propolis*, P6 diberi olesan bioplacenton, dan K tidak diberi perlakuan sama sekali.

Hasil: Kecepatan penyembuhan diukur dengan menghitung luas penyembuhan luka bakar pada hari ke-7 dan hari ke-14. Penyembuhan daerah luka bakar yang paling cepat adalah dengan pemberian salep luka bakar bioplacenton dengan luas penyembuhan rata-rata pada hari ke-7 sebesar 2,86 cm² dan pada hari ke-14 sebesar 3,74 cm². Produk lebah yang paling cepat penyembuhan luka bakarnya adalah *propolis* dengan luas penyembuhan rata-rata pada hari ke-7 sebesar 2,70 cm² dan pada hari ke-14 sebesar 3,68 cm².

Simpulan: Hasil uji statistik ANOVA *post hoc* LSD pada hari ke-14 setelah perawatan luka bakar, didapatkan pemberian olesan produk lebah (kecuali *royal jelly*) terhadap luka bakar berpengaruh terhadap peningkatan luas penyembuhan luka bakar derajat II pada tikus putih jantan galur Wistar ($p < 0,05$).

Kata Kunci: luka bakar derajat II, madu, penyembuhan luka bakar, produk lebah, salep

ABSTRAK

Introduction: Treatment for burns is generally done using burns ointment. However, bee products are also often used in the treatment of burns, including using honey, bee pollen, bee venom, royal jelly, and propolis.

Goals: This study aims to see the comparison between bee products and burns ointment to the healing rate of second degree burns in white male Wistar (*Rattus norvegicus*). This study used a post test only controlled group design of 42 randomly selected rats and divided into 7 groups. Rats were given second degree burns with an area of 4 cm² and were treated 2 times a day for 14 days. In the skin burn, the P1 group was smeared with honey, P2 with bee pollen, P3 with royal jelly, P4 with bee venom, P5 with propolis, P6 with



bioplacenton, and K was not treated at all. The speed of healing is measured by calculating the area of burn wound healing on 7th day and 14th day.

Result: The quickest healing of the burn area was by administering an ointment of *bioplacenton* with an average healing area on 7th day is 2.86 cm² and on 14th day of 3.74 cm². The quickest healing from bee product is *propolis* with an average healing area on the 7th day is 2.70 cm² and on the 14th day is 3.68 cm².

Conclusion: Result of ANOVA post hoc LSD statistic test on 14th day after treatment of burn, giving of bee product (except royal jelly) to burn resulted in increasing widespread healing of the second degree burns in white male Wistar ($p < 0,05$).

Keywords: bee products, burn ointments, healing burns, honey, second degree burns

1. PENDAHULUAN

Terapi lebah atau disebut juga *apitherapy* diartikan sebagai pengobatan yang menggunakan berbagai macam produk dari lebah dalam pengobatannya disesuaikan dengan penyebab ataupun gejalanya. Produk yang paling sering digunakan dalam pengobatan luka bakar yaitu madu, *bee pollen* atau polen lebah^[1], *bee venom* atau racun lebah^[2], *royal jelly* atau susu lebah^[3], dan *propolis* atau perekat sarang.^[4]

Superficial partial thickness adalah luka bakar derajat II yang meliputi epidermis dan lapisan atas dari dermis. Biasanya kulit tampak kemerahan, bengkak dan rasa nyeri lebih berat daripada luka bakar derajat I. Ditandai dengan bula (kantong kendur berisi cairan) yang muncul beberapa jam setelah terkena luka, bila bula disingkirkan akan terlihat luka berwarna merah muda basah. Pada luka bakar derajat II, proses penyembuhan luka bakar dapat dibagi dalam tiga fase, yaitu fase inflamasi, proliferasi, dan maturasi.^[5]

Madu adalah campuran gula yang disiapkan oleh lebah madu dari larutan gula alami (nektar) yang diperoleh dari bunga atau sekresi tanaman lainnya. Madu turut mempercepat penyembuhan luka bakar dengan stimulasi angiogenesis, granulasi, dan epitelisasi.^[6] *Bee pollen* merupakan tepung sari bunga yang dikoleksi oleh lebah dari tumbuhan *angiospermae* dan *gymnospermae* setelah diramu oleh enzim lebah itu sendiri. *Bee pollen* memodulasi proses penyembuhan luka

bakar dimana mekanisme efek antiinflamasinya menghambat aktivitas enzim yang bertanggung jawab pada pengembangan mediator proses inflamasi pada jaringan. *Bee venom* adalah sejenis racun lebah yang disimpan dalam kantong racun setelah disekresi oleh lebah pekerja dari bagian kelenjar racun yang mereka miliki. Pada kasus luka bakar, *bee venom* dapat mengurangi rasa sakit dan pembengkakan serta memiliki efek peningkatan respons imun.

Royal jelly adalah cairan seperti susu, yang dihasilkan dari kelenjar saliva (ludah) lebah pekerja. Kandungan B kompleks dengan mutu terbaik berperan mempercepat penyembuhan luka bakar, luka membusuk (gangren), herpes, infeksi akibat radang, dan borok³. *Propolis* (perekat sarang) adalah bagian lebah yang berfungsi untuk ketahanan sarang dan koloninya dari serangan bakteri, jamur, virus, dan mikroba lain. *Propolis* dengan kandungan utama flavonoid mempunyai sifat antioksidan, antiinflamasi, dan antibiotik sehingga dipercaya dapat digunakan sebagai agen dalam penyembuhan luka⁷.

Berbagai produk lebah dengan karakteristik yang sudah teruji secara klinis dan histopatologis menunjukkan bahwa pengaplikasiannya pada luka bakar mampu mengurangi waktu penyembuhan luka bakar dan juga dapat berperan sebagai agen antimikroba yang sangat efektif. Namun hingga saat ini belum ada penelitian yang mengungkapkan bahan mana di antara produk lebah tersebut yang paling cepat dalam menyembuhkan luka bakar.



Penelitian yang membandingkan kecepatan penyembuhan luka bakar menggunakan produk lebah dengan salep luka bakar masih sedikit. Berdasarkan uraian tersebut, peneliti termotivasi untuk mengkaji lebih jauh perbandingan kecepatan penyembuhan luka bakar menggunakan produk lebah dengan salep luka bakar yang tertuang pada penelitian "Perbandingan Produk Lebah dan Salep Luka Bakar terhadap Kecepatan Penyembuhan Luka Bakar Derajat II Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*)".

2. METODE

2.1 Persiapan Hewan

Penelitian ini menggunakan rancangan *post test only controlled group design* dengan kelompok eksperimen dan kontrol.

Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar dengan jenis kelamin jantan yang berumur 3-4 bulan karena proliferasi sel pada usia pertumbuhan ini cukup cepat sehingga mendukung proses penyembuhan luka. Berat badan tikus rata-rata 250-350 gram. Kriteria tikus sehat ditandai dengan gerakan aktif, bulu bersih, mata jernih, dan belum pernah mendapat pengobatan sebelumnya. Tikus diperoleh dari peternakan tikus putih di daerah Ngaliyan, Semarang yang merupakan pemasok utama tikus untuk beberapa laboratorium universitas di Semarang. Pemberian pakan tikus dilakukan 2 kali dalam sehari.

Peneliti telah mengajukan *etical clearance* ke Komisi Etika Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dalam protokol penelitian menggunakan hewan coba agar terjamin kesejahteraannya. Sebelum dilakukan percobaan, setiap tikus yang ada pada kelompok akan diaklimatisasi selama 7 hari. Setelah pemberian luka bakar, tikus dimasukkan pada kandang individu untuk mencegah

timbulnya infeksi akibat gigitan tikus lain pada luka bakar.

Kelompok kontrol selama fase penyembuhan tidak dioleskan salep atau bahan lainnya, sedangkan kelompok perlakuan akan dioleskan salep luka bakar dan produk lebah 2 kali sehari. Pembagian kelompoknya adalah kelompok kontrol (tanpa perlakuan), kelompok madu, kelompok *bee pollen*, kelompok *bee venom*, kelompok *royal jelly*, kelompok *propolis*, dan kelompok salep luka bakar

2.2 Pembuatan Luka Bakar

Tahap awal menentukan lokasi luka bakar yaitu di bagian punggung tikus, kemudian bulu dicukur sekitar 3-4 cm di sekitar kulit yang akan dibuat luka bakar dan kulit didesinfeksi dengan alkohol 70%. Selanjutnya dilakukan anestesi injeksi lidokain 2% pada kulit tikus secara subkutan dan ditunggu selama 2 menit. Untuk menentukan apakah tikus sudah kebas atau tidak, dilakukan penjepitan pada kulit tikus dengan menggunakan pinset. Jika tikus tidak memberikan kesan.

Pembuatan luka bakar pada punggung tikus dengan menggunakan *brass stamp* 2x2 cm yang terbuat dari aluminium yang telah dipanaskan menggunakan kompor selama 30 detik dan ditempelkan selama 10 detik pada punggung tikus sampai terbentuk luka bakar derajat II, yang ditandai dengan adanya warna kemerahan dan terbentuknya bula (gelembung air) pada kulit tikus. Untuk menjamin suhu yang diberikan antara tikus satu dengan tikus lainnya sama, dilakukan pengecekan suhu menggunakan termometer infrared sesaat sebelum *brass stamp* ditempelkan ke kulit. Suhu yang diberikan pada setiap tikus adalah 110°C.

2.3 Pengamatan luka bakar

Tikus yang sudah diberikan pemberian luka bakar pada bagian punggungnya masing-masing diberi perawatan berdasarkan kelompoknya. K sebagai kontrol tidak dioleskan apapun selama fase penyembuhan luka bakar, P1 dioleskan madu, P2 dioleskan *bee*



pollen, P3 dioleskan *bee venom*, P4 dioleskan *royal jelly*, P5 dioleskan *propolis*, dan P6 dioleskan salep luka bakar. Perawatan tersebut dilakukan mulai hari ke-8 setelah aklimatisasi sampai hari ke-21 (2 minggu) sebanyak 2 kali sehari yaitu pada siang dan malam hari.

Pengukuran hanya dilakukan setelah pemberian perlakuan selesai. Pada rancangan ini terdapat 6 kelompok eksperimen dan 1 kelompok kontrol. Kelompok eksperimen diberi perlakuan yaitu dengan pemberian produk lebah (*madu, bee pollen, bee venom, royal jelly, propolis*) dan salep luka bakar bioplacenton. Kelompok kontrol adalah kelompok yang tidak diberikan perlakuan sama sekali setelah luka bakar diberikan.

Pengamatan penyembuhan luka bakar diamati dari perubahan luas luka bakar pada hari ke-7 dan ke-14 menggunakan kertas milimeter untuk mendapatkan luas yang lebih detail. Hal ini disebabkan karena penyembuhan luka pada tikus percobaan tidak hanya berasal dari bagian terluar saja, namun juga ada penyembuhan luka yang berasal dari bagian tengah luka bakar. Penyembuhan luka bakar ditandai dengan bertambah luasnya jaringan keropeng.

Hasil pengukuran diameter yang dihasilkan dari penelitian ini selanjutnya dibuat rataannya dan dihitung simpangannya dengan menggunakan standard deviasi ($\text{rerata} \pm \text{SD}$). Pengamatan penyembuhan mikroskopis juga dilakukan untuk mengamati epitel, kolagen, dan sel radang. Sampel biopsi diambil pada hari ke 14.

Skoring untuk reepitelisasi (pembesaran 40x)

- 0 = Sel epitel tidak ada
- 1 = Epitelisasi sedikit (1-30%)
- 2 = Epitelisasi sedang (31-70%)
- 3 = Epitelisasi banyak (71-100%)

Skoring untuk kolagen (pembesaran 40x)

- 0= Pertumbuhan jaringan kolagen tidak ada

1= Pertumbuhan jaringan kolagen sedikit (1-30%)

2= Pertumbuhan jaringan kolagen sedang (31-70%)

3= Pertumbuhan jaringan kolagen banyak (71-100%)

Skoring untuk sel radang (pembesaran 400x)

1= sel radang menyebar dengan kepadatan rapat (>79 sel per lapang pandang)

2= sel radang menyebar dengan kepadatan sedang (40 - 79 sel per lapang pandang)

3= sel radang menyebar dengan kepadatan ringan (20 - 39 sel per lapang pandang)

2.4 Analisis Data

Seluruh data hasil penelitian ini disajikan dalam bentuk rata-rata dan standar deviasinya. Data yang diperoleh kemudian diproses menggunakan SPSS (IBM SPSS Statistic 23). Perbandingan data dibuat dengan menggunakan *One-Way Analysis of Variance (ANOVA) post hoc LSD* dengan nilai $p < 0.05$ yang diartikan secara statistik sebagai perbedaan bermakna. Untuk mengetahui apakah memenuhi syarat untuk uji ANOVA maka dilakukan uji normalitas data menggunakan uji Shapiro-Wilk.

3. HASIL PENELITIAN

3.1 Pengukuran Luas Penyembuhan pada Hari Ke-7 dan Ke-14

Pada hari ke-7 dan ke-14 dilakukan perhitungan luas luka bakar yang ada pada masing-masing tikus menggunakan penggaris dan juga kertas milimeter. Pertama plastik bening ditaruh di atas luka bakar kemudian, bagian yang masih belum mengalami pengeringan digambarkan di atas plastik tersebut. Kemudian hasil gambaran dari plastik bening dipindahkan ke atas kertas milimeter. Tujuan perhitungan luas luka bakar menggunakan kertas milimeter adalah untuk mendapatkan luas yang lebih detail dikarenakan penyembuhan luka pada tikus percobaan tidak hanya



berasal dari bagian terluar, namun juga ada dari bagian tengah luka.

Tabel 1. Rata-Rata Luas Penyembuhan Luka Bakar $\pm$ Standar Deviasi pada Hari ke-7 dan Hari ke-14

Kelompok	Hari ke-7	Hari ke-14
Madu	2,30 $\pm$ 0,30	3,62 $\pm$ 0,18
Bee Pollen	2,34 $\pm$ 0,21	3,58 $\pm$ 0,08
Royal Jelly	2,50 $\pm$ 0,06	3,37 $\pm$ 0,15
Bee Venom	2,78 $\pm$ 0,24	3,57 $\pm$ 0,20
Propolis	2,70 $\pm$ 0,27	3,68 $\pm$ 0,16
Bioplacenton	2,86 $\pm$ 0,10	3,74 $\pm$ 0,12
Tanpa Perlakuan	2,24 $\pm$ 0,10	3,18 $\pm$ 0,13

Dari tabel di atas terlihat peningkatan luas penyembuhan area luka bakar dari hari ke-7 sampai pada hari ke-14 pada kelompok perlakuan pemberian olesan madu, *bee pollen*, *royal jelly*, *bee venom*, *propolis* dan *bioplacenton*. Luas penyembuhan rata-rata perlakuan madu pada hari ke-7 sebesar 2,30 cm² dan pada hari ke-14 sebesar 3,62 cm². Luas penyembuhan rata-rata perlakuan *bee pollen* pada hari ke-7 sebesar 2,34 cm² dan pada hari ke-14 sebesar 3,58 cm². Luas penyembuhan rata-rata perlakuan *royal jelly* pada hari ke-7 sebesar 2,50 cm² dan pada hari ke-14 sebesar 3,37 cm².

Luas penyembuhan rata-rata perlakuan *bee venom* pada hari ke-7 sebesar 2,78 cm² dan pada hari ke-14 sebesar 3,57 cm². Luas penyembuhan rata-rata perlakuan *propolis* pada hari ke-7 sebesar 2,70 cm² dan pada hari ke-14 sebesar 3,68 cm². Luas penyembuhan rata-rata perlakuan *bioplacenton* pada hari ke-7 sebesar 2,86 cm² dan pada hari ke-14 sebesar 3,74 cm². Luas penyembuhan rata-rata perlakuan tanpa perlakuan pada hari ke-7 sebesar 2,24 cm² dan pada hari ke-14 sebesar 3,18 cm².

Berdasarkan data di atas dapat diambil kesimpulan bahwa perawatan luka bakar derajat II dengan menggunakan produk lebah (madu, *bee pollen*, *royal jelly*, *propolis*, dan *bee venom*) dapat meningkatkan penyembuhan luas luka bakar dibandingkan pada kelompok yang tidak diberikan perlakuan apapun terhadap luka bakarnya. Hal ini dapat dilihat pada kelompok tanpa perlakuan yang mempunyai luas penyembuhan yang paling rendah jika dibandingkan dengan semua kelompok perlakuan lainnya.

3.2 Hasil Perhitungan Sel Epitel, Kolagen, dan Sel Radang (Mikroskopis)

Tabel 2. Rata-Rata Skoring Mikroskopis Luka Bakar $\pm$ Standar Deviasi

Kelompok	Kolagen	Epitel	Sel Radang
Madu	2,40 $\pm$ 0,43	2,40 $\pm$ 0,49	2,27 $\pm$ 0,28
Bee Pollen	2,00 $\pm$ 0,33	2,47 $\pm$ 0,30	2,60 $\pm$ 0,37
Royal Jelly	1,53 $\pm$ 0,45	1,20 $\pm$ 0,61	1,60 $\pm$ 0,37
Tanpa Perlakuan	1,87 $\pm$ 0,18	1,53 $\pm$ 0,73	1,40 $\pm$ 0,43
Propolis	2,60 $\pm$ 0,15	2,73 $\pm$ 0,43	2,67 $\pm$ 0,33
Bee Venom	2,33 $\pm$ 0,41	2,40 $\pm$ 0,15	2,33 $\pm$ 0,24
Bioplacenton	2,67 $\pm$ 0,33	2,73 $\pm$ 0,37	2,80 $\pm$ 0,18

Untuk mendukung penilaian makroskopis kulit tikus, maka dilakukan penilaian gambaran mikroskopis kulit tikus dengan melakukan pengamatan pada kolagen, epitel, dan sel radang. Berdasarkan data di atas dapat diambil kesimpulan bahwa salep luka bakar *Bioplacenton* tetap lebih baik penyembuhan luka bakarnya dari segi mikroskopis jika dibandingkan dengan seluruh produk lebah. Sedangkan produk lebah yang paling baik dalam penyembuhan luka bakar derajat II dari segi mikroskopis adalah *propolis*. Hasil



yang didapatkan pada pengamatan mikroskopis ini turut memperkuat hasil yang didapatkan pada pengamatan makroskopis.

3.3 Analisis Data Luas Penyembuhan

Pada analisis statistik, dilakukan uji normalitas kepada setiap kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada hari ke-7 dan ke-14. Dan hasilnya didapatkan bahwa seluruh data pada masing-masing kelompok terdistribusi normal. Oleh karena itu, data

pengamatan pada hari ke – 7 dan 14 tersebut dapat dianalisis lebih lanjut dengan uji *Analysis of Variance* (ANOVA) *post hoc* LSD. Hasil uji LSD digunakan untuk mengetahui probabilitas tiap kelompok sehingga dapat diketahui perbedaan antara kelompok satu dan kelompok lainnya pada hari ke-7 dan 14 setelah perlakuan luka bakar. Ringkasan nilai probabilitas antar kelompok pada uji LSD hari ke-7 dan ke-14 dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 3. Ringkasan Hasil Uji LSD Luas Penyembuhan Luka Bakar Hari ke-7

Kelompok	Madu	Bee Pollen	Royal Jelly	Bee Venom	Propolis	Bioplacenton	Tanpa Perlakuan
Madu		0,758	0,147	0,001*	0,004*	0,000*	0,623
Bee Pollen	0,758		0,248	0,002*	0,009*	0,000*	0,426
Royal Jelly	0,147	0,248		0,033*	0,117	0,008*	0,057
Bee Venom	0,001*	0,002*	0,033*		0,539	0,539	0,000*
Propolis	0,004*	0,009*	0,117	0,539		0,224	0,001*
Bioplacenton	0,000*	0,000*	0,008*	0,539	0,224		0,000*
Tanpa Perlakuan	0,623	0,426	0,057	0,000*	0,001*	0,000*	

Keterangan: * = Berbeda Bermakna ($p < 0,05$)

Tabel 4. Ringkasan Hasil Uji LSD Luas Penyembuhan Luka Bakar Hari ke-14

Kelompok	Madu	Bee Pollen	Royal Jelly	Bee Venom	Propolis	Bioplacenton	Tanpa Perlakuan
Madu		0,741	0,015*	0,621	0,510	0,221	0,000*
Bee Pollen	0,741		0,032*	0,869	0,325	0,124	0,000*
Royal Jelly	0,015*	0,032*		0,046*	0,003*	0,001*	0,055
Bee Venom	0,621	0,869	0,046*		0,253	0,091	0,000*
Propolis	0,510	0,325	0,003*	0,253		0,564	0,000*
Bioplacenton	0,221	0,124	0,001*	0,091	0,564		0,000*
Tanpa Perlakuan	0,000*	0,000*	0,055	0,000*	0,000*	0,000*	

Keterangan: * = Berbeda Bermakna ($p < 0,05$)

Dari hasil uji LSD pada hari ke – 7, diketahui bahwa kelompok kontrol tanpa perlakuan memberikan penyembuhan luas area luka yang berbeda bermakna

dengan kelompok perlakuan *bee venom*, *propolis*, dan *bioplacenton*. Dari hasil uji LSD pada hari ke – 14, diketahui bahwa kelompok kontrol tanpa perlakuan



memberikan penyembuhan luas area luka yang berbeda bermakna dengan kelompok perlakuan madu, *bee pollen*, *bee venom*, *propolis*, dan bioplacenton.

4. PEMBAHASAN

Pada tikus perlakuan madu, didapatkan penyembuhan yang lebih cepat dibandingkan tanpa perlakuan. Hal ini dikarenakan dalam mengobati luka, madu memberikan lingkungan penyembuhan yang lembab, cepat membersihkan infeksi, menghilangkan bau busuk, serta mengurangi peradangan, edema, dan eksudasi. Banyak survei telah dilakukan untuk meninjau penggunaan berbagai pilihan pengobatan di seluruh dunia pada luka bakar. Salah satunya mengungkapkan bahwa madu digunakan dalam 5,5% kasus luka bakar, sedangkan *sulphadiazine* perak 1% merupakan perlakuan pilihan untuk luka bakar parsial dan campuran.^[6]

Bee pollen berdasarkan analisa kimia mengandung berbagai zat yang berguna untuk kesehatan dan penyembuhan penyakit seperti berperan sebagai antibiotik alami terhadap bakteri *Eschericia coli* dan *Proteus*.^[1] *Bee pollen* memodulasi proses penyembuhan luka bakar di mana mekanisme efek antiinflamasi menghambat aktivitas enzim yang bertanggung jawab pada pengembangan mediator proses inflamasi pada jaringan. Adanya efek antiinflamasi inilah yang menyebabkan pemberian olesan *bee pollen* pada luka bakar tikus memiliki kecepatan penyembuhan yang berbeda bermakna dengan kelompok kontrol setelah diukur pada hari ke-14.

Bee venom terdiri dari sekitar 120 komponen kimia aktif. Komponen zat melittin, apamin, *mast cell degranulating peptide*, dan adolapin berfungsi sebagai antiradang, antijamur, antibakteri, dan antipiretik.^[2] *Bee venom* telah digunakan sebagai agen antiinflamasi untuk pengobatan beberapa penyakit kulit.^[2] Pada kasus luka bakar, *bee venom* dapat mengurangi rasa sakit dan pembengkakan serta memiliki efek

peningkatan respons imun. Dengan banyaknya komponen aktif pada *bee venom* membuat ia dapat diaplikasikan sebagai alternatif salep luka bakar. Pada kelompok perlakuan olesan *bee venom*, didapatkan hasil luas penyembuhan yang berbeda bermakna jika dibandingkan dengan kelompok tanpa perlakuan, baik itu pada hari ke-7 ataupun hari ke-14. Hal ini sejalan dengan penelitian Ali yang mengungkapkan bahwa *bee venom* dapat dijadikan pengobatan beberapa penyakit kulit salah satunya luka bakar.

Royal jelly adalah cairan seperti susu, yang dihasilkan dari kelenjar saliva (ludah) lebah pekerja. Kandungan B kompleks dengan mutu terbaik berperan mempercepat penyembuhan luka bakar, luka membusuk (gangren), herpes, infeksi akibat radang, dan borok.^[3] Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pemberian *royal jelly* mendorong penyembuhan luka pada tikus diabetes melalui efek antiinflamasi dan dengan meningkatkan pembentukan jaringan granular.^[3] Namun pada hasil penelitian kali ini menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan antar kelompok pemberian *royal jelly* dengan kelompok tanpa perlakuan.

Propolis dengan kandungan utama flavonoid mempunyai sifat antioksidan, antiinflamasi, dan antibiotik sehingga dipercaya dapat digunakan sebagai agen dalam penyembuhan luka.^[7] *Propolis* dengan kandungan *Caffeic Acid Phenetyl Ester* (CAPE) dalam flavonoid sebagai antioksidan menghambat reaksi oksidatif yang berlebihan akibat dari proses inflamasi maupun metabolisme sel pada luka. *Propolis* ditemukan sangat efektif untuk membunuh bakteri gram positif khususnya *Staphylococcus aureus* dan gram negatif seperti *Salmonella*. Dengan adanya efek antioksidan, antiinflamasi, dan antibiotik pada *propolis* membuatnya dapat dimanfaatkan dalam penyembuhan luka bakar. Pada hasil penelitian kali ini, *propolis* adalah produk lebah yang terbaik dalam proses penyembuhan luka bakar derajat II. Didapatkan rata-rata luas penyembuhan



propolis pada hari ke-7 dan ke-14 adalah 2,70 cm² dan 3,68 cm².

Walau cepat dalam penyembuhan luka bakar, *propolis* masih belum unggul jika dibandingkan dengan bioplacenton yang memiliki rata-rata luas penyembuhan 2,86 cm² dan 3,74 cm² pada hari ke-7 dan hari ke-14. Dalam Salep Bioplacenton terdapat kandungan Neomycin Sulphate sebanyak 0.5 % serta ekstrak plasenta sebanyak 100 mg.^[8] Kandungan Neomycin Sulphate berguna membantu mencegah infeksi serta peradangan dimana Neomycin Sulfat termasuk golongan aminoglikosida. Mekanisme kerja aminoglikosida yaitu mengikat 30S subunit ribosom bakteri, menyebabkan salah baca pada t-RNA, sehingga dapat menghambat pertumbuhan dan perkembangbiakan bakteri.

Selain dibuat oleh zat aktif antibiotik, bioplacenton juga memiliki kandungan plasenta memberikan kenyamanan dan membantu meregenerasi kulit yang terbakar hingga ke bentuk semula. Ekstrak placenta ini digunakan untuk pengobatan luar dalam mempercepat penyembuhan luka bakar, luka kronis, dan luka kulit lainnya. Zat ini bisa bekerja dengan cara meningkatkan faktor pertumbuhan beta (TGF-beta) pada fase awal penyembuhan luka dan peningkatan faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) pada fase akhir.^[8]

Salep luka bakar dibuat khusus dengan memasukkan zat-zat aktif untuk merangsang penyembuhan. Hal inilah yang membuat penyembuhan menggunakan *propolis* tidak seefektif penyembuhan menggunakan salep luka bakar. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Dharma Santi dengan judul "Perubahan Luas Area Luka dan Pembentukan Jaringan Fibroblast Pada Luka Bakar yang diterapi dengan Madu dan *Propolis*". Pada penelitian Santi juga menyebutkan bahwa penggunaan salep luka bakar berjenis silver sulfadiazin lebih cepat jika

dibandingkan dengan pemberian *propolis*.

5. SIMPULAN

Penyembuhan daerah luka bakar yang paling cepat adalah dengan pemberian salep luka bakar bioplacenton, sedangkan produk lebah yang paling cepat penyembuhan luka bakarnya adalah *propolis*. Pada uji *post hoc* LSD hari ke-14 setelah perawatan luka bakar, didapatkan pemberian olesan produk lebah (kecuali royal jelly) terhadap luka bakar berpengaruh terhadap peningkatan luas penyembuhan luka bakar derajat II pada tikus putih jantan galur Wistar.

6. SARAN

Penelitian penyembuhan luka bakar yang dilakukan terbatas hingga pada hari ke-14 dan masih belum ada kelompok tersebut yang sembuh secara sempurna. Maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut pada masing-masing kelompok hingga didapatkan kesembuhan yang sempurna sehingga didapatkan waktu rata-rata penyembuhan luka bakar.

DAFTAR PUSTAKA

1. Komosinska-Vassev, K., Olczyk, P., Kaźmierczak, J., Mencner, L. and Olczyk, K., 2015. *Bee pollen: chemical composition and therapeutic application*. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2015.
2. Ali, M.A.A.S.M. *Studies on bee venom and its medical uses*. Int J Adv Res Technol, 1(2), pp.69-83. 2012
3. Bogdanov, S. *Royal jelly, bee brood: composition, health, medicine: a review*. Lipids, 3(8), pp.8-19. 2011
4. Atika, S. *Uji aktivitas propolis dan virgin coconut oil (VCO terhadap penyembuhan luka bakar pada mencit*. Disertasi. Padang: Universitas Andalas. 2017



5. Martina, N.R. and Wardhana, A. *Mortality analysis of adult burn patients*. Jurnal Plastik Rekonstruksi, 2(2). 2013
6. Martyarini, S.A. and Najatullah, N. *Efek Madu dalam Proses Epitelisasi Luka Bakar Derajat Dua Dangkal*. Disertasi. Semarang: Universitas Diponegoro. 2011
7. Sudiana, I.K., Pangestuti, W. and Lestari, W.T. *Comparison of The Effectiveness Between Propolis and Silver Sulfadiazine 1% on Burn Wound Healing*. Jurnal Ners, 4(2), pp.128-138. 2017.
8. Hasyim, N., Pare, K.L., Junaid, I. and Kurniati, A. *Formulasi dan uji efektivitas gel luka bakar ekstrak daun cocor bebek. Kalanchoe pinnata*, pp.89-94. 2012.



PENELITIAN

Profil Pasien Penderita Stroke Perdarahan Serebelum di RSUD Dr. Soetomo Tahun 2013 - 2016

Triagung Arif Pratama¹, Asra Al Fauzi¹, Mohammad Saiful Ardhi¹

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga Surabaya, Surabaya

ABSTRAK

Pendahuluan: *Intracerebellar hemorrhagic (ICH) stroke yang terletak di serebelum adalah salah satu kasus paling sedikit yang ditemukan di antara perdarahan Intracerebral lainnya.*

Tujuan: untuk meningkatkan pengetahuan, mengidentifikasi profil penderita stroke perdarahan serebelum.

Metode: desain penelitian ini bersifat deskriptif observasional. Sampel penelitian adalah pasien dengan stroke ICH serebelum di RSUD Dr. Soetomo pada Januari 2013- Desember 2016. Profil yang diamati meliputi jenis kelamin, umur, status diabetes, dan kebiasaan merokok.

Hasil: dari 20 pasien dengan stroke ICH serebelum di RSUD Dr. Soetomo periode 2013 – 2016, pasien laki-laki memiliki persentase lebih tinggi yaitu 60% (12 orang) dibandingkan perempuan dengan 40% (8 orang). Sebagian besar pasien memiliki umur rata-rata antara 41 dan 60 dengan persentase 65% (13 orang). 35% (7 orang) pasien memiliki kebiasaan merokok dan pasien dengan latar belakang diabetes terdapat sebanyak 30% (6 orang).

Kesimpulan: pasien ICH serebelum sebagian besar adalah pasien laki-laki dan pada umur populasi terbanyak terletak di antara 41-60 tahun. Riwayat diabetes dan kebiasaan merokok juga ditemukan di pasien.

Kata Kunci: Profil pasien, Serebelum, Stroke perdarahan.

ABSTRACT

Background: *Intracerebellar hemorrhagic (ICH) stroke located in cerebellum is one of the fewest case found among other Intracerebellar hemorrhage, therefore the purpose of this research to increase knowledge, to identify the profile of the patient with intracerebellar hemorrhage stroke in cerebellum.*

Method: *This research design is descriptive observational. Research samples are patients with ICH cerebellum stroke in RSUD Dr. Soetomo from January 2013 – December 2016. The observed profile include gender, age, status of diabetes, and smoking habit.*

Results: *From 20 patient with ICH cerebellum stroke in RSUD Dr. Soetomo periode of 2013 – 2016, male patient have higher percentage of 60 % (12 people) compared to female of 40 % (8 people). Most of the patient have average age between 41 and 60 with percentage of 65% (13 people) among all patient. 35% (7) of patient have smoking habit and patient with diabetes background are 30% (6).*

Conclusion: *ICH cerebellum stroke were mostly male patient and at the peak incidence rate of age between 41-60 years old. History of diabetes and smoking habit were also found among the patient.*

Keywords: *Cerebellum Stroke, Intracerebellar hemorrhagic stroke, Profile of stroke patient.*



1. PENDAHULUAN

Stroke adalah suatu kondisi medis dimana pasokan darah di otak terhenti atau terputus. Keadaan ini memerlukan perhatian yang ekstra dikarenakan otak memerlukan darah untuk memasok nutrisi dan oksigen yang bila terhenti atau terputus akan mengakibatkan gangguan fungsi tubuh dan bahkan kematian.¹

Hemorrhagic stroke termasuk kasus yang jarang ditemui, hanya 10-15% dari total kasus stroke. Sedangkan kasus terbanyak akibat *hemorrhagic stroke* sendiri adalah jenis *Intracerebral Hemorrhage* (ICH). ICH adalah kebocoran pembuluh darah yang membanjiri jaringan otak dan menyebabkan kerusakan sel serta terhentinya kerja sel. Umumnya penyebab ICH adalah tingginya tekanan darah dan umur pembuluh darah yang sudah tua.²

Karena angka kasus perdarahan serebelum yang relatif jarang diantara kasus stroke perdarahan pada umumnya, maka penulis melakukan penelitian lebih lanjut pada kasus ICH serebelum dalam rangka meningkatkan pengetahuan, pencegahan, penanganan, serta faktor - faktor risiko terkait ICH serebelum. Penelitian akan dilakukan secara *cross sectional* dengan desain penelitian deskriptif observasional.

2. METODE

Berdasarkan tujuannya, penelitian ini menggunakan desain penelitian deskriptif observasional untuk mempelajari data profil pasien di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Populasi pada penelitian ini adalah pasien penderita stroke perdarahan serebelum yang masuk di RSUD Dr. Soetomo Surabaya dari tanggal 1 Januari 2013 hingga 31 Desember 2016. Besar sampel yang digunakan dalam penelitian ini merupakan *total sampling* seluruh penderita stroke perdarahan serebelum yang dirawat di RSUD Dr. Soetomo Surabaya dari tanggal 1 Januari 2013 hingga 31 Desember 2016. Instrumen penelitian yang digunakan adalah data rekam medis pasien stroke perdarahan serebelum di RSUD Dr. Soetomo

Surabaya dari tahun 2013 - 2016. Variabel terikat dalam penelitian ini adalah karakteristik profil pasien dilihat dari jenis kelamin, umur, riwayat merokok, dan riwayat diabetes

3. HASIL PENELITIAN

3.4 Distribusi Jenis Kelamin

Dari 20 pasien stroke ICH serebelum, terdapat 12 pasien laki-laki dan 8 pasien perempuan. Dapat disimpulkan bahwa jumlah pasien laki – laki lebih banyak dibanding dengan jumlah pasien perempuan pada kasus stroke ICH serebelum di RSUD Dr. Soetomo tahun 2013 - 2016.

3.5 Distribusi Kelompok Umur

Data umur pasien didapatkan dari hasil data pada rekam medik. Distribusi jumlah pasien menurut interval umur dikategorikan dan memiliki hasil sebagai berikut:

Tabel 1. Distribusi Umur Pasien Stroke Perdarahan Serebelum di RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Umur (tahun)	Jumlah	Persentase
18 - 40	1	5%
41 - 60	13	65%
61+	6	30%
Total	20	100%

Tabel kelompok umur pasien stroke ICH serebelum terbanyak adalah antara umur 41 tahun sampai dengan 60 tahun dengan persentase 65%. Sedangkan kelompok umur terendah adalah pada umur 18 tahun hingga 40 tahun dengan persentase 5%.

3.6 Distribusi Diabetes pada Pasien

Dari 20 pasien stroke ICH serebelum, sebanyak 30% atau 6 pasien memiliki riwayat diabetes dan 70% sisanya atau 14 pasien tidak memiliki riwayat diabetes. Distribusi riwayat diabetes pasien stroke ICH serebelum dapat dilihat pada gambar 5.4. Dan dapat disimpulkan bahwa jumlah pasien dengan riwayat diabetes lebih sedikit dibanding dengan jumlah pasien yang tidak memiliki riwayat diabetes pada

kasus stroke ICH serebelum di RSUD Dr. Soetomo tahun 2013 - 2016.

3.7 Distribusi Pasien Perokok

Dari 20 pasien stroke ICH serebelum, 35% atau sebanyak 7 pasien adalah perokok dan 65% sisanya atau 13 pasien tidak merokok. Distribusi status perokok pasien stroke ICH serebelum dapat dilihat pada gambar 5.5. Dapat disimpulkan bahwa jumlah pasien perokok lebih sedikit dibanding dengan jumlah pasien yang tidak merokok pada kasus stroke ICH serebelum di RSUD Dr. Soetomo tahun 2013 - 2016.

4. PEMBAHASAN

4.4 Distribusi Jenis Kelamin

Dalam penelitiannya, Mehndirrata menyatakan bahwa wanita seharusnya memiliki angka risiko stroke yang lebih rendah daripada pria dikarenakan tingkat pendidikannya, tingkat konsumsi rokok dan alkohol yang lebih rendah daripada pria dimana hal – hal tersebut merupakan faktor risiko penting dari suatu kejadian penyakit stroke.³ Pernyataan tersebut didukung oleh data yang telah diperoleh pada penelitian ini, dimana pada penelitian ini jumlah pasien stroke ICH serebelum perempuan lebih rendah daripada laki – laki pada tahun 2013 – 2016 di RSUD Dr. Soetomo. Namun tetap diperlukan studi lebih lanjut mengenai jenis kelamin sebagai faktor risiko stroke ICH serebelum agar sesuai dengan perkembangan.

4.5 Distribusi Kelompok Umur

Kenaikan risiko terserang stroke ICH meningkat hingga 5 kali lipat pada umur diatas 45 tahun dan berkurang menjadi hanya 1 per 3 kali saat umur diatas 80 tahun.⁴ Data yang ditemukan menunjukkan presentase pasien terbanyak stroke ICH serebelum pada kasus di RSUD Dr. Soetomo tahun 2013 – 2016 terletak pada umur antara 41 – 60 tahun sebesar 65% dengan rata – rata umur 57.6 tahun. Presentase ini cukup tinggi dan menunjukkan usia dewasa pertengahan merupakan faktor risiko terjadinya stroke ICH serebelum. Kemudian bisa kita temukan fakta lain dimana wanita memiliki rata – rata umur 63 tahun saat masuk rumah sakit, lebih tua 10.8 tahun daripada rata – rata laki –

laki yaitu 52.2 tahun saat masuk rumah sakit. Pasien berusia 85 dan lebih tua dengan stroke ICH menunjukkan beberapa ciri klinis yang aneh dan hasil yang lebih buruk, termasuk mortalitas di rumah sakit yang lebih tinggi dan defisit neurologis yang sedang atau parah, dibandingkan pasien yang lebih muda dengan perdarahan intraserebral.⁵

4.6 Distribusi Diabetes pada Pasien

Diabetes mempercepat kondisi penuaan vaskular sehingga merupakan faktor pencetus suatu kondisi stroke ICH maupun IS dimana pasien dengan diabetes memiliki angka risiko dua kali lipat daripada yang tidak memiliki riwayat diabetes.⁶ Data menunjukkan bahwa pasien dengan riwayat diabetes sebanyak 30% dari seluruh pasien stroke ICH serebelum. Pada penelitian yang dilakukan oleh Zuhaid yaitu sebanyak 20,7% dari 150 pasien stroke ICH memiliki riwayat diabetes. Diabetes memberikan hasil yang buruk pada pasien ICH.⁷ Hal ini mungkin dikarenakan dengan kejadian komplikasi serebelum dan infeksi yang lebih tinggi daripada pasien ICH yang non-diabetes.⁸

4.7 Distribusi Pasien Perokok

Bedasarkan penelitian yang telah dilakukan, data yang diperoleh untuk pasien stroke ICH dengan riwayat perokok adalah sebanyak 35% atau berjumlah 7 orang. Penelitian yang dilakukan oleh Zuhaid menemukan 28 diantara 150 pasien stroke ICH adalah perokok atau sebesar 16.7%.⁷ Hyun juga mempelajari tentang kecenderungan peningkatan angka insidensi pasien stroke ICH yang memiliki riwayat merokok.⁹ Data yang diperoleh menunjukkan peningkatan angka insidensi stroke ICH serebelum. Fakta lain yang didapatkan dari data ini adalah 100% perokok memiliki jenis kelamin laki – laki dan ini berhubungan dengan rata – rata usia laki – laki saat masuk rumah sakit karena stroke ICH serebelum di RSUD Dr. Soetomo yaitu 52.2 tahun.

5. KESIMPULAN

Dari Penelitian ini dapat ditarik kesimpulan yaitu jenis kelamin terbanyak pada pasien stroke ICH serebelum adalah laki-laki dengan presentase 60%



dengan jumlah 12 orang. Sedangkan untuk perempuan adalah 40% dengan jumlah 8 orang, pasien stroke ICH serebelum terbanyak didapatkan pada umur 41 - 60 tahun. Dengan presentase 65% berjumlah 13 orang, pasien stroke ICH serebelum yang mempunyai kebiasaan merokok memiliki presentase 35% dengan jumlah 7 orang, dan pasien stroke ICH serebelum yang mempunyai riwayat diabetes memiliki presentase 30% dengan jumlah 6 orang.

6. SARAN

Perlu dilakukan pengambilan sampel dari berbagai rumah sakit sehingga data yang didapat lebih besar. Karena penelitian dilakukan dengan mengambil data secara objektif lewat rekam medik maka diperlukan data yang subjektif seperti kuisioner dan wawancara.

DAFTAR PUSTAKA

1. National Stroke Association. What is stroke. The first hours. Guidelines for acute treatment. Englewood: NSA; 2000.
2. Chen S., Yang Q., Chen G., & Zhang J. H.. An update on inflammation in the acute phase of intracerebral hemorrhage. *Translational stroke research*; 2015, 6(1), 4-8.
3. Menhndiratta P. Implications of female sex on stroke risk factors, care, outcome and rehabilitation: an Asian perspective. - PubMed – NCBI; 2015. [online] Ncbi.nlm.nih.gov. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25925617 [Accessed 10 Oct. 2017].
4. Howard G., Cushman M., Howard V., Kissela B., Kleindorfer D., Moy C., Switzer J. and Woo D. Risk Factors for Intracerebral Hemorrhage: The Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study; 2013.
5. Arboix A., Vall-Llosera A., García-Eroles L., Massons J., Oliveres M., & Targa C. Clinical features and functional outcome of intracerebral hemorrhage in patients aged 85 and older. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50(3), 449-454; 2002.
6. Hill MD. Stroke and diabetes mellitus. - PubMed – NCBI; 2013. [online] Ncbi.nlm.nih.gov. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25410221 [Accessed 10 Oct. 2017].
7. Zuhaid M, e. Frequency of modifiable risk factors in stroke patients. - PubMed – NCBI; 2014. [online] Ncbi.nlm.nih.gov. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25603685 [Accessed 10 Oct. 2017].
8. Passero, S., Ciacci, G., & Olivelli, M.. The influence of diabetes and hyperglycemia on clinical course after intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 61(10), 1351-1356; 2003.
9. Hyun KK. A comparative analysis of risk factors and stroke risk for Asian and non-Asian men: the Asia Pacific cohort studies collaboration. - PubMed - NCBI; 2013. [online] Ncbi.nlm.nih.gov. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24148094 [Accessed 10 Oct. 2017].



Efektivitas, Dosis, dan Pertimbangan Penggunaan Aspirin Jangka Panjang Sebagai Agen Kemopreventif Kanker Kolorektal

Bella Stevanny¹, Arindi Maretzka¹

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran,
Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia

ABSTRAK

Pendahuluan: Kanker kolorektal merupakan kanker paling umum ketiga untuk laki-laki dan paling umum kedua untuk perempuan dengan 1,65 juta kasus baru dan hampir 835.000 kematian di seluruh dunia pada tahun 2015. Tingginya insiden dan angka kematian menunjukkan krusialnya upaya pencegahan kanker kolorektal. Aspirin sudah banyak diselidiki sebagai agen pencegahan kanker kolorektal. Meski demikian, Komite Penanggulangan Kanker Nasional Kemenkes RI mengikuti pedoman *American Cancer Society* tidak merekomendasikan penggunaannya karena efektivitas, dosis yang tepat, dan potensi toksik yang belum diketahui secara pasti.

Metode: Artikel ini dibuat dengan metode telaah pustaka sistematis dari jurnal online dan buku. Sumber pustaka diperoleh dari basis data online ScienceDirect, EBSCO Host, Proquest, dan PubMed. Setelah penyaringan dan pemilihan literatur dengan kriteria inklusi, analisis dan sintesis dibuat dari studi-studi ilmiah yang terpilih.

Pembahasan: Penggunaan aspirin efektif menurunkan risiko kanker kolorektal hingga 29% dengan memengaruhi jalur neoplastik dalam karsinogenesisnya. Aspirin sebagai kemopreventif diberikan pada pasien usia 50-69 tahun dengan risiko tinggi kanker kolorektal dengan dosis optimal 75-325 mg/hari sebanyak 2-7 kali/minggu selama minimal 5 tahun. Penggunaan jangka panjang dengan dosis tersebut tidak menjadi masalah karena aspirin mudah didapatkan dan relatif murah serta memiliki efek samping minimal.

Kesimpulan: Aspirin dapat digunakan sebagai agen kemopreventif primer dan sekunder kanker kolorektal yang efektif, murah, dan mudah didapat dengan efek samping minimal.

Kata Kunci: agen kemopreventif, aspirin, dosis, efektivitas, kanker kolorektal

ABSTRACT

Introduction: Colorectal cancer is the third most common cancer in men and second in women with 1,65 million new cases and about 835.000 deaths worldwide in 2015. High prevalence and mortality rate point out the cruciality of colorectal cancer prevention. Aspirin have been widely investigated as preventive agent of colorectal cancer. However, Komite Penanggulangan Kanker Nasional Kemenkes RI following American Cancer Society guideline does not recommend its use because the effectivity, appropriate dosage, and potential harms have not yet known for certain.

Method: This article was made using systematic literature review method from online journals and textbooks. Literatures were obtained from online databases ScienceDirect, EBSCO Host, Proquest, and PubMed. After filtering and selecting literatures with inclusion criteria, analysis and synthesis were made from selected scientific studies.

Discussion: Aspirin is effective in decreasing colorectal cancer risk up to 29% by affecting neoplastic pathways in the carcinogenesis. Aspirin as chemopreventive agent is administered to 50-69years-old patients with high risk of colorectal cancer with an optimal dose of 75-325 mg/day 2-7 times/week for at least 5 years. Long-term use with the

mentioned dose is not a problem as aspirin is easily obtained and relatively cheap, as well as has minimal side effect

Conclusion: *Aspirin can be use as primary and secondary chemopreventive agent of colorectal cancer that is effective, cheap, and easily obtained with minimal side effect.*

Keywords: *aspirin, chemopreventive agent, colorectal cancer, dosage, effectivity*

1. PENDAHULUAN

Pada tahun 2015, kanker kolorektal atau *Colorectal Cancer* (CRC) adalah kanker paling umum ketiga untuk laki-laki dan paling umum kedua untuk perempuan dengan 1,65 juta kasus baru dan hampir 835.000 kematian di seluruh dunia.^[1] Insiden dan angka mortalitas CRC berbeda-beda di setiap negara. Data WHO tahun 2014 menunjukkan bahkan CRC merupakan kanker paling umum kedua untuk laki-laki dan paling umum ketiga untuk perempuan di Indonesia dengan angka mortalitas tertinggi keempat di antara semua jenis kanker.^[2] Tingginya insiden dan angka mortalitas akibat CRC ini menunjukkan pentingnya usaha pencegahan CRC.

Selain melakukan skrining dengan *Faecal Occult Blood Testing* (FOBT) serta *colonoscopy* atau *flexible sigmoidoscopy*, kemoprevensi sudah banyak diselidiki sebagai agen pencegahan demi menurunkan angka kematian akibat CRC.^[3]

Konsumsi aspirin sebagai usaha pencegahan primer maupun sekunder CRC sudah banyak diteliti. Komite Penanggulangan Kanker Nasional menegaskan bahwa *American Cancer Society* (ACS) belum merekomendasikan penggunaan aspirin sebagai upaya pencegahan kanker karena potensi efek samping pendarahan saluran cerna. *American Cancer Society* tidak merekomendasikan obat-obat atau suplemen apapun untuk mencegah CRC karena efektivitas, dosis yang tepat, dan potensi toksik yang belum diketahui secara pasti.^[4] Namun, dalam hal ini, ACS juga tidak menentang penggunaannya.^[5]

Artikel ini akan menganalisis dan merangkum beberapa studi ilmiah mengenai efektivitas, dosis optimal, dan keamanan penggunaan aspirin sebagai agen kemopreventif CRC. Dengan

demikian, diharapkan studi ini menjadi dasar penelitian selanjutnya agar di kemudian hari pemberian aspirin terhadap pasien berisiko tinggi CRC dapat diterapkan secara luas di praktik sehari-hari guna menurunkan insiden dan angka kematian akibat CRC khususnya di Indonesia.

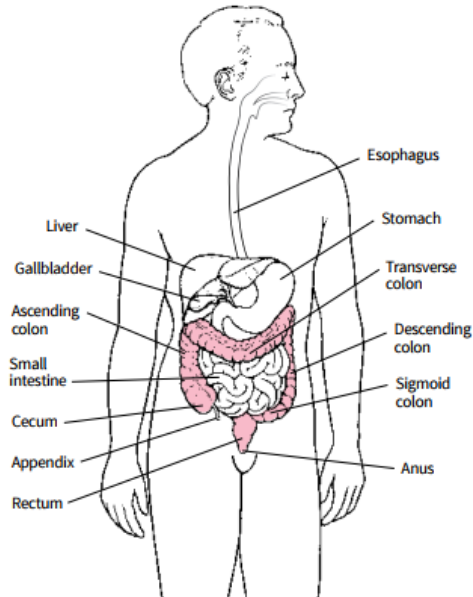
2. METODE

Artikel ini dibuat dengan metode telaah pustaka sistematis (*systematic literature review*) dari jurnal *online* dan *textbook*. Penulis melakukan pencarian literatur jurnal melalui basis data *online* dengan repositori besar untuk studi bidang kedokteran yaitu ScienceDirect, EBSCO Host, Proquest, dan PubMed dengan kata kunci aspirin, *CRC prevention*, *chemoprevention*, *dosage*, serta *cyclooxygenase-2 inhibitor*. Penyaringan dan pemilihan literatur dilakukan dengan kriteria inklusi yaitu artikel ilmiah berbahasa Inggris yang dipublikasikan 6 tahun terakhir, membahas seputar penggunaan aspirin dalam pencegahan kanker kolorektal, serta dapat diakses secara menyeluruh (*full text*). Selanjutnya, penulis mengkaji kembali daftar referensi dari artikel terpilih untuk menemukan studi relevan lainnya. Penulis kemudian menganalisis dan membuat sintesis dari bab pembahasan dan diskusi studi-studi ilmiah yang telah terpilih.



3. PEMBAHASAN

3.1 Kanker Kolorektal

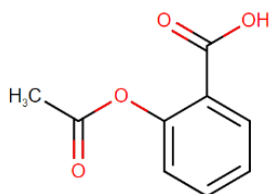


Gambar 1. Letak Kanker Kolorektal.^[6]

Kanker kolorektal timbul akibat abnormalitas pembelahan dan apoptosis sel yang terjadi di bagian ujung saluran cerna yakni kolon atau rektum.^[6]

Patogenesis CRC dihubungkan dengan inflamasi lokal di usus. Sel-sel radang dan sitokin bertanggung jawab terhadap karsinogenesis sel kolorektal.^[7] Di antaranya, prostaglandin diketahui sebagai faktor ketahanan, proliferasi, dan invasi sel-sel CRC.^[8]

3.2 Aspirin



Gambar 2. Struktur Kimia Aspirin.^[9]

Aspirin (*acetylsalicylic acid*) adalah obat berusia lebih dari 100 tahun yang luas digunakan karena sifat

analgesik, antipiretik, antiinflamasi, dan antiplateletnya.^[10]

Aspirin masuk dalam golongan NSAIDs (*Non-Steroid Antiinflammatory Drugs*), *coxibs* (*COX-2 inhibitors*), *nonopioid analgesics*, dan *antiplatelet agents*. Aspirin menghambat aktivitas enzim *cyclooxygenase* (COX) sehingga menghambat biosintesis prostaglandin E2 (PGE2) dan tromboksan A2. Durasi kerjanya 4-6 jam.^[11-12]

3.3 Pedoman Terbaru Pemberian Aspirin sebagai Agen Kemopreventif Kanker Kolorektal

Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Kanker Kolorektal yang dikeluarkan Komite Penanggulangan Kanker Nasional (KPKN) Kemenkes RI tahun 2017 mencantumkan penggunaan aspirin dan NSAID secara teratur dan jangka panjang untuk menurunkan risiko CRC sebagai rekomendasi tingkat B (berdasar bukti level II: uji klinis tidak terandomisasi). KPKN menegaskan bahwa *American Cancer Society* (ACS) belum merekomendasikan penggunaan obat-obat tersebut sebagai upaya pencegahan kanker karena potensi efek samping pendarahan saluran cerna. Lebih tepatnya, ACS tidak merekomendasikan obat-obat atau suplemen apapun untuk mencegah CRC karena efektivitas, dosis yang tepat, dan potensi toksik yang belum diketahui secara pasti. Namun, dalam hal ini, ACS juga tidak menentang penggunaannya.^[4]

Di sisi lain, *American Gastroenterological Association and the National Comprehensive Care Network* sejak tahun 2015 membatasi rekomendasi penggunaan aspirin ini kepada pasien dengan risiko tinggi CRC.^[13]

Di tahun 2016, *U. S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) mengeluarkan *guideline* baru mengenai penggunaan aspirin untuk mencegah CRC dan penyakit kardiovaskular (Lampiran 1). Pemberian aspirin dosis rendah sebagai kemoprevensi primer

CRC sekaligus penyakit kardiovaskular direkomendasikan pada pasien dewasa usia 50-59 tahun dengan syarat: memiliki risiko $\geq 10\%$ penyakit kardiovaskular dalam 10 tahun, tidak ada peningkatan risiko pendarahan, punya ekspektasi hidup minimal 10 tahun, dan bersedia mengonsumsi aspirin setidaknya selama 10 tahun. Pemberian aspirin ini masuk ke rekomendasi kelas B, artinya USPSTF menyarankan pemberian aspirin ini dengan tingkat kepastian sedang hingga tinggi bahwa lebih besar untung dari pada bahaya pemberian obat. Untuk pasien usia 60-69 tahun, pemberian aspirin masuk ke rekomendasi kelas C dengan tingkat kepastian sedang sehingga aspirin hanya diberikan selektif pada pasien tertentu. Syarat tambahan pemberiannya adalah pasien berkeinginan memandang keuntungan pemakaian aspirin dibandingkan potensi bahaya penggunaan jangka panjangnya. Belum ada rekomendasi pemberian aspirin untuk pasien usia <50 tahun maupun >70 tahun karena kurangnya bukti valid dari studi ilmiah untuk mendukungnya.^[5]

3.4 Efektivitas dan Mekanisme Aspirin sebagai Agen Kemopreventif Kanker Kolorektal

Studi kohort dilakukan oleh Soriano, Gabarro, dan Rodriguez tahun 2017 terhadap 109.426 pasien yang mengonsumsi aspirin dosis rendah dengan kriteria eksklusi riwayat penyakit kardiovaskular dan konsumsi aspirin atau obat antikanker sebelumnya dengan kelompok kontrol 154.056 pasien yang tidak mengonsumsi aspirin. Dilakukan *follow-up* selama 5 tahun terhadap kedua kelompok. Hasilnya terdapat penurunan insiden CRC pada kelompok yang diberikan aspirin kecuali pada kelompok usia ≥ 80 tahun.^[14]

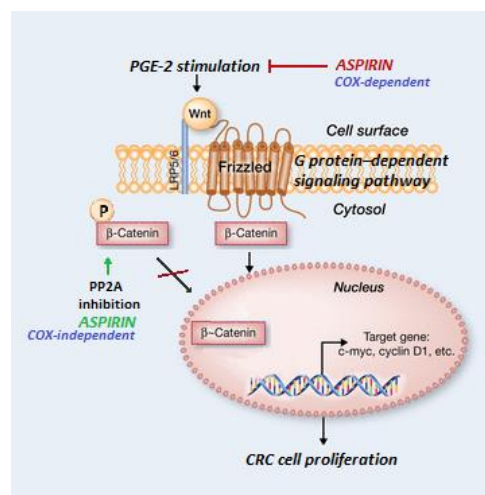
Pemakaian reguler aspirin dihubungkan dengan turunnya risiko CRC dibandingkan pemakaian nonreguler dengan prevalensi 28% banding 38%. Selain itu, data dari studi observasional dan *Randomized Clinical Trials* (RCTs) dari tahun 1950 hingga 2011 menunjukkan konsumsi aspirin juga dapat menurunkan risiko jangka

panjang CRC serta mencegah metastasis jauh dari kanker kolorektal.^[15]

Aspirin juga efektif digunakan setelah diagnosis CRC sebagai terapi adjuvan yakni agen preventif sekunder yang menurunkan angka kekambuhan dan mortalitas di stadium awal CRC (stadium I dan II).^[16] Dengan demikian, aspirin dapat berperan sebagai agen kemopreventif ataupun kemoterapeutik melawan CRC.

Aspirin dapat mencegah CRC dengan memengaruhi beberapa jalur neoplastik dalam karsinogenesis CRC. Efektivitasnya sebagai agen kemopreventif CRC dapat diukur dengan beberapa biomarker.^[17]

Peran aspirin sebagai agen kemopreventif CRC dimediasi oleh inhibisi COX-2. Overekspresi enzim *Cyclooxygenase 2* (COX-2) atau *Prostaglandin Endoperoxide Synthase 2* (PTGS-2) terjadi saat adenoma berkembang menjadi CRC.^[18] COX-2 mengkatalisis produksi PGE2 menyebabkan induksi proliferasi, migrasi dan invasi, angiogenesis, resistensi terhadap apoptosis, serta imunitas dalam tumor (Lampiran 2).^[17,19] PGE2 menstimulasi jalur Wnt/ β -catenin melalui aktivasi *G protein-dependent signaling pathway* saat PGE2 berikatan dengan reseptor EP2. Aktivasi jalur Wnt/ β -catenin menstimulasi cyclin D dan c-myc yang berperan dalam pertumbuhan sel kanker di CRC.^[20-21]



Gambar 3. Mekanisme Kerja Aspirin Dalam Mencegah CRC melalui Inhibisi Jalur Wnt/ β -catenin.^[20-23]

COX-2 terdeteksi di sebagian besar pasien CRC dan dihubungkan dengan ukuran tumor lebih besar dan invasi lebih dalam ke dalam jaringan. Namun, tidak semua CRC mengekspresikan COX-2 dan menghasilkan PGE2.^[24-25] Pada CRC dengan COX-2 rendah ini peran kemopreventif aspirin masih ada. Hal ini disebabkan karena selain mekanisme inhibisi COX-2, beberapa studi juga menunjukkan mekanisme lain yang mendukung aspirin sebagai agen kemopreventif CRC. Aspirin menghambat protein *phosphatase* 2A (PP2A), menyebabkan peningkatan fosforilasi β -catenin sehingga juga menurunkan aktivitas jalur Wnt/ β -catenin.^[23]

Konsentrasi aspirin yang tinggi juga menginduksi apoptosis melalui 15-*lipxygenase*-1 pada sel CRC HT-29.^[25] Aspirin juga menyebabkan *upregulation* dari *sex-determining region Y-box* 7 (SOX-7) melalui kaskade p38/MAPK sehingga menghambat pertumbuhan sel CRC SW480. Aspirin juga menstimulasi apoptosis dan menurunkan viabilitas sel kanker CRC dengan menginduksi sekresi *Transforming Growth Factor* (TGF)- β 1 oleh sel CT26. Hal ini juga menyebabkan *down-regulation* dari Bcl2, caspase 3, dan caspase 8.^[26]

Downregulation terhadap jalur *signaling* IL-6-Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT)3 serta faktor transkripsi *Special protei n*(Sp)1, Sp3, Sp4, dan produk-produknya, aktivasi p38/*Mitogen-Activated Protein Kinase*(MAPK), induksi autofagi sel kanker, dan inhibisi aktivasi *Nuclear Factor(NF)- κ B* juga merupakan mekanisme aspirin dalam menurunkan risiko CRC.^[26]

3.5 Dosis, Frekuensi, dan Durasi Konsumsi Aspirin sebagai Agen Kemopreventif Kanker Kolorektal

Meta-analisis dari 12 studi cohort tahun 1990 sampai 2012 oleh Ye et al menunjukkan bahwa konsumsi aspirin dapat menurunkan risiko kanker kolorektal sekitar 20-26%. Penggunaan aspirin dengan dosis rendah (<75 mg/hari) hanya menurunkan risiko CRC kurang dari 10%. Konsumsi aspirin 1x325 mg/hari menurunkan 20% risiko CRC, sedangkan dosis ganda 2x325 mg/hari mampu menurunkan 26% risiko CRC. Dengan hasil yang relatif tidak berbeda jauh, penggunaan dosis tinggi aspirin sebagai agen kemopreventif CRC perlu dipertimbangkan lagi. Selain tidak *cost-effective*, aspirin dosis tinggi meningkatnya risiko komplikasi perdarahan saluran cerna.^[27]

Tabel 1. Hubungan Dosis Aspirin dengan Penurunan Risiko CRC.^[27]

Dosis (mg/hari)	Penurunan Risiko CRC
<1x75	10%
1x325	20%
2x325	26%

Studi ini sesuai dengan studi kohort oleh Rodriguez et al di tahun 2017 terhadap 340.672 pasien berusia 40-89 tahun yang di *follow-up* selama 12 tahun di mana pemberian aspirin dosis rendah (75 mg/hari) efektif menurunkan insiden CRC. Aspirin dosis hingga empat kali lebih besar (300 mg/hari) dengan tidak menunjukkan peningkatan manfaat signifikan dan justru meningkatkan risiko pendarahan saluran cerna.^[28]

Tabel 2. Angka Kejadian CRC dengan Dosis dan Durasi Pemakaian Berbeda.^[28]

Daily Dose			
Low-dose aspirin use	Controls N = 10,000 n (%)	Cases N = 3033 n (%)	RR (95% CI)
75 mg	4128 (41.3)	1137 (37.5)	0.66 (0.60–0.73)
150 mg	402 (4.0)	107 (3.5)	0.62 (0.50–0.78)
300 mg	32 (0.3)	11 (0.4)	0.82 (0.41–1.64)
Duration of use			



< 1 year	1430 (14.3)	433 (14.3)	0.72 (0.63–0.82)
1-5 years	2370 (23.7)	632 (20.8)	0.64 (0.57–0.72)
≥ 5 years	762 (7.6)	190 (6.3)	0.61 (0.51–0.73)

Semakin lama durasi konsumsi aspirin, semakin berkurang risiko CRC. Penggunaan aspirin jangka panjang ≥ 5 tahun namun dengan dosis rendah direkomendasikan.^[27-30] USPSTF merekomendasikan penggunaan selama minimal 10 tahun.^[5]

Konsumsi aspirin frekuensi rendah (2-7 kali seminggu) menunjukkan lebih banyak penurunan risiko CRC semakin sering konsumsi, namun konsumsi frekuensi tinggi (>7 kali seminggu) tidak menunjukkan perbedaan berarti.²⁷

Dosis, frekuensi, dan durasi optimal aspirin sebagai kemopreventif CRC adalah dosis rendah 75-325 mg/hari dengan frekuensi 2-7 kali/minggu selama minimal 5 tahun. Konsumsi aspirin dengan dosis tersebut tidak dipengaruhi jenis kelamin serta dapat sekaligus sebagai pencegahan sekunder penyakit kardiovaskular.^[27-29]

3.6 Subjek Pemberian Aspirin sebagai Agen Kemopreventif Kanker Kolorektal

Guideline USPSTF menyebutkan bahwa aspirin direkomendasikan untuk mencegah CRC dengan beberapa syarat, salah satunya memiliki risiko $\geq 10\%$ penyakit kardiovaskular dalam 10 tahun berdasarkan usia, jenis kelamin, ras, profil lipid dan tekanan darah, DM, rokok, serta konsumsi obat. Perhitungan perkiraan risiko dapat dilakukan dengan mudah dengan mengisi data secara online di website *American College of Cardiology ASCVD Risk Estimator Plus*.^[31]

Pemberian aspirin sebagai agen kemopreventif juga dipertimbangkan pada pasien dengan risiko tinggi kanker kolorektal secara genetik maupun lingkungan. CRC secara *Age-Specific Relative incidence* (ASRI) lebih tinggi pada pria (20,6 tiap 100.000 individu) dari

pada wanita (14,3 tiap 100.000 individu). Mayoritas pasien dengan kanker sporadik memiliki usia >50 tahun, dengan tiga perempat pasien tidak memiliki riwayat keluarga.^[32]

Meski begitu, sebanyak 15-20% pasien CRC memiliki anggota keluarga dengan riwayat CRC. Di sebagian besar populasi barat, risiko seseorang untuk mengidap CRC adalah sekitar 3-5%. Risiko naik menjadi dua kali lipat apabila terdapat anggota keluarga tingkat pertama seperti adik, kakak, atau orangtua yang terdiagnosis CRC pada usia 50-70 tahun. Risiko menjadi tiga kali lipat apabila CRC didiagnosis di usia lebih muda (kurang dari 50 tahun). Risiko akan jauh meningkat pada individu yang memiliki ≥ 2 anggota keluarga yang menderita CRC.^[32]

Sindrom Lynch atau sindrom *Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer* (HNPCC) adalah sindrom CRC herediter paling umum. Sindrom CRC herediter paling umum kedua adalah *Familial Adenomatous Polyposis* (FAP). Banyak pasien dengan FAP mengalami adenoma kolorektal dan berlanjut menjadi CRC di usia muda. Sindrom CRC herediter lainnya adalah poliposis. Selain itu, kolitis kronis akibat *Inflammatory Bowel Disease* (IBD) juga berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya CRC.^[32]

3.7 Pertimbangan Pemberian Aspirin sebagai Agen Kemopreventif Kanker Kolorektal di Indonesia

Pemberian aspirin sebagai agen kemopreventif CRC di Indonesia sangat mungkin diterapkan. Selain harganya yang terjangkau, aspirin merupakan obat rumah tangga yang lazim dan sangat mudah didapat tanpa resep (obat bebas). Penggunaan jangka panjang aspirin juga tidak menyebabkan toleransi maupun adiksi.^[33]

Hal utama yang menyebabkan KPN dan ACS tidak merekomendasikan penggunaan jangka panjang aspirin sebagai agen kemopreventif CRC adalah risiko pendarahan saluran cerna. Studi kohort oleh Huang, et al terhadap 87.680 wanita pengguna aspirin jangka panjang menunjukkan bahkan risiko pendarahan saluran cerna sangat bergantung dengan dosis pemberian, dengan risiko terbesar

pada konsumsi >14 tablet 325 mg/minggu. Di sisi lain, peningkatan durasi konsumsi aspirin tidak meningkatkan risiko pendarahan secara signifikan setelah dilakukan penyesuaian dosis.^[34] Maka dari itu, penggunaan aspirin dosis panjang dengan *minimal effective dose* dapat diterapkan untuk menghindari risiko pendarahan saluran cerna.

Elwood dan Morgan bahkan menuliskan bahwa bahaya pendarahan pada penggunaan aspirin dosis rendah dan jangka panjang itu terlalu dilebih-lebihkan dibandingkan dengan manfaatnya mencegah kanker dan penyakit kardiovaskular. Pernyataan ini didukung data telaah sistematis mereka di tahun 2016 bahwa meskipun ada peningkatan signifikan risiko pendarahan saluran cerna karena penggunaan aspirin, tidak ada bukti sah adanya peningkatan pendarahan saluran cerna yang fatal. Risiko substantif penggunaan aspirin jangka panjang adalah 1 kematian dan 1 stroke yang terjadi tiap 1000 penggunaan aspirin selama 10 tahun.^[35]

Keputusan pemberian aspirin jangka panjang sebagai agen kemopreventif CRC harus mempertimbangkan keuntungan dan potensi bahaya penggunaannya. Untuk itu, selain pertimbangan matang dari dokter berdasarkan *guideline* dan studi terbaru, keputusan pasienlah yang menjadi dasar utama pemberian resep. Dokter berkewajiban menjelaskan semua keuntungan dan kerugian yang mungkin didapat dari konsumsi aspirin jangka panjang.

4. KESIMPULAN

Aspirin dikenal masyarakat luas sebagai obat dengan beragam khasiat, murah, dan mudah didapatkan. Aspirin juga efektif digunakan sebagai agen kemopreventif primer dan sekunder yang menurunkan insiden dan angka mortalitas akibat kanker kolorektal. Aspirin sebagai agen kemopreventif diberikan pada pasien usia 50-69 tahun dengan risiko tinggi kanker kolorektal dengan dosis rendah 75-325 mg/hari sebanyak 2-7 kali/minggu selama minimal 5 tahun. Risiko pendarahan saluran cerna akibat penggunaan jangka

panjang aspirin dapat diminimalisasi dengan pemberian dosis efektif terkecil (*minimal effective dose*).

DAFTAR PUSTAKA

1. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, et al. "Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study". *JAMA Oncol.* 3:4 (2017): 524-8.
2. "Indonesia: Estimated Age-Standardised Incidence and Mortality Rates: Both Sexes". *GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Worldwide in 2012*. 2012. WHO. 6 Juni 2018. <http://globocan.iarc.fr/Pages/factsheets_population.aspx>
3. Cooper, K., et al. "Chemoprevention of Colorectal Cancer: Systematic Review and Economic Evaluation". *Health Technol Assess.* 14:31 (2010): 1–206.
4. A Komite Penanggulangan Kanker Nasional (KPKN) Kemenkes RI. *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Kanker Kolorektal*. Oleh Ibrahim Basir, et al. Juli 2017. 12 Agustus 2018. <<http://kanker.kemkes.go.id/guidelines/PNPKkolorektal.pdf>>.
5. "Final Recommendation Statement Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: Preventive Medication". *U.S. Preventive Services Task Force*. 2016. 12 Agustus 2018. <<https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/aspirin-to-prevent-cardiovascular-disease-and-cancer#table-of-contents>>.
6. American Cancer Society. *Colorectal Cancer Facts & Figures 2017-2019*. Atlanta: American Cancer Society, 2017.
7. Landskron, G., et al. "Chronic Inflammation and Cytokines in the Tumor Microenvironment." *J Immunol Res.* (2014): 149185.



8. Menter, D. G. dan Dubois, R. N.. "Prostaglandins in Cancer Cell Adhesion, Migration, and Invasion". *Int J Cell Biol*. 723419 (2012).
9. "Acetylsalicylic Acid". Drugbank. 2018. 8 Juni 2018. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00945>
10. Ugurlucan, M., et al. "Aspirin: From a Historical Perspective. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*. 7:1 (2012): 71-6.
11. Boutaud, O. "Inhibition of the Biosynthesis of Prostaglandin E2 By Low-Dose Aspirin: Implications for Adenocarcinoma Metastasis". *Cancer Prev Res (Phila)*. 9:11 (2016): 855-65.
12. "Aspirin". *MIMS (The Monthly Index of Medical Specialities)*. 2018. 8 Juni 2018. <http://www.mims.com/indonesia/drug/info/aspirin?mtype=generic>
13. Chubak, J., et al. "Aspirin Use for the Prevention of Colorectal Cancer: An Updated Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force". *Evidence Synthesis*. 133 (2015).
14. Soriano, L. C., Gabarro, M. S., dan Rodriguez, L. A. G. "Incidence of colorectal cancer in new users and non-users of low-dose aspirin without existing cardiovascular disease: A cohort study using The Health Improvement Network". *Int J Cardiol*. 248 (2017): 378–81.
15. Algra, A. M. dan Rothwell, P. M.. "Effects of Regular Aspirin on Long-Term Cancer Incidence and Metastasis: a Systematic Comparison of Evidence from Observational Studies versus Randomised Trials". *Lancet Oncol*. 13:5 (2012): 518–27.
16. Soon, S. S., et al. "Cost-Effectiveness of Aspirin Adjuvant Therapy in Early Stage Colorectal Cancer in Older Patients". *PLoS One*. 9:9 (2014): e107866.
17. Drew, D. A., et al. "ASPIrin Intervention for the REDuction of Colorectal Cancer Risk (ASPIRED): a Study Protocol for a Randomized Controlled Trial". *Trials*. 18:1 (2017): 50.
18. Dixon, D. A., et al. "Chapter 2: Mechanistic Aspects of COX-2 Expression in Colorectal Neoplasia." *Recent results Cancer Res*. 191 (2013): 7–37.
19. "The Crosstalk of PTGS2 and EGF Signaling Pathways in Colorectal Cancer - Scientific Figure". *Research Gate*. 2018. 11 Agustus 2018. https://www.researchgate.net/The-crosstalk-between-COX-2-and-EGF-signaling-pathway-in-CRC_fig1_258429924.
20. Jang, K. Y., et al. "Expression of Cyclin D1 is Associated with β -Catenin Expression and Correlates with Good Prognosis in Colorectal Adenocarcinoma". *Translational Oncology*. 5:5 (2012):370–8.
21. Wang, Q., et al. "Deptor Is a Novel Target of Wnt/ β -Catenin/c-Myc and Contributes to Colorectal Cancer Cell Growth". *Cancer Res*. 78:12 (2018): 3163–75.
22. Gong, A. dan Huang, S. "FoxM1 and Wnt/ β -Catenin Signaling in Glioma Stem Cells." *Cancer research*. 72:22 (2012): 5658–62.
23. Dovizio, M., et al. "Mechanistic and Pharmacological Issues of Aspirin as an Anticancer Agent". *Pharmaceuticals*. 5:12 (2012): 1346–71.
24. Qin, Z. Y., et al. "Cyclooxygenase-2 expression and Its Association With Vascular Endothelial Growth Factor, Microvessel Density and Clinicopathologic Characteristics of Colorectal Carcinoma". *Bangladesh J Pharmacol*. 11 (2016): 110–5.
25. Rao, C.V., et al. "Lipoxygenase and Cyclooxygenase Pathways and Colorectal Cancer Prevention." *Current Colorectal Cancer Reports*. 8:4 (2012): 316–24.
26. Wang, Y., et al. "TGF- β 1 Mediates The Effects of Aspirin on Colonic Tumor Cell Proliferation and Apoptosis". *Oncol Lett*. 15:4 (2018): 5908–9.
27. Ye, X., et al. "Dose–Risk and Duration–Risk Relationships between Aspirin and Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of Published Cohort Studies". *PLoS One*. 8:2 (2013): e57578.
28. Rodriguez, L. A. G., et al. "New Use of Low-Dose Aspirin and Risk of Colorectal Cancer by Stage at

- Diagnosis: A Nested Case–Control Study in UK General Practice. *BMC Cancer*. 17 (2017): 637.
29. Algra, A. M. dan Rothwell, P. M.. "Effects of Regular Aspirin on Long-Term Cancer Incidence and Metastasis: a Systematic Comparison of Evidence from Observational Studies Versus Randomised Trials". *Lancet Oncol*. 13:5 (2012): 518–27.
 30. Garcia-Albeniz, X., and Chan, A.T. "Aspirin for the Prevention of Colorectal Cancer." *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 25 (2012): 461–72.
 31. 31 D "Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) Risk Estimator Plus". *American College of Cardiology*. 2018. 12 Agustus 2018. <<http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus/#!/calculate/estimate/>>.
 32. Kuipers, E.J., et al. "Colorectal Cancer". *Nat Rev Dis Primers*. 1 (2015):15065.
 33. Gilman, A. G.. *Goodman & Gilman Dasar Farmakologi Terapi, Ed. 10, Vol. 2*. Penerjemah Tim Alih Bahasa Sekolah Farmasi ITB. Jakarta: EGC, 2012. Terjemahan dari *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Ed*, 2001. 675–6.
 34. Huang, E. S., et al. "Long Term Use of Aspirin and the Risk of Gastrointestinal Bleeding." *The American Journal Of Medicine*. 124:5 (2011): 426–33.
 35. Elwood, P. C., et al. "Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Trials to Ascertain Fatal Gastrointestinal Bleeding Events Attributable to Preventive Low-Dose Aspirin: No Evidence of Increased Risk." *PLoS One*. 11:11 (2016): e0166166.



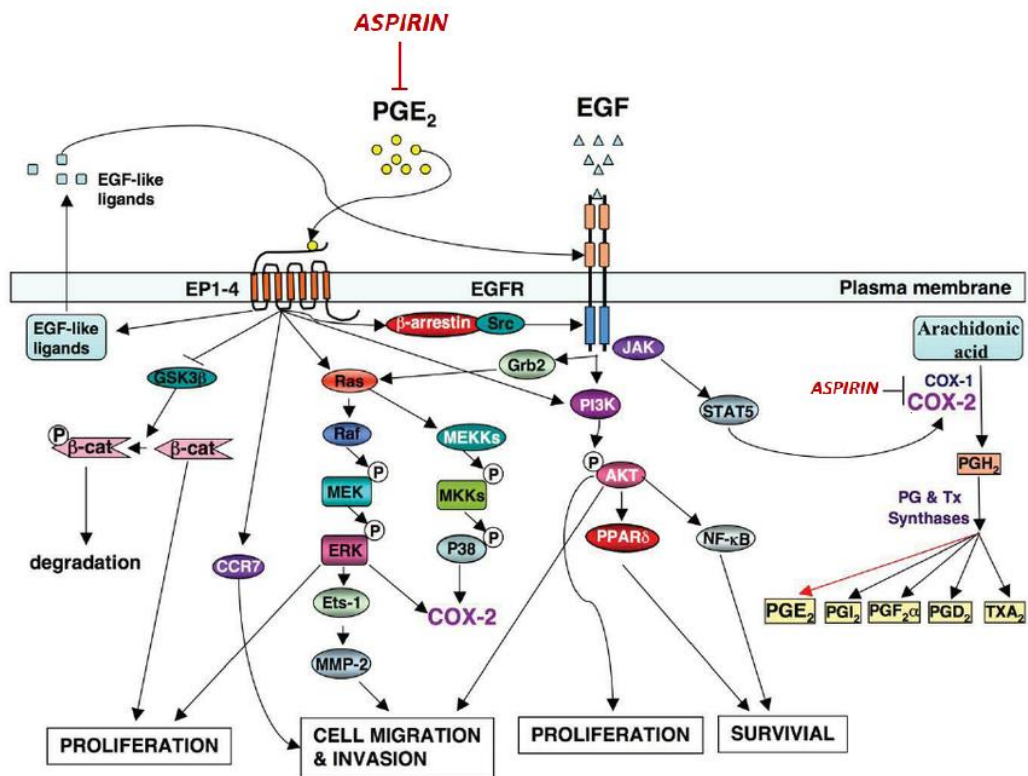
LAMPIRAN

Population	Recommendation	Grade
Adults aged 50 to 59 years with a $\geq 10\%$ 10-year CVD risk	The USPSTF recommends initiating low-dose aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease (CVD) and colorectal cancer (CRC) in adults aged 50 to 59 years who have a 10% or greater 10-year CVD risk, are not at increased risk for bleeding, have a life expectancy of at least 10 years, and are willing to take low-dose aspirin daily for at least 10 years.	B
Adults aged 60 to 69 years with a $\geq 10\%$ 10-year CVD risk	The decision to initiate low-dose aspirin use for the primary prevention of CVD and CRC in adults aged 60 to 69 years who have a 10% or greater 10-year CVD risk should be an individual one. Persons who are not at increased risk for bleeding, have a life expectancy of at least 10 years, and are willing to take low-dose aspirin daily for at least 10 years are more likely to benefit. Persons who place a higher value on the potential benefits than the potential harms may choose to initiate low-dose aspirin.	C
Adults younger than 50 years	The current evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms of initiating aspirin use for the primary prevention of CVD and CRC in adults younger than 50 years.	I
Adults aged 70 years or older	The current evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms of initiating aspirin use for the primary prevention of CVD and CRC in adults aged 70 years or older.	I

Grade	Definition	Suggestions for Practice
A	The USPSTF recommends the service. There is high certainty that the net benefit is substantial.	Offer or provide this service.
B	The USPSTF recommends the service. There is high certainty that the net benefit is moderate or there is moderate certainty that the net benefit is moderate to substantial.	Offer or provide this service.
C	The USPSTF recommends selectively offering or providing this service to individual patients based on professional judgment and patient preferences. There is at least moderate certainty that the net benefit is small.	Offer or provide this service for selected patients depending on individual circumstances.
D	The USPSTF recommends against the service. There is moderate or high certainty that the service has no net benefit or that the harms outweigh the benefits.	Discourage the use of this service.
I State ment	The USPSTF concludes that the current evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms of the service. Evidence is lacking, of poor quality, or conflicting, and the balance of benefits and harms cannot be determined.	Read the clinical considerations section of USPSTF Recommendation Statement. If the service is offered, patients should understand the uncertainty about the balance of benefits and harms.

Lampiran 1. USPSTF Final Recommendation Statement Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: Preventive Medication.^[5]





Lampiran 2. Mekanisme Aspirin dalam Pencegahan CRC melalui Inhibisi COX-2 dan Penurunan Produksi PGE₂ (COX-Dependent Mechanism).^[19]

***Clustered Regularly Interspaced Short
Palindromic Repeats- Associated
Protein Cas9 (CRISPR/Cas9)
Terenkapsulasi Nanopartikel Berbasis
Hibridisasi Polimer Lipid (LPNs)
sebagai Modalitas Mutakhir Terapi pada
Huntington's Disease***

Re Septian Ilhamsyah¹, Annisa Dewi Nugrahani¹, Ade
Firman Kurniawan¹

¹ Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Bandung

ABSTRAK

Pendahuluan: *Huntington's Disease* (HD) merupakan penyakit neurodegeneratif langka yang dapat menyebabkan gangguan fungsi motorik, kognitif dan psikiatrik pada penderitanya akibat perpanjangan rantai CAG pada HTT sebagai manifestasi akibat adanya polimorfisme dari mutasi gen HTT (mHTT). Namun penanganannya saat ini masih bersifat simptomatik dan belum dapat menangani HD secara efektif dan efisien. Sebagai langkah intervensi mutakhir, *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats-Associated Cas9 Protein* (CRISPR/Cas9) hadir sebagai revolusi pendekatan biomolekular yang prospektif dalam menangani *Huntington's Disease* (HD) didukung dengan vektor nanopartikel berbasis hibridisasi polimer lipid (LPNs) yang memiliki fitur yang sangat baik sebagai vektor CRISPR/Cas9 pada sistem saraf pusat.

Tujuan: Tujuan dari tinjauan pustaka ini adalah untuk mengetahui potensi CRISPR/Cas9 terenkapsulasi LPNs sebagai modalitas mutakhir dalam menangani HD.

Metode: Dengan melakukan analisis dan sintesis dari 81 jurnal *full-text* yang relevan dengan topik dan kurun waktu tidak lebih dari sepuluh tahun terakhir, penulis membuat kajian pustaka ini.

Pembahasan: CRISPR/Cas9 dapat mengintervensi area *N-Terminal* pada alel HTT yang mengalami mutasi (mHTT) secara spesifik. Hal ini mengakibatkan ekspresi dari mHTT teratenuasi secara signifikan sehingga dapat menurunkan ekspresi dari astrosit reaktif dan mencegah terbentuknya agregat mHTT secara lebih lanjut, sekaligus mengameliiorasi kondisi pada penderita HD. Dengan didukung oleh nanopartikel LPNs sebagai vektor dalam upaya melewati *Blood-Brain Barrier* (BBB) dengan sifat toksisitas dan imunogenisitas yang rendah, vektor ini mampu meningkatkan efektifitas dan efisiensi dari tatalaksana mutakhir ini.

Kesimpulan: CRISPR/Cas9 terenkapsulasi LPNs dapat menjadi kandidat utama modalitas kuratif mutakhir dalam penanganan kasus HD secara efektif, spesifik, aman, dan efisien.

Kata Kunci: *CRISPR/Cas9, huntingtin, Huntington's Disease, LPNs, mHTT*

ABSTRACT

Introduction: *Huntington's disease* (HD) is a rare neurodegenerative disease resulting in motoric, cognitive, and psychiatric dysfunction caused by CAG repeat elongation in the mutated HTT gene (mHTT). Currently, there has not been any effective and efficient curative treatment and there are only symptomatic treatments. To overcome this situation, *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats-Associated Cas9 Protein* (CRISPR/Cas9) emerges as a prospective revolutionary biomolecular approach toward

Huntington's disease supported by Lipid Polymer Nanoparticles (LPNs) vector with excellent features as a vector that deliver CRISPR Cas9 to the central nervous system.

Objective: *As a solution, the objective of this literature review is to identify the potency of CRISPR/Cas9 encapsulated by LPNs as a novel therapeutic strategy against HD.*

Method: *The authors constructed this literature review by analyzing and synthesizing 81 full text journal published no longer than 10 years ago that are relevant with the topic discussed in this literature review.*

Discussion: *CRISPR/Cas9 is able to intervene the N-Terminal of the mutated HTT gene (mHTT) specifically this intervention results in attenuated expression of the mHTT significantly which hamper the expression of reactive astrocyte and prevent further aggregation of the mHTT, thus ameliorate the condition of HD's patients. LPNs play as vector that deliver CRISPR/Cas9 in order to be able to get through the blood brain barrier. Having low toxicity and immunogenicity, this vector could improve effectivity and efficiency of this novel therapeutic strategy.*

Conclusion : *CRISPR/Cas9 encapsulated by LPNs could be a promising novel therapeutic strategy to treat HD efficiently, effectively, and safely.*

Keywords: *CRISPR/CAS9, huntingtin, Huntington disease, LPNs, mHTT*

1. PENDAHULUAN

Huntington's disease (HD) adalah suatu bentuk neurodegeneratif yang dapat menyebabkan gangguan fungsi motor, kognitif dan psikiatrik pada penderitanya. Nama Huntington diambil dari nama "huntingtin", yaitu protein yang dihasilkan oleh gen HTT yang apabila bermutasi dapat bersifat toksik pada sel saraf terutama pada daerah striatum dan dapat berujung pada berbagai kelainan.^[1] Sebagai sebuah penyakit neurodegeneratif yang langka akibat kelainan autosom dominan, HD memiliki prevalensi yang sangat variatif di berbagai area di seluruh dunia.^[2,3] Penyakit ini umumnya diderita oleh ras kaukasia, khususnya di Amerika Utara (7.33/100.000, CI=95%), Australia (5.63/100.000, CI=95%), dan Eropa Barat (3.66/100.000, CI=95%).^[2] Khusus di Asia, HD memang sangat jarang terjadi karena berdasarkan studi, hanya terdapat sekitar 0,4 penderita di antara 100.000 penduduk.^[3] Setiap dekade, populasi HD diperkirakan akan meningkat sebanyak 15-20%.^[2,3] Kondisi ini tidak menutup kemungkinan bahwa Indonesia akan terkena dampaknya mengingat bahwa pada era globalisasi, penyakit genetik sudah mewabah selayaknya penyakit infeksi, memperluas jangkauan demografis akibat adanya hubungan seperti pernikahan antar ras yang berbeda,^[4] sehingga perlu mendapat perhatian khusus.

HD merupakan penyakit neurodegeneratif yang menyerang pada usia produktif manusia. Gejala utama yang menegaskan diagnosis HD adalah adanya gerakan tak disadari (*chorea*) yang biasanya dimulai di usia 20 - 60 tahun dengan rata - rata usia 40 tahun.^[5] Bahkan dalam beberapa kasus, gejala awal sudah muncul pada usia anak-anak dan balita.^[6] Meskipun diagnosis HD ditegakkan ketika adanya kelainan motorik, tetapi gangguan kognitif dan psikologis sudah dimulai bertahun-tahun sebelum gejala motorik muncul. Hal ini dapat berdampak pada perubahan interaksi dengan orang lain terutama keluarga yang dapat berujung pada ketidakharmonisan rumah tangga.^[7] Studi menunjukkan bahwa lebih dari 50 % orang dewasa dengan resiko HD memiliki riwayat kejadian buruk pada masa kanak-kanak meliputi konflik dengan anggota keluarga, teman, dan orang tua, serta mengalami kesulitan dalam aktivitas sehari-hari.^[8]

Namun hingga saat ini belum ada terapi kuratif yang dapat menyembuhkan HD. Tatalaksana saat ini masih berupa penanganan simptomatik untuk mengurangi gangguan motorik, kognitif dan psikologis. Penderita HD pada umumnya tidak sanggup untuk melakukan pekerjaannya beberapa tahun setelah muncul gejala dan membutuhkan penanganan intensif 24 jam pasca 10 tahun semenjak munculnya gejala motorik.^[9] Perjalanan HD tergolong lama apabila dibandingkan

dengan penyakit neurodegeneratif lainnya dengan durasi rata-rata 15 tahun dari awal ditegakkan diagnosis hingga akhir hayat.^[5] Meskipun tergolong penyakit yang langka, gejala awal yang dimulai pada usia produktif, disertai penanganan penyakit yang berkepanjangan dan relatif mahal dapat menyebabkan penderita HD berkontribusi menjadi beban bagi keluarga atau bahkan negara di usia yang seharusnya dia dapat menjadi tulang punggung. Tetapi, hal ini dapat diatasi dengan hadirnya teknologi yang mampu mengatenuasi sekaligus mengamelioreasi gen HTT yang bermutasi dengan biaya yang lebih murah sehingga dapat menyembuhkan dan mengurangi waktu serta biaya perawatan pasien HD.

Sebagai sebuah prospektif, *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats–Associated Cas9 Protein* (CRISPR/Cas9) hadir sebagai agen terapeutik melalui pendekatan biomolekuler sekaligus sebagai revolusi teknologi rekayasa genetik paling mutakhir yang dapat memotong fragmen gen dengan bantuan protein Cas9 secara akurat dengan dipandu oleh *guide RNA nuclease* (gRNA). CRISPR/Cas9 pada HD bekerja dengan cara memotong N-terminal atau HTT Exon1 dari gen HTT secara efektif dan presisi yang tinggi.^[10] Akan tetapi, *Blood Brain Barrier* (BBB) yang dibentuk oleh sel astrosit dan endotelium kapiler yang tersusun rapat sehingga tidak memungkinkan adanya aktivitas transitis, merupakan tantangan besar dalam administrasi terapi pada penyakit sistem saraf pusat. Keberadaan BBB mampu melindungi neuron dan sel glia dari toksin bakteri, agen infeksi, dan zat asing, termasuk komponen obat,^[11] sehingga diperlukan vehikulum agar suatu obat mampu mencapai *site of action* miliknya.

Sebagai solusinya, nanopartikel berbasis hibridisasi polimer lipid (LPNs) merupakan terobosan vehikulum (vektor) terbaru yang dapat mengantarkan molekul seperti CRISPR/Cas9 melewati BBB karena ukurannya yang kecil dan sifatnya yang memiliki integritas tinggi, sehingga mampu mengontrol pengeluaran substansi terenkapsulasi dengan biokompatibilitas yang tinggi.

Tentunya kombinasi dari CRISPR/Cas9 yang terenkapsulasi oleh nanopartikel LPNs hadir sebagai solusi mutakhir yang memiliki prospektif tinggi untuk menangani HD.^[12] Oleh karena itu, tujuan kami melakukan tinjauan pustaka ini adalah untuk mengetahui potensi dari CRISPR/Cas9 yang terenkapsulasi dengan vektor nanopartikel berbasis hibridisasi polimer lipid (LPNs) sebagai modalitas mutakhir untuk atenuasi ekspresi gen mHTT pada penderita HD.

2. METODE

Sebagai sebuah literatur, karya tulis ini merupakan hasil analisis dan sintesis dari berbagai referensi. Penulis menggunakan beberapa kata kunci berupa CRISPR/Cas9, huntingtin, *Huntington's Disease*, LPNs, mHTT yang diketik pada mesin pencarian seperti untuk mendapatkan jurnal-jurnal yang berkaitan. Jurnal-jurnal tersebut diseleksi oleh penulis melalui proses inklusi dan eksklusi lalu dipilihlah 81 jurnal *full text* yang berhubungan dengan topik yang dibahas. Referensi-referensi tersebut diambil dari Pubmed, *Google Scholar*, dan *Clinical Key* dengan tahun publikasi dalam kurun waktu 10 tahun terakhir. Kemudian, penulis menganalisis dan membuat literatur berdasarkan jurnal-jurnal tersebut.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Patogenesis dari Huntington's Disease (HD)

Secara molekuler, HD disebabkan oleh terlalu banyaknya pengulangan asam amino CAG pada gen HTT yang berjumlah 40 atau lebih. Gen HTT terletak pada kromosom 4p16.3 dan mengodekan protein huntingtin.^[13] Protein huntingtin yang utuh terdiri dari domain utama teratur yang tersusun secara selang-seling diantara fragmen protein lain yang tidak teratur. Bagian yang teratur disebut HEAT (huntingtin, *Elongation factor 3*, protein phosphatase 2A dan TOR1), sedangkan pada bagian fragmen protein yang tidak teratur merupakan tempat dimana terjadinya *Post-Translational Modifications* (PTM) seperti pemotongan proteolisis, glikosilasi dan fosforilasi.^[14] Pada huntingtin, proteolisis oleh

caspase, endoprotease dan caspase merupakan PTM yang paling umum terjadi. PTM merupakan proses fisiologis untuk mengaktifkan, menonaktifkan atau mengangkut suatu protein.^[15] Salah satu hasil pemotongan proteolisis segmen tak teratur pada huntingtin adalah N-terminal atau biasa disebut dengan HTT exon1 yang merupakan hasil transkripsi exon pertama dari gen HTT. HTT exon1 terdiri dari 3 domain; pertama, domain dengan 17 asam amino (N17/ HTT^{NT}); kedua, domain polyQ; dan yang ketiga adalah proline rich domain (PRD). PolyQ atau polyglutamine dikodekan oleh rantai CAG yang termasuk dalam exon pertama gen HTT.^[16] Pada kondisi normal, HTT mengandung rantai CAG sebanyak 6-35 unit. Glutamine akan ditranskripsikan oleh setiap rantai CAG; semakin panjang polyQ maka semakin cepat HTT exon1 menjadi agregat/inklusi dan bersifat toksik.^[5]

Panjang rantai CAG pada HTT berbanding terbalik dengan usia awal serangan HD, meskipun baik huntingtin normal maupun abnormal sama-sama mengalami fragmentasi pada HTT exon1. Individu dengan panjang CAG berjumlah 40 sampai 49 akan mengalami gejala awal HD di usia sekitar 30-50 tahun. Panjang CAG berjumlah 50 sampai 59 akan memulai gejala awal di usia 20-30 tahun sedangkan jumlah CAG yang melebihi 60 akan menyebabkan *Juvenile Huntington's Disease* (JHD) yaitu ketika gejala awal terjadi pada usia dibawah 21 tahun.^[17]

Pengaruh panjang polyQ terhadap konformasi HTT exon1 yang dapat mempercepat terjadinya agregasi huntingtin masih diperdebatkan untuk menjadi penyebab utama HD.^[18] Mekanisme bagaimana panjang polyQ mampu menyebabkan serangan dini dari HD masih belum banyak diketahui. HTT exon1 dihasilkan melalui fragmentasi proteolisis dari huntingtin utuh, namun bila terjadi pemanjangan CAG, mRNA pada nukleus mampu mentranskripsikan HTT exon1 saja tanpa elemen lain, sehingga mempersingkat proses pembentukan HTT exon1.^[9] Fragmen huntingtin ini dapat mengganggu fungsi sel baik pada sitoplasma maupun nukleus. Di dalam nukleus, fragmen ini mengalami oligomerisasi dan agregasi yang berujung pada pembentukan inklusi

sehingga mampu mengganggu proses transkripsi melalui interaksinya dengan protein regulator transkripsi seperti p53, *cAMP response element-binding*, dan *CREB binding protein*.^[19] HTT exon1 juga berinteraksi dengan protein yang berperan dalam transkripsi untuk proliferasi dan keberlangsungan hidup sel seperti; PGC-1 α yang berperan untuk metabolisme energi, Sp1 dan koaktivatornya, serta cystathionine γ -lyase yang merupakan enzim biosintesis untuk cystein.^[20] Di dalam sitoplasma, fragmen tersebut juga akan mengalami oligomerisasi dan fragmentasi yang berujung pada kerusakan sel dengan mengganggu sistem degradasi protein pada sel yaitu sistem ubiquitin-proteasom dan autofagi.^[21] Agregat fragmen yang mengandung polyQ juga berinteraksi dengan membran luar mitokondria, sehingga menyebabkan gangguan aliran ion kalsium yang dapat mengakibatkan gangguan pembentukan ATP dan menginduksi apoptosis. Selain itu, degenerasi neuron juga dapat terjadi karena fragmen polyQ merusak organel transport axonal.^[22,23] Keberadaan agregat fragmen huntingtin mengganggu berbagai fungsi sel seperti transkripsi, komunikasi intrasel, sekresi, daur ulang endositik, sistem pertahanan, dan disfungsi sinaps.^[24] Berbagai macam gangguan yang timbul seperti eksitotoksik sel saraf akibat kerusakan pada jaras impuls dan sel autonom menyebabkan gejala neurologis dan non-neurologis pada HD.^[25]

Gen HTT yang bermutasi (mHTT) merupakan penyebab utama terjadinya HD, maka dari itu beberapa percobaan dilakukan untuk mereayasa mHTT dengan berbagai metode. Walaupun sejauh ini fungsi fisiologis dari huntingtin normal belum banyak diketahui secara pasti, studi terbaru mengindikasikan bahwa eradikasi gen HTT normal pada otak mencit dewasa tidak mengganggu kelangsungan hidup dan pertumbuhan baik neuron mencit ataupun mencit itu sendiri.^[26,27] Hal ini mengimplikasikan bahwa intervensi pada mHTT tidak akan mengganggu fungsi fisiologis tubuh.^[26,27]

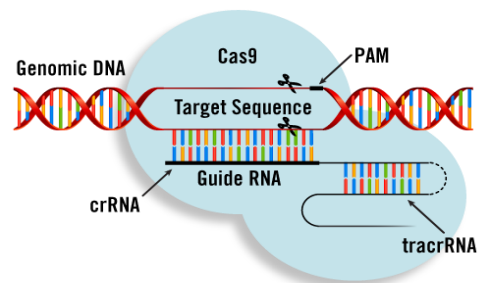
3.2 Potensi Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats-Associated Cas9 Protein (CRISPR/Cas9) dalam Proses Intervensi Huntington's Disease (HD): Struktur dan Mekanisme Aksi dalam Atenuasi Ekspresi mHTT

Sebagai langkah intervensi mutakhir, *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats-Associated Cas9 Protein* (CRISPR/Cas9) hadir sebagai pendekatan biomolekular yang prospektif dalam menangani *Huntington's Disease* (HD) dengan mengintervensi area *N-Terminal* pada alel HTT yang mengalami mutasi (mHTT).^[28,29,30,31] CRISPR/Cas9 merupakan teknik rekayasa genetika yang diadopsi dari sistem imunitas adaptif prokariot yang terdiri dari repetisi sekuens basa^[32,33,34] yang dipandu oleh *guide* RNA nuklease (gRNA) untuk memotong substansi genetik asing.^[33,35,36] Terdapat tiga tipe sistem CRISPR yang telah diidentifikasi pada prokariot, namun CRISPR II merupakan tipe yang terbaik karena walaupun hanya terasosiasi dengan satu protein Cas9, sistem ini melakukan kinerjanya secara efektif.^[33,47]

Sejauh ini, CRISPR/Cas9 menjadi terapi melalui pendekatan biomolekular yang mudah, paling efektif, paling murah, serta paling akurat dibandingkan dengan pendekatan lainnya seperti *Zinc Finger Nuclease* (ZFN) dan *TALENs*.^[32,33,48,49] Walaupun siRNA dan *antisense oligonucleotide* pada kasus *Huntington's Disease* sudah teruji memiliki efek terapeutik yang cukup baik, modalitas ini masih memiliki ketergantungan terhadap *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNPs) serta tidak mampu membedakan alel normal HTT dengan alel HTT mutan yang terekspansi lebih lanjut sehingga CRISPR/Cas9 menjadi kandidat paling unggul sebagai agen terapeutik pada HD.^[28,29,40,41]

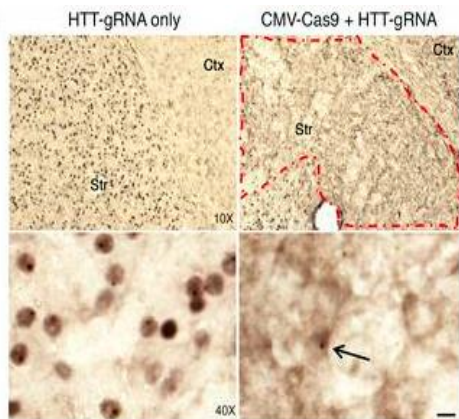
Secara struktural, sistem ini terdiri atas dua komponen utama yaitu gRNA yang terdiri dari crRNA dan tracrRNA serta protein Cas9 sebagai enzim endonuklease untuk memotong

sekuens target.^[32,33,38,39] crRNA terdiri dari 20 unit sekuens basa untuk mengarahkan protein Cas9 agar berikatan dengan DNA target melalui *Watson-Crick Base Pairing* yang difiksasi oleh tracrRNA sehingga membentuk area yang kemudian akan dipotong oleh protein Cas9.^[32,33,38,39] Namun, CRISPR/Cas9 membutuhkan *Protospacer Adjacent Motif* (PAM) yang terdiri dari 2-6 pasang basa (NGG) yang spesifik terhadap protein Cas9 dan diikuti oleh sekuens DNA target untuk menginisiasi pengikatan antara gRNA dengan DNA target pada proses tersebut secara spesifik.^[32,33,35,49]



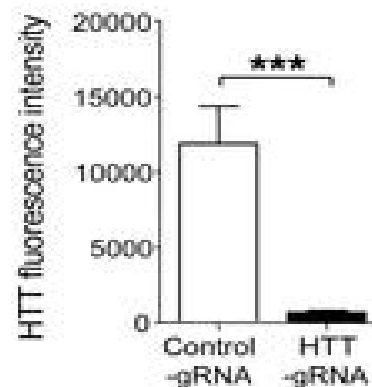
Gambar 1. Skema struktur dari CRISPR/Cas9.^[42]

Pada eksperimen yang dilakukan oleh Yang *et al* (2017)^[28], disusunlah empat gRNA sebagai bagian dari CRISPR/Cas9 yang menargetkan empat area DNA, yaitu T1, T2, T3, T4 pada alel mHTT yang mengekspresikan exon 1 disertai dengan repetisi CAG (area polyQ) sebanyak 120 pasang disertai dengan kontrol (Lampiran 1).^[28] Berdasarkan hasil studi *in vitro* pada sel lini HEK293 yang ditransfeksikan dengan gRNA dan Cas9 (CRISPR/Cas9), didapatkan penurunan ekspresi dan agregat dari mHTT secara sangat signifikan dibandingkan dengan kontrolnya khususnya dengan menggunakan kombinasi dual gRNA spesifik T1 dan T3 secara bersamaan pada vektor yang sama.^[28]

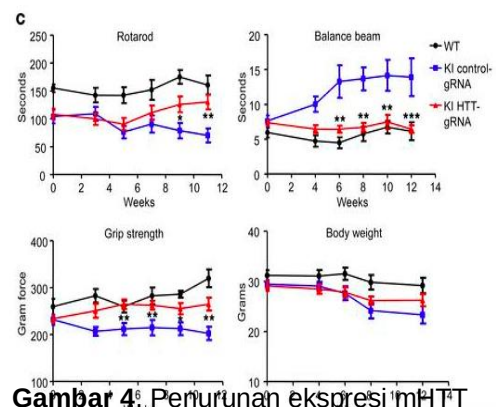


Gambar 2. Penurunan ekspresi dan agregat dari mHTT secara signifikan pasca transfeksi CRISPR/Cas9 pada sel lini HEK293 dibandingkan dengan kontrol (HTT – gRNA) pada preparat mikroskopis.^[28]

Tidak hanya pada eksperimen *in vitro*, mencit HD140Q-KI^[43] yang telah diinduksi oleh mHTT secara homozigot dan heterozigot, kemudian ditransfeksikan dengan gRNA/Cas9 (CRISPR/Cas9) dengan promotor CMV untuk mencit homozigot mHTT dan promotor *methyl-CpG-binding protein* (Mecp2) untuk mencit heterozigot mHTT melalui injeksi di kedua sisi striatum.^[28,43,44,45] Tiga minggu pasca transfeksi, didapatkan bahwa terjadi penurunan ekspresi mHTT secara dramatis pada mencit yang ditransfeksikan gRNA/cas9 (CRISPR/Cas9) dibandingkan dengan kontrolnya, baik pada mHTT homozigot maupun heterozigot (target spesifik T1 dan T3) pada gambar 3.^[28,43,44] Hal ini pun berbanding lurus dengan meningkatnya kemampuan motorik mencit^[43,44,45,46] yang terpapar oleh CRISPR/Cas9 dibuktikan dengan peningkatan hasil pada tes rotarod, keseimbangan balok (*balance beam*), dan kekuatan genggam (*grip strength*) serta penurunan reduksi berat badan (gram) pada mencit (gambar 4) sebagai dampak dari atenuasi ekspresi mHTT secara signifikan khususnya pada area striatum.^[28,43,44,45,46]



Gambar 3. Penurunan secara dramatis dari ekspresi mHTT yang ditransfeksikan dengan gRNA/Cas9 (CRISPR/Cas9) dibandingkan dengan kontrol pada studi *in vivo* mencit HD140Q-KI mHTT homozigot dan heterozigot. (***) $P < 0.001$ ^[28]



Gambar 4. Penurunan ekspresi mHTT secara signifikan yang berbanding lurus dengan peningkatan kemampuan motorik pada tes rotarod, balance beam, dan grip strength, serta penurunan reduksi berat badan pada studi *in vivo* mencit HD140Q-KI. (**) $P < 0.012$, (***) $P < 0.001$ ^[28]

Hal ini diakibatkan karena gRNA/Cas9 (CRISPR/Cas9) mampu secara spesifik mendeteksi DNA target dengan adanya sekuens PAM dan gRNA (tepatnya pada bagian crRNA) yang akan berusaha untuk berikatan dengan DNA target yang berkomplemen dan kemudian protein Cas9 akan memotong area tersebut dan regio yang sejajar dengannya sehingga terjadi mutasi *frameshift* diikuti oleh rekombinasi gen secara non-homolog (NHEJ).^[47-52] Sebagai dampaknya, ekspresi dari

mHTT teratenuasi secara signifikan sehingga menurunkan ekspresi dari astrosit reaktif dan mencegah terbentuknya agregat mHTT secara lebih lanjut.^[28,43,44,45] Tentunya, kondisi ini dapat mengameliiorasi kondisi neuron sekaligus meningkatkan kemampuan motorik tanpa efek samping yang berarti karena area yang akan diintervensi telah dipastikan aman melalui NCBI *Blast* dengan aktivasi *off-target* yang minimum atau bahkan tidak ada.^[53-55]

3.3 Nanopartikel Berbasis Hibridisasi Polimer Lipid (Lipid-Polymer Hybrid Nanoparticles/ LPNs) sebagai Platform Vektor Terapi Gen CRISPR/Cas9 Terbaru

Sebagai sebuah prospektif dalam suatu tatalaksana penyakit, terapi gen seperti CRISPR/Cas9, sangat terasosiasi dengan kapasitas pengembangan vehikulum (vektor) yang aman dan efisien dalam melindungi substansi terapeutik dari paparan eksogen yang berbahaya serta meningkatkan dampak yang menguntungkan pada sel dan jaringan target.^[56,57] Sebagai terobosan terkini, nanoteknologi berupa nanopartikel hadir sebagai teknologi yang sedang intensif dikaji sebagai vehikulum terbaik dari berbagai agen terapeutik karena keuntungan-keuntungan yang dimilikinya.^[46,57-62]

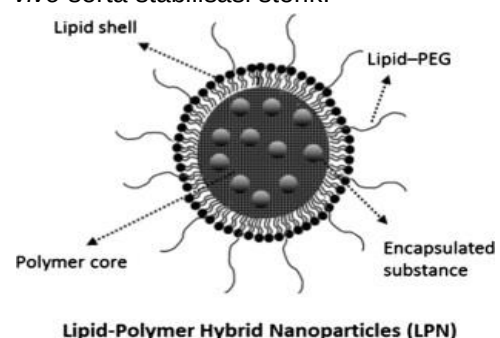
Nanopartikel merupakan material yang memiliki ukuran berkisar di antara 1-100 nm.^[63,64] Akibat ukurannya yang kecil, substansi ini mampu menembus *Blood Brain Barrier* (BBB) sebagai tantangan terbesar dalam terapi neurologis,^[58,65,66] menuju *site of action* dengan efektifitas yang tinggi dengan sifat imunoinert yang rendah sehingga dapat menghindari penangkapan sistem retikuloendotel, alhasil bioavailabilitas agen terapeutik menjadi tinggi.^[58,60,65,67]

Berbagai substansi organik, anorganik, ataupun hibrid melalui proses polimerisasi digunakan sebagai bahan baku produksi nanopartikel.^[58-67] Semua jenis nanopartikel dapat diproduksi dalam berbagai ukuran dan varietas yang dapat digunakan sebagai vehikulum agen terapeutik terapi gen seperti CRISPR/Cas9 yang berkelanjutan dan dapat bertahan dalam jangka waktu yang lama.^[60] Di antara

substansi tersebut, nanopartikel hibrid menjadi kandidat utama karena efisiensi transfer yang tinggi, proses sintesis yang mudah, serta tingkat toksisitas yang rendah dibandingkan dengan material lainnya dan sejauh ini sudah teruji baik secara *in vitro* maupun *in vivo*.^[60,68,69,70]

Nanopartikel berbasis hibridisasi polimer lipid (*Lipid-Polymer Hybrid Nanoparticles/ LPNs*) merupakan salah satu jenis dari nanopartikel hibrid yang cukup mudah untuk disintesis dan merupakan kombinasi dari nanopartikel polimer yang memiliki durasi sirkulasi yang berkepanjangan^[71,72] dan nanopartikel liposom yang masih memiliki keterbatasan karena mudahnya tereliminasi oleh sistem retikuloendotel walaupun memiliki biokompatibilitas yang baik karena merupakan analog dari membran sel^[73,74] sehingga kombinasi keduanya merupakan solusi terbaik dalam mengatasi kekurangan masing-masing material dan meningkatkan efektifitas.^[60] LPNs disintesis melalui proses nanopresipitasi, emulsifikasi-pelarutan-evaporasi,^[75,76,77] maupun *two-step methods* dengan proses *spray drying* dan *soft lithography*.^[78]

Secara struktural, LPNs terdiri dari (1) inti polimer tempat agen terapeutik seperti terapi gen terenkapsulasi, (2) lapisan lipid dalam untuk menyokong biokompatibilitas inti polimer sekaligus sebagai tameng pencegah kebocoran substansi yang terenkapsulasi, (3) dan lapisan lipid-PEG luar sebagai pembungkus yang meningkatkan waktu sirkulasi secara *in vivo* serta stabilisasi sterik.^[60,79]



Gambar 3. Skema struktur dari LPNs.^[60]

Oleh karena struktur tersebut, LPNs memiliki fitur yang dengan integritas tinggi, kapabilitas untuk mengontrol pengeluaran substansi

terenkapsulasi, biokompatibilitas dan bioavailabilitas yang tinggi^[58-67], disertai dengan adanya modifikasi rantai PEG pada lapisan lipid terluar menggunakan grup methoxyl, sehingga dapat menurunkan imunogenisitas yang sudah terbukti oleh berbagai studi baik secara *in vitro* maupun *in vivo*.^[79,80] Selain itu, substansi ini dapat menembus BBB, memiliki sifat toksisitas yang rendah, disertai dengan peluang produksi dalam skala besar. Apabila dilihat dari perspektif molekular, ikatan di dalam LPNs sangat prospektif sebagai vektor dalam terapi gen CRISPR/Cas9 khususnya pada HD.^[58-81] Seluruh keuntungan yang dimiliki oleh CRISPR/Cas9 berupa efektifitas yang sangat baik disertai sifatnya yang memiliki presisi tinggi dalam mengintervensi suatu area gen yang bersifat sangat molekular dan tidak menimbulkan efek samping yang berarti karena minimnya *off-target*, didukung dengan berbagai keuntungan dari vektor LPNs, tentunya hal ini menjadikan terapi CRISPR/Cas9 yang terenkapsulasi dengan LPNs sebagai kandidat utama dengan prospektif yang sangat tinggi untuk menangani HD secara efektif dan efisien.^[53-55, 58-81]

4. SIMPULAN

Huntington's Disease (HD) merupakan penyakit neurodegeneratif langka akibat adanya mutasi pada gen HTT (mHTT) yang terletak pada kromosom 4p16.3 sehingga menyebabkan terjadinya elongasi dari rantai CAG yang dapat bermanifestasi berupa timbulnya gangguan fungsi motorik, kognitif dan psikiatrik pada penderita HD di usia produktif. Walaupun kondisi ini memerlukan perhatian khusus akibat beban yang ditimbulkan akibat HD, sejauh ini tatalaksana yang ada saat ini belum mampu menangani HD secara efektif dan efisien sehingga diperlukan solusi mutakhir dalam menangani kondisi ini.

Oleh karena itu, CRISPR/Cas9 hadir sebagai revolusi pendekatan biomolekular paling mutakhir yang dapat mengintervensi dan mengatenuasi ekspresi mHTT pada HD secara spesifik, akurat, aman, dan efisien sekaligus mengameliiorasi kondisi penderita HD

secara efektif. Dengan didukung oleh vektor nanopartikel berbasis hibridisasi polimer lipid (LPNs), CRISPR/Cas9 yang terenkapsulasi oleh substansi ini mampu menembus BBB dengan sifat toksisitas yang rendah, disertai dengan peluang produksi dalam skala besar, sehingga modalitas ini berprospektif sangat tinggi untuk menjadi kandidat utama modalitas terapeutik mutakhir pada penderita HD. Sehingga dapat disimpulkan dari 81 jurnal yang telah disintesis dan dianalisis bahwa CRISPR/Cas9 terenkapsulasi nanopartikel efektif menurunkan ekspresi mHTT pada HD.

5. SARAN

Tentunya, hal ini memicu perkembangan ilmu pengetahuan karena dibutuhkan studi lebih lanjut khususnya pada fase uji klinis untuk mengoptimalkan kinerja dari sistem ini. Selain itu pendekatan holistik melalui kerja sama dengan pemerintah dan sosialisasi kepada masyarakat sangat dibutuhkan agar inovasi ini dapat segera diterapkan kepada pasien mengingat urgensi yang ditimbulkan oleh penyakit ini cukup tinggi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pringsheim T, Wiltshire K, Day L, Dykeman J, Steeves T, Jette N. The incidence and prevalence of Huntington's disease: A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*. 2012;27(9):1083-1091.
2. Rawlins M, Wexler N, Wexler A, Tabrizi S, Douglas I, Evans S et al. The Prevalence of Huntington's Disease. *Neuroepidemiology*. 2016;46(2):144-153.
3. WHO | Genes and human disease [Internet]. Who.int. 2016 [cited 24 March 2018]. Available from: <http://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/index2.html>
4. Goldin I, Mariathasan M. *The Butterfly Defect : How Globalization Create Systemic Risks, and What To Do About It*. New Jersey: Princeton University Press; 2014.
5. Peggy C. et al. *Huntington disease : A Single - Gene Degenerative*



- Disorder of the Striatum. *Clinical Research*. 2016.
6. Quarrell O, O'Donovan KL, Bandmann O, Strong M. The prevalence of juvenile Huntington's disease: a review of the literature and meta-analysis. *PLoS Curr*. 2012;4.
 7. Quaid, K. A. et al. Living at risk: concealing risk and preserving hope in Huntington disease. *J. Genet. Couns.* 2008; 17, 117–128.
 8. Van der Meer, L. B., van Duijn, E., Wolterbeek, R. & Tibben, A. Adverse childhood experiences of persons at risk for Huntington's disease or BRCA1/2 hereditary breast/ovarian cancer. *Clin. Genet*. 81. 2012; 18–23.
 9. Gillian P. Bates, Ray Dorsey, et al. *Huntington Disease. Primer*. 2015.
 10. Kolli N, Lu M, Maiti P, Rossignol J, Dunbar G. CRISPR-Cas9 Mediated Gene-Silencing of the Mutant Huntingtin Gene in an In Vitro Model of Huntington's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(4):754.
 11. Junqueira. *Basic Histology Text and Atlas 13th*. 2013;179.
 12. Zhang L, Zhang L. Lipid–Polymer Hybrid Nanoparticles: Synthesis, Characterization and Applications. *Nano LIFE*. 2010;01(01n02):163–173.
 13. Ross, C. A. et al. Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics. *Nat. Rev. Neurol.* 2014; 10, 204–216.
 14. Aiken, C. T. et al. Phosphorylation of threonine 3: implications for huntingtin aggregation and neurotoxicity. *J. Biol. Chem*. 2009; 284.
 15. Wetzel, R. & Mishra, R. in *Huntington's Disease* (eds Bates, G. P., Tabrizi, S. J. & Jones, L). 2014; 274–322.
 16. Zuccato, C. & Cattaneo, E. in *Huntington's Disease* (eds Bates, G. P., Tabrizi, S. J. & Jones, L). 2014; 243–273.
 17. Nicolas G, Devys D, Goldenberg A, et al. Juvenile Huntington disease in an 18-month-old boy revealed by global developmental delay a reduced cerebellar volume. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(4):815–818.
 18. Klein, F. A. C. et al. Linear and extended: a common polyglutamine conformation recognized by the three antibodies MW1, 1C2 and 3B5H10. *Hum. Mol. Genet.* 2013; 22, 4215–4223.
 19. Paul BD, Sbodio JI, Xu R, Vandiver MS, Cha JY, Snowman AM, Snyder SH. 2014. Cystathionine g-lyase deficiency mediates neurodegeneration in Huntington's disease. *Nature*. 2014; 96–100.
 20. Chaturvedi RK, Calingasan NY, Yang L, Hennessey T, Johri A, Beal MF. Impairment of PGC-1 α expression, neuropathology and hepatic steatosis in a transgenic mouse model of Huntington's disease following chronic energy deprivation. *Hum Mol Genet* 19.2010; 3190–3205.
 21. Maria J.S, Floriana L. et al. *Huntington's Disease: Mechanisms of Pathogenesis and Therapeutic Strategies*. 2018.
 22. Morfini GA, You YM, Pollema SL, Kaminska A, Liu K, Yoshioka K, Björklom B, Coffey ET, Bagnato C, Han D, et al. Pathogenic huntingtin inhibits fast axonal transport by activating JNK3 and phosphorylating kinesin. *Nat Neurosci*. 2009; 864–871.
 23. Liot G, Zala D, Pla P, Mottet G, Piel M, Saudou F. Mutant Huntingtin alters retrograde transport of TrkB receptors in striatal dendrites. *J Neurosci*. 2013; 6298–6309.
 24. Campesan S, Green EW, Breda C, Sathyaikumar KV, Muchowski PJ, Schwarcz R, Kyriacou CP, Giorgini F. 2011. The kynurenine pathway modulates neurodegeneration in a *Drosophila* model of Huntington's disease. *Curr Biol*. 2011; 961–966.
 25. Wang, N. et al. Neuronal targets for reducing mutant huntingtin expression to ameliorate disease in a mouse model of Huntington disease. *Nat. Med*. 2014; 536–541.
 26. Wang G. et al. Ablation of Huntingtin in adult neurons is nondeleterious but its deletion in young mice causes acute pancreatitis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113(12):3359–3364.
 27. Liu X. et al. N-terminal huntingtin knock-in mice: implications of removing the N-terminal region of



- huntingtin for therapy. *Plos Genet.* 2016;12(5):e1006083.
28. Yang S, Chang R, Yang H, Zhao T, Hong Y, Kong H et al. CRISPR/Cas9-mediated gene editing ameliorates neurotoxicity in mouse model of Huntington's disease. *Journal of Clinical Investigation.* 2017;127(7):2719-2724.
 29. Monteys AM, Ebanks SA, Keiser MS, Davidson BL. CRISPR/Cas9 editing of the mutant huntingtin allele in vitro and in vivo. *Mol Ther.* 2017;25(1):12–23.
 30. Carroll JB, et al. Potent and selective antisense oligonucleotides targeting single-nucleotide polymorphisms in the Huntington disease gene/allele-specific silencing of mutant huntingtin. *Mol Ther.* 2011;19(12):2178–2185.
 31. Drouet V, et al. Allele-specific silencing of mutant huntingtin in rodent brain and human stem cells. *PLoS One.* 2014;9(6):e99341.
 32. Wang X, Gong Y, Jin B, Wu C, Yang J, Wang L, et al. Long non-coding RNA urothelial carcinoma associated 1 induces cell replication by inhibiting BRG1 in 5637 cells. *Oncology reports.* 2014;32(3):1281-90.
 33. Ran FA, Hsu PD, Wright J, Agarwala V, Scott DA, Zhang F. Genome engineering using the CRISPR-Cas9 system. *Nature protocols.* 2013;8(11):2281-308.
 34. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science.* 2012;337(6096):816-21.
 35. Kunin V, Sorek R, Hugenholtz P. Evolutionary conservation of sequence and secondary structures in CRISPR repeats. *Genome biology.* 2007;8(4):R61.
 36. Marraffini LA, Sontheimer EJ. CRISPR interference: RNA-directed adaptive immunity in bacteria and archaea. *Nature reviews Genetics.* 2010;11(3):181.
 37. Shah SA, Erdmann S, Mojica FJ, Garrett RA. Protospacer recognition motifs: mixed identities and functional diversity. *RNA biology.* 2013;10(5):891-9.
 38. Cox DBT, Platt RJ, Zhang F. Therapeutic genome editing: prospects and challenges. *Nature medicine.* 2015;21(2):121-31.
 39. Karvelis T, Gasiunas G, Siksnys V. Methods for decoding Cas9 protospacer adjacent motif (PAM) sequences: a brief overview. *Methods.* 2017.
 40. Skotte N, Southwell A, Østergaard M, Carroll J, Warby S, Doty C et al. Allele-Specific Suppression of Mutant Huntingtin Using Antisense Oligonucleotides: Providing a Therapeutic Option for All Huntington Disease Patients. *PLoS ONE.* 2014;9(9):e107434.
 41. Skotte N, Southwell A, Østergaard M, Carroll J, Warby S, Doty C et al. Allele-Specific Suppression of Mutant Huntingtin Using Antisense Oligonucleotides: Providing a Therapeutic Option for All Huntington Disease Patients. *PLoS ONE.* 2014;9(9):e107434.
 42. Horvath P, Barrangou R. CRISPR/Cas, the immune system of bacteria and archaea. *Science.* 2010 Jan 8;327(5962):167-70.
 43. Chan A, Jiang J, Chen Y, Li C, Prucha M, Hu Y et al. Progressive Cognitive Deficit, Motor Impairment and Striatal Pathology in a Transgenic Huntington Disease Monkey Model from Infancy to Adulthood. *PLOS ONE.* 2015;10(5):e0122335.
 44. Rangel-Barajas C, Rebec G. Dysregulation of Corticostriatal Connectivity in Huntington's Disease: A Role for Dopamine Modulation. *Journal of Huntington's Disease.* 2016;5(4):303-331.
 45. Morigaki R, Goto S. Striatal Vulnerability in Huntington's Disease: Neuroprotection Versus Neurotoxicity. *Brain Sciences.* 2017;7(12):63.
 46. Suelves N, Kirkham-McCarthy L, Lahue R, Ginés S. A selective inhibitor of histone deacetylase 3 prevents cognitive deficits and suppresses striatal CAG repeat expansions in Huntington's disease mice. *Scientific Reports.* 2017;7(1).



47. Ran F, Hsu P, Wright J, Agarwala V, Scott D, Zhang F. Genome engineering using the CRISPR-Cas9 system. *Nature Protocols*. 2013;8(11):2281-2308.
48. Lalonde S, Stone O, Lessard S, Lavertu A, Desjardins J, Beaudoin M et al. Frameshift indels introduced by genome editing can lead to in-frame exon skipping. *PLOS ONE*. 2017;12(6):e0178700.
49. Bauer D, Canver M, Orkin S. Generation of Genomic Deletions in Mammalian Cell Lines via CRISPR/Cas9. *Journal of Visualized Experiments*. 2014;(83).
50. Su T, Liu F, Gu P, Jin H, Chang Y, Wang Q et al. A CRISPR-Cas9 Assisted Non-Homologous End-Joining Strategy for One-step Engineering of Bacterial Genome. *Scientific Reports*. 2016;6(1).
51. Geisinger J, Turan S, Hernandez S, Spector L, Calos M. In vivoblunt-end cloning through CRISPR/Cas9-facilitated non-homologous end-joining. *Nucleic Acids Research*. 2016;44(8):e76-e76.
52. Maruyama T, Dougan S, Truttmann M, Bilate A, Ingram J, Ploegh H. Increasing the efficiency of precise genome editing with CRISPR-Cas9 by inhibition of nonhomologous end joining. *Nature Biotechnology*. 2015;33(5):538-542.
53. Kaur K, Tandon H, Gupta A, Kumar M. CrisprGE: a central hub of CRISPR/Cas-based genome editing.Database.2015;2015
54. Nymark M, Sharma A, Sparstad T, Bones A, Winge P. A CRISPR/Cas9 system adapted for gene editing in marine algae. *Scientific Reports*. 2016;6(1).
55. Naito Y, Hino K,Bono H, Ui-Tei K. CRISPRdirect: software for designing CRISPR/Cas guide RNA with reduced off-target sites.*Bioinformatics*.2014;31.1120-1123.
56. Jiménez Blanco J, Benito J, Ortiz Mellet C, García Fernández J. Molecular nanoparticle-based gene delivery systems. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2017;42:18-37.
57. Naldini L. Gene therapy returns to centre stage. *Nature*. 2015;526(7573):351-360.
58. Dizaj S, Jafari S, Khosroushahi A. A sight on the current nanoparticle-based gene delivery vectors. *Nanoscale Research Letters*. 2014;9(1):252.
59. Morachis JM, Mahmoud EA, Sankaranarayanan J, Almutairi A. Triggered rapid degradation of nanoparticles for gene delivery. *J Drug Deliv*. 2012;9:1-7.
60. Hadinoto K, Sundaresan A, Cheow W. Lipid-polymer hybrid nanoparticles as a new generation therapeutic delivery platform: A review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2013;85(3):427-443.
61. Albanese A, Tang P, Chan W. The Effect of Nanoparticle Size, Shape, and Surface Chemistry on Biological Systems. *Annual Review of Biomedical Engineering*. 2012;14(1):1-16.
62. Nitta SK, Numata K. Biopolymer-based nanoparticles for drug/gene delivery and tissue engineering. *Int J Mol Sci*. 2013;9(1):1629-1654. doi: 10.3390/ijms14011629.
63. Khan I, Saeed K, Khan I. Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. *Arabian Journal of Chemistry*. 2017;.
64. Moreno-Vega A, Gómez-Quintero T, Nuñez-Anita R, Acosta-Torres L, Castaño V. Polymeric and Ceramic Nanoparticles in Biomedical Applications. 2012.
65. The Use of Nanoparticles for Gene Therapy in the Nervous System. *Journal of Alzheimer's Disease*, vol 31. 2012;31:697-710.
66. Saraiva C, Praça C, Ferreira R, Santos T, Ferreira L, Bernardino L. Nanoparticle-mediated brain drug delivery: Overcoming blood-brain barrier to treat neurodegenerative diseases. *Journal of Controlled Release*. 2016;235:34-47.
67. Lönn P, Kacsinta A, Cui X, Hamil A, Kaulich M, Gogoi K et al. Enhancing Endosomal Escape for Intracellular Delivery of Macromolecular Biologic Therapeutics. *Scientific Reports*. 2016;6(1).



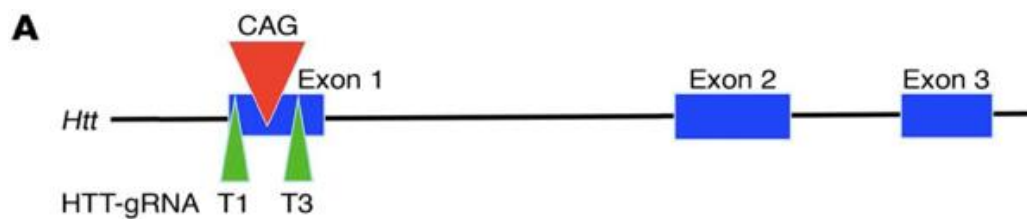
68. Qu X, Li P, Liu D, Liu C, Zhang N. Enhanced gene transfer with multilayered polyplexes assembled with layer-by-layer technique. *IET Nanobiotechnol.* 2012;9(3):122–128. doi: 10.1049/iet-nbt.2011.0031.
69. Gabizon A, Amitay Y, Tzemach D, Gorin J, Shmeeda H, Zalipsky S. Therapeutic efficacy of a lipid-based prodrug of mitomycin C in pegylated liposomes: Studies with human gastro-entero-pancreatic ectopic tumor models. *Journal of Controlled Release.* 2012;160(2):245-253.
70. Tros de Ilarduya C, Sun Y, Düzgüneş N. Gene delivery by lipoplexes and polyplexes. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2010;40(3):159-170.
71. Wang Q, Shen M, Zhao T, Xu Y, Lin J, Duan Y et al. Low toxicity and long circulation time of Polyampholyte-coated magnetic nanoparticles for blood pool contrast agents. *Scientific Reports.* 2015;5(1).
72. Lin W, Ma G, Ji F, Zhang J, Wang L, Sun H et al. Biocompatible long-circulating star carboxybetaine polymers. *Journal of Materials Chemistry B.* 2015;3(3):440-448.
73. Zylberberg C, Gaskill K, Pasley S, Matosevic S. Engineering liposomal nanoparticles for targeted gene therapy. *Gene Therapy.* 2017;24(8):441-452.
74. Yang J, Bahreman A, Daudey G, Bussmann J, Olsthoorn R, Kros A. Drug Delivery via Cell Membrane Fusion Using Lipopeptide Modified Liposomes. *ACS Central Science.* 2016;2(9):621-630.
75. Konwar R, Ahmed A. NANOPARTICLE: AN OVERVIEW OF PREPARATION, CHARACTERIZATION AND APPLICATION. *International Research Journal of Pharmacy.* 2016;4(4):47-57.
76. Sah E, Sah H. Recent Trends in Preparation of Poly(lactide-co-glycolide) Nanoparticles by Mixing Polymeric Organic Solution with Antisolvent. 2015.
77. Aili D, Mager M, Roche D, Stevens M. Hybrid Nanoparticle–Liposome Detection of Phospholipase Activity. *Nano Letters.* 2011;11(4):1401-1405.
78. Li X, Anton N, Arpagaus C, Belleiteix F, Vandamme T. Nanoparticles by spray drying using innovative new technology: The Büchi Nano Spray Dryer B-90. *Journal of Controlled Release.* 2010;147(2):304-310.
79. Wang Y, Huang L. Composite Nanoparticles for Gene Delivery. *Nonviral Vectors for Gene Therapy - Lipid- and Polymer-based Gene Transfer.* 2014;:111-137.
80. Krishnamurthy S, Vaiyapuri R, Zhang L, Chan J. Lipid-coated polymeric nanoparticles for cancer drug delivery. *Biomaterials Science.* 2015;3(7):923-936.
81. Zhang L, Wang P, Feng Q, Wang N, Chen Z, Huang Y et al. Lipid nanoparticle-mediated efficient delivery of CRISPR/Cas9 for tumor therapy. *NPG Asia Materials.* 2017;9(10):e441.



LAMPIRAN

restriction sites. gRNA sequences are as follows: T1: GGCCTTCATCAGCTTTTCCAggg, T2: GGAAGGACTTGAGGGACTCGAagg, T3: GGCTGAGGAAGCTGAGGAGGcgg, T4: GGGGGGCGCGCCACCCGGCCcgg, and control gRNA: ACCGGAAGAGCGACCTCTTCT (PAM sequence are shown in lowercase). AAV-CMV-Cas9 vector was generated by replacing Mecp2 promoter (228 bp) in PX551 with CMV promoter (658 bp) using XbaI and AgeI restriction sites. These viral vectors were sent to the Viral Vector Core at Emory University for packaging and purification of viruses. The genomic titer of viruses was determined by PCR method.

Lampiran 1. Sekuens DNA target pada ekson 1 mHTT (T1-T4) dan kontrol.^[1]



Lampiran 2. Skema desain sekuens gRNA dengan target spesifik T1 dan T3 pada mHTT.^[1]

Deteksi Dini Penyakit Paru Obstruktif Kronis dengan Metode Capture™: Potensi Skrining Rutin di Layanan Kesehatan Primer

**Tungki Pratama Umar¹, Bella Stevanny¹, Arindi Maretzka¹,
Andy Andrean¹**

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran,
Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia

ABSTRAK

Pendahuluan: Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) adalah salah satu dari sepuluh besar penyebab utama kematian di Indonesia. Prevalensi dan angka kematian akibat PPOK yang tinggi menunjukkan pentingnya deteksi dan tatalaksana dini PPOK. *Gold standard* diagnosis PPOK adalah spirometri. Namun, penggunaan spirometri untuk tes skrining rutin tidak dianjurkan dan sulit dilakukan di layanan kesehatan primer. Maka dari itu, diperlukan metode skrining yang lebih efektif dan sederhana.

Pembahasan: Metode CAPTURE™ menggunakan lima pertanyaan sederhana untuk menilai adanya paparan, gangguan napas, rasa mudah lelah, dan penyakit pernapasan akut selama 12 bulan terakhir. Berdasarkan skor kuesioner tersebut, dapat ditentukan apakah perlu pemeriksaan lanjutan yang diperlukan berupa *peak flow meter* dan/atau spirometri. Dengan demikian, deteksi dini pasien PPOK simptomatik dan/atau berisiko eksaserbasi akut dapat dilakukan dengan lebih efektif.

Kesimpulan: Metode CAPTURE™ memiliki potensi untuk digunakan sebagai tes skrining rutin PPOK yang efektif di layanan kesehatan primer.

Kata Kunci: layanan kesehatan primer, metode CAPTURE, PPOK, tes skrining rutin.

ABSTRACT

Introduction: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is one of the ten leading causes of death in Indonesia. High prevalence and mortality rate point out the importance of early detection and treatment of COPD. Spirometry is the gold standard for the diagnosis of COPD. However, spirometry use for routine screening test is not recommended nor easy to do primary health care. Therefore, a more effective and uncomplicated screening method is needed.

Discussion: CAPTURE™ method uses five questions to evaluate exposures, breathing problems, easily-tired sensations, and acute respiratory illnesses in the last 12 months. Based on the questionnaire score, the necessity of advance examination i.e peak flow meter and/or spirometry is decided. Hence, early detection of symptomatic COPD and/or high risk of acute COPD exacerbation can be performed more effectively.

Conclusion: CAPTURE™ method has potency to be used as an effective routine screening test COPD detection in primary health care.

Keywords: CAPTURE method, COPD, primary health care, routine screening test

1. PENDAHULUAN

Penyakit Paru Obstruktif Kronis merupakan suatu kondisi yang cukup menjadi perhatian di dunia. Secara global, penyakit ini menyerang sekitar 384 juta penduduk (11,1% jumlah penduduk dunia) pada tahun 2010.¹ Angka tersebut menunjukkan peningkatan sebesar 68,9% dibandingkan data sebelumnya pada tahun 1990.¹ Di sisi lain, angka kematian akibat penyakit ini juga tidak dapat diremehkan, yaitu mencapai 3,2 juta kematian pada tahun 2015 dan menjadi penyebab kematian tertinggi ketiga setelah penyakit kardiovaskular dan kanker.^{2,3} Fenomena kematian akibat PPOK terjadi terutama di negara berpendapatan rendah dan menengah ke bawah, termasuk di Indonesia, yaitu dengan proporsi 90% dari seluruh jumlah kematian pada kategori ini.³

Di Indonesia tidak terdapat data pasti mengenai kejadian PPOK. Walaupun tidak terdapat data pasti, prevalensi PPOK di Indonesia diperkirakan sebesar 3,7% berdasarkan Riset Kesehatan Dasar tahun 2013.⁴ Berdasarkan data dari Survei Kesehatan Rumah Tangga tahun 1986, PPOK berada pada peringkat kelima penyebab kesakitan di Indonesia. Selain itu, PPOK merupakan penyebab kematian tertinggi keenam di Indonesia berdasarkan Survei Kesehatan Rumah Tangga tahun 1992.⁵

Berbagai faktor dikaitkan dengan PPOK di Indonesia. Faktor-faktor tersebut meliputi tingginya angka perokok, khususnya laki-laki, peningkatan jumlah penduduk, peningkatan angka harapan hidup, proses industrialisasi dan peningkatan polusi udara.⁵

Berbagai permasalahan yang disebabkan PPOK menimbulkan urgensi pencarian metode skrining yang dapat dilaksanakan secara cepat, mudah dan murah. Hal tersebut didasari seringnya kasus yang tidak terdiagnosis, terutama di layanan primer. Di sisi lain, sekitar 16% pasien yang telah diterapi PPOK, setelah diobati selama empat minggu akhirnya dinyatakan tidak mengalami PPOK (salah diagnosis).⁶ Khusus pada kegagalan diagnosis dini, PPOK umumnya tidak terdeteksi karena gejalanya tidak muncul sebelum penyakitnya berkembang lebih lanjut.⁷

Hingga saat ini, spirometri adalah *gold standard* untuk diagnosis PPOK yang bersifat murah, ringan dan *user-friendly*.⁸ Sebagai penegakan diagnosis PPOK, batas nilai spirometri adalah pada FEV_1 (*Forced Expiratory Volume*)/ FVC (*Forced Vital Capacity*) $<0,7$ dan FEV_1 sebagai penentu tingkat keparahan (ringan $\geq 80\%$, sedang 50-80%, berat 30-49% serta sangat berat $<30\%$).⁹

Walaupun spirometri dinyatakan sebagai *gold standard* diagnosis PPOK, penerapan spirometri pada ambang batas yang disampaikan pada bahasan sebelumnya dikaitkan dengan tingginya angka positif palsu, terutama pada PPOK ringan dan sedang. Selain itu, nilai FEV_1 yang didasarkan pada nilai prediksi dapat menimbulkan bias, terutama pada orang berperawakan pendek, orang tua maupun gabungan keduanya.¹⁰ Selain itu, menurut U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF), spirometri tidak direkomendasikan untuk skrining dan penggunaan rutin pada pasien yang tidak menunjukkan gejala PPOK.¹¹

Metode skrining yang tersedia saat ini masih memiliki beberapa kendala. Metode seperti *COPD Population Screener Questionnaire*¹² dan *Lung Function Questionnaire*¹³ sangat bergantung pada jenis populasi yang akan diberi penapisan. Selain itu, metode di atas memerlukan berbagai variabel lain yang harus diperhitungkan, antara lain riwayat ibu yang merokok, paparan rokok postnatal serta riwayat infeksi saluran pernafasan.¹⁴ Hal tersebut menjadi dasar perlunya metode skrining baru yang bersifat universal.

Metode CAPTURE (*COPD Assessment in Primary Care to Identify Undiagnosed Respiratory Disease and Exacerbation Risk*) merupakan suatu alternatif skrining penyakit PPOK. CAPTURE adalah kuesioner singkat yang terdiri dari lima item dan dapat dengan mudah diselesaikan oleh pasien di fasilitas kesehatan primer sebelum atau selama kunjungan klinik.¹⁵

Artikel ini akan membahas mengenai metode CAPTURE sebagai metode skrining yang efektif dan tepat sasaran. Dengan demikian, diharapkan PPOK akan lebih mudah terdeteksi terutama di layanan kesehatan primer dengan sarana prasarana terbatas

sehingga dapat segera ditatalaksana sedini mungkin demi menurunkan angka kematian akibat PPOK.

2. PEMBAHASAN

2.1 PPOK dan Pentingnya Deteksi Dini PPOK

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) atau *Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (COPD) merupakan penurunan aliran udara bersifat progresif dan kronis (menahun) yang tidak sepenuhnya reversibel. PPOK juga berkaitan dengan respons peradangan paru-paru akibat adanya partikel atau zat berbahaya yang masuk, terutama rokok.¹¹

PPOK ditandai oleh adanya hambatan aliran udara di saluran napas yang terjadi bertahap. Sifat hambatan dapat berupa nonreversibel ataupun reversibel secara parsial. Gejala utama PPOK adalah sesak napas, batuk, dan produksi dahak atau sputum.¹⁶

Patogenesis PPOK berjalan secara progresif, dengan fungsi paru memburuk dari waktu ke waktu disertai penurunan alami fungsi paru seiring bertambahnya usia.¹⁷ PPOK yang pada tahap awal tidak terdiagnosis, terutama pada pasien yang bergejala (simtomatis), kemungkinan akan berlanjut ke tahap yang lebih parah dengan peningkatan dampak pada *Health-Related Quality of Life* (HRQoL), biaya perawatan kesehatan,¹⁷ dan pemanfaatan sumber daya kesehatan yang lebih besar.¹⁸ Hal tersebut memerlukan intervensi dengan metode skrining rutin sederhana untuk deteksi PPOK.

Skrining (penapisan) adalah suatu bentuk tes atau prosedur medis yang dilakukan pada anggota populasi dan subgrup populasi asimtomatik yang telah ditentukan untuk mencari kemungkinan anggota kelompok tersebut mengalami suatu penyakit.¹⁹ Skrining PPOK merupakan suatu upaya deteksi dini untuk mengetahui kemungkinan terjadinya PPOK pada satu individu. Upaya penapisan terhadap PPOK dapat memberikan keuntungan medis, yaitu pencegahan satu atau lebih eksaserbasi dengan mengobati pasien pada stadium

dini bahkan pada orang yang belum terdeteksi mengalami obstruksi aliran udara.²⁰ Skrining juga berpotensi memiliki pengaruh dalam meningkatkan upaya berhenti merokok, meningkatkan upaya pencegahan penyakit seperti vaksinasi terhadap influenza dan pneumokokus.²¹

Upaya skrining PPOK yang utama diterapkan hingga saat ini adalah spirometri. Namun demikian, skrining dengan spirometri pada pasien asimtomatik tidak memiliki keuntungan yang besar meskipun juga tidak membahayakan pasien. Deteksi dini PPOK pada pasien asimtomatik tidak memengaruhi perjalanan penyakit maupun prognosis. Selain itu, pengeluaran biaya, waktu, dan tenaga tambahan membuat skrining ini tidak begitu direkomendasikan di layanan primer. Maka dari itu, skrining sebaiknya hanya dilakukan pada pasien dengan gejala yang sugestif terhadap PPOK atau memiliki riwayat paparan terhadap partikel atau gas berbahaya. Maka dari itu, kuesioner pre-skrining CAPTURE memegang peranan yang sangat penting untuk menentukan pasien mana yang memang perlu dites dengan spirometri. Diagnosis definitif PPOK selanjutnya ditetapkan setelah tes spirometri post-bronkodilator.^{22,23}

2.2 Metode CAPTURE

Banyak kejadian PPOK di layanan kesehatan primer tidak terdiagnosis ketika tahap awal penyakit. Kejadian PPOK kebanyakan baru terdeteksi setelah muncul eksaserbasi dan/atau tahap lanjut penyakit dengan penurunan fungsi paru.²⁴ Hal tersebut dikaitkan dengan penggunaan spirometri yang dinyatakan sebagai *gold standard* diagnosis PPOK, nyatanya tidak direkomendasikan USPSTF untuk pemeriksaan skrining rutin PPOK.¹¹ Metode deteksi dini lainnya seperti kuesioner atau *peak flow meter* saja juga dinilai tidak cukup akurat mengidentifikasi pasien PPOK yang simtomatik dan memiliki risiko eksaserbasi.

Identifikasi pasien PPOK derajat sedang-berat ($FEV_1 < 60\%$ prediksi) lebih krusial karena dibutuhkan segera. Kuesioner justru lebih banyak mengidentifikasi pasien PPOK derajat ringan ($FEV_1 > 60\%$ prediksi). Hal tersebut memunculkan ide metode skrining baru dalam bentuk metode CAPTURE (*COPD Assessment in Primary Care to Identify Undiagnosed Respiratory Disease and Exacerbation Risk*).

Metode CAPTURE adalah metode baru yang dapat mendeteksi secara dini adanya PPOK dan/atau risiko tinggi eksaserbasi PPOK hanya dengan menggunakan lima pertanyaan sederhana dan alat PEF (*Peak Expiratory Flow*) meter. Metode ini dilaksanakan dengan cepat, dimana kelima pertanyaan tersebut menilai adanya paparan, gangguan napas, rasa mudah lelah, dan penyakit pernapasan akut.¹⁵

Metode CAPTURE mengombinasikan tiga tahap pendekatan, antara lain: (1) kuesioner faktor risiko, (2) *peak flow meter*, dan (3) spirometry jika diperlukan untuk mengidentifikasi PPOK derajat sedang-berat.²⁵⁻²⁷ Kuesioner faktor risiko CAPTURE dapat dilihat pada **tabel 1**.

Tabel 1. Kuesioner CAPTURE.^[15]

Tolong jawab tiap butir pertanyaan	Tidak	Ya
1. Pernahkah Anda tinggal atau bekerja di tempat dengan polusi udara, asap rokok, maupun debu?	☐	☐
2. Apakah napas Anda terganggu pada musim, cuaca, atau kualitas udara tertentu?	☐	☐
3. Apakah napas Anda membuat pekerjaan (seperti mengangkat beban berat, menyekop sampah, jogging, main tenis, atau berenang) terasa lebih berat?	☐	☐
4. Dibandingkan dengan teman seumurannya,	☐	☐

apakah Anda lebih mudah capek?	0	1	≥ 2
5. Pada 12 bulan terakhir, berapa kali Anda absen dari kerja/sekolah/aktivitas lain karena pilek, bronkitis, maupun pneumonia?	☐	☐	☐

Proses pengisian kuesioner CAPTURE dimulai dengan pengajuan lima butir pertanyaan sederhana pada pasien dengan jawaban ya/tidak. Kelima pertanyaan ini memiliki sensitivitas dan spesifisitas tinggi karena dianggap paling tepat sasaran setelah melalui proses reduksi dari 44 butir, kemudian menjadi 13, 21, 8, dan akhirnya 5 butir pertanyaan saja.¹⁵ Setiap pertanyaan yang diajukan mudah dimengerti oleh orang awam dan cukup berkesan sehingga mudah diingat oleh pasien. Selain itu, kelima pertanyaan sudah menyajikan cukup informasi untuk evaluasi sebagian besar gejala dan faktor risiko PPOK.^{15,28} Penilaian jawaban kuesioner tersebut dapat dilihat pada **tabel 2**.

Tabel 2. Penilaian Kuesioner.^[15]

Skor	Pasien PPOK simtomatik dan/atau berisiko eksaserbasi	Evaluasi lebih lanjut
0-1	Tidak	-
2-4	Mungkin	PEF 350/250
5-6	Sangat mungkin	Spirometri

Pasien dengan skor rendah (0-1) masuk ke kelompok bukan PPOK dan/atau tidak berisiko eksaserbasi. Kelompok ini tidak perlu mengikuti evaluasi lebih lanjut. Pasien dengan skor tinggi (5-6) masuk ke kelompok sangat mungkin PPOK dan/atau berisiko tinggi eksaserbasi. Pasien dalam kelompok ini segera dievaluasi dengan spirometri tanpa perlu tes dengan *peak flow meter*. Pada pasien dengan skor sedang (2-4), dilakukan tes PEF dengan ambang interpretasi 350/250 di mana laki-laki dengan PEF <350 L/menit dan

perempuan dengan PEF <250 L/menit langsung dikategorikan sebagai pasien PPOK signifikan secara klinis tanpa harus menjalani tes spirometri. Sebaliknya, apabila lebih dari ambang 350/250, masih perlu dilakukan tes spirometri.¹⁵

Pendekatan ketiga tahap terhadap pasien PPOK ini mendukung satu sama lain. Kuesioner menurunkan angka pasien PPOK yang tidak terdiagnosis dini (*under-diagnosis*). *Peak flow meter* dan spirometri yang dilakukan dengan kriteria tertentu meningkatkan spesifisitas sehingga menurunkan angka positif palsu (*over-diagnosis*) tanpa pemborosan biaya. Meski demikian, penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel lebih besar dan cakupan lebih luas tetap dibutuhkan untuk meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas metode skrining ini.^{7,15}

2.3 Keunggulan Metode CAPTURE

Skrining PPOK masih berkuat pada penggunaan *gold standard* berupa spirometri, namun penerapan spirometri dalam skrining awal masih diragukan dan bahkan tidak direkomendasikan oleh USPPTF.¹¹ Penggunaan spirometri di praktik umum terkendala oleh beberapa faktor seperti kurangnya jumlah sumber daya manusia terlatih yang bisa melaksanakan prosedur tersebut, kurangnya akses ke spirometri yang terawat dengan baik (terutama pada daerah terpencil), dan kepentingan untuk mengatur waktu antara pra dan pasca pemberian bronkodilator serta rendahnya kepercayaan untuk menginterpretasikan spirometri.¹⁹ Hal ini dapat mengarah pada *under-diagnosis* dan misdiagnosis PPOK pada dokter umum yang bergantung pada gejala pasien sebagai satu-satunya alat diagnosis.¹⁹⁻²⁰ Hal itu merupakan dasar pentingnya metode baru untuk diagnosis PPOK yang lebih dapat dijangkau dengan tetap memperhatikan nilai-nilai diagnostik.

Penggunaan metode yang lebih ringkas dan murah merupakan pilihan yang dicari untuk skrining pada populasi umum, atau seperti disampaikan pada

bagian sebelumnya, yang baru menunjukkan gejala ringan ataupun asimtomatik. Berbagai metode skrining menunjukkan hasil sensitivitas dan spesifitas yang berbeda-beda dan tidak konsisten. CDQ (*COPD Diagnostic Questionnaire*) atau disebut juga IPAG (*International Primary Care Airways Guidelines*), COPD-PS (*COPD Population Screener*), serta LFQ (*Lung Function Questionnaire*) merupakan beberapa contoh metode skrining yang telah dikembangkan untuk penapisan PPOK. IPAG dan LPQ memiliki sensitivitas yang tinggi (81,8%; 85,2%) namun spesifitas yang rendah (63,1%; 56,4%). Di sisi lain, COPD-PS memiliki spesifitas tinggi (84,7%) namun dan sensitivitas rendah (59,1%).³¹ Kondisi tersebut membuat penulis menawarkan metode CAPTURE yang lebih konsisten dalam sensitivitas dan spesifitas skrining (lihat subbab 2.4).

Tes dengan spesifisitas tinggi seperti CAPTURE dapat meminimalisasi penggunaan spirometri pada pasien yang tidak benar-benar membutuhkannya, terutama bagi pasien yang memiliki kontraindikasi (infark miokard, emboli paru, bedah aneurisme, tekanan darah yang tidak terkontrol atau >200/120mmHg, serta post-operasi mata, telinga, otak, perut, atau dada).³² Penggunaan minimal dari spirometri juga dapat menurunkan risiko kesalahan dalam diagnosis (*over-diagnosis*). Kemampuan pemeriksa dalam memastikan apakah pasien dapat menggunakan spirometri dengan benar menjadi titik rentan kesalahan dalam penggunaan spirometer. Meskipun pemeriksa dapat dilatih dengan baik dan dapat menggunakan banyak keterampilan (bahasa, kosakata, teknik suara, motivasi, bahasa tubuh) agar pasien dapat melakukan tes dengan benar, pasien tetap harus memahami apa yang harus dilakukan, bagaimana melakukannya, kapan harus melakukan manuver, dan mampu secara fisik dapat melakukan tes.³³ Selain itu, penggunaan *PEF meter* di bawah pengawasan profesional kesehatan yang terlatih setelah mendapat

skor CAPTURE 2-4 lebih akurat daripada CDQ dalam penilaian COPD di layanan primer.³⁴

Metode CAPTURE yang mengombinasikan kuesioner dan PEF merupakan solusi keterbatasan metode penapisan terdahulu. Penerapan CAPTURE yang berbasis kuesioner dapat diterapkan sebagai awal upaya deteksi dini penyakit, sebagaimana didemonstrasikan pada kondisi asma dan infeksi saluran pernapasan akut (ISPA) yang memiliki nilai sensitivitas dan spesifisitas cukup tinggi.^{35,36} Kombinasi dengan *peak flow meter* merupakan suatu cara untuk meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas deteksi dini.

Metode CAPTURE merupakan upaya skrining yang dapat diterapkan secara luas di layanan kesehatan primer, bahkan di daerah terpencil sekalipun. Hal tersebut dikarenakan penerapannya yang tidak membutuhkan sumber daya yang mahal dan pelaksanaannya sangat mudah.

2.4 Sensitivitas, Spesifisitas, dan Penerapan Metode CAPTURE di Indonesia

Metode CAPTURE yang dikombinasikan dengan *peak flow meter* memiliki potensi untuk diterapkan di Indonesia dengan sensitivitas sebesar 89,7% dan 78,1% pada kasus yang dibandingkan kelompok kontrol dan meningkat menjadi 89,7% dan 93,1% jika dibandingkan seluruh kasus dengan subjek tanpa PPOK.¹⁵ Angka ini jauh lebih baik dibandingkan hasil penelitian evaluasi PPOK lain dengan spirometri dimana sensitivitas dan spesifisitas alat spirometri sebesar 51,9% dan 73,0%.³⁷

Metode deteksi dini PPOK dengan kuesioner CAPTURE cukup menjanjikan untuk digunakan di Indonesia karena penggunaannya yang cepat dan mudah untuk skrining di fasilitas kesehatan tingkat pertama atau puskesmas. Sebagai contoh, kuesioner telah digunakan untuk deteksi gangguan tumbuh kembang dalam bentuk Kuesioner Pra-Skrining

Perkembangan (KPSP) yang wajib dilakukan di Puskesmas. Pada suatu penelitian di wilayah kerja salah satu puskesmas di Indonesia, KPSP mempunyai sensitivitas 60% dan spesifisitas 92%.³⁸ Contoh lain penggunaan kuesioner untuk deteksi penyakit adalah PHQ-9 (Patient Health Questionnaire), dimana suatu penelitian telah menunjukkan kemampuan kuesioner PHQ-9 dalam mendeteksi depresi dengan baik.³⁹

3. KESIMPULAN

Metode CAPTURE memiliki potensi untuk digunakan sebagai alat skrining penyakit PPOK, khususnya di Indonesia. Tingkat sensitivitas dan spesifitas yang tinggi serta pelaksanaan metode yang sederhana membuat metode ini sangat mungkin diterapkan secara menyeluruh di layanan kesehatan primer untuk mencegah morbiditas dan mortalitas PPOK.

DAFTAR PUSTAKA

1. Adeloye, D., S. Chua, C. Lee, C. Basquill, A. Papana, E. Theodoratou E, *et. al.* Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Heal.* 2015;5(2):020415.
2. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med.* 2017;5(9):691–706.
3. Alwan A. *Global status report on noncommunicable diseases 2010.* Geneva: World Health Organization, 2011.
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Riset Kesehatan Dasar.* Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2013.

5. Tim Kelompok Kerja PPOK. *PPOK (Penyakit Paru Obstruktif Kronis): Diagnosis dan Penatalaksanaan*. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2011.
6. Tana, L., Delima, M. Sihombing, S. Muljati, L. Ghani. Sensitifitas dan Spesifisitas Pertanyaan Gejala Saluran Pernapasan dan Faktor risiko untuk Kejadian Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK). *Bul Penelit Kesehat*. 2016;44(4):287–96.
7. Soriano, J. B., J. Zielinski, D. Price. Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2009;374(9691):721–32.
8. Hegewald, M. J., H. M. Gallo, E. L. Wilson. Accuracy and Quality of Spirometry in Primary Care Offices. *AnnalsATS*. 2016;13(12):2119–24.
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management and Prevention*. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2018.
10. Postma, D. S., G. Brusselle, A. Bush, J. W. Holloway. I have taken my umbrella, so of course it does not rain. *Thorax*. 2012;67:88–9.
11. Guirguis-Blake, J. M., C. A. Senger, E. M. Webber, R. Mularski, E. P. Whitlock. *Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force*. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality, 2016.
12. Martinez, F. J., A. E. Raczek, F. D. Seifer, C. S. Conoscenti, T. G. Curtice, T. D'Eletto, *et.al*. Development and initial validation of a self-scored COPD Population Screener Questionnaire (COPD-PS). *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2008;5:85–95.
13. Yawn, B. P., D. W. Mapel, D. M. Mannino, F. J. Martinez, J. F. Donohue, N. A. Hanania, *et. al*. Development of the Lung Function Questionnaire (LFQ) to identify airflow obstruction. *Int J Chron Obs Pulmon Dis*. 2010;5:1–10.
14. Han, M. K., A. W. Steenrod, E. D. Bacci, N. K. Leidy, D. M. Mannino, B. M. Thomashow, *et. al*. Identifying patients with undiagnosed COPD in primary care settings: insight from screening tools and epidemiologic studies. *Chronic Obs Pulm Dis*. 2015;2:103–21.
15. Martinez, F. J., D. Mannino, N. K. Leidy, K. G. Malley, E. D. Bacci, R. G. Barr, *et.al*. A New Approach for Identifying Patients with Undiagnosed Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(6):748–56.
16. Susanti, P. F. E. Influence of Smoking on Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Med J Lampung Univ*. 2015;4(5):67–75.
17. Welte, T., C. Vogelmeier, A. Papi. COPD: early diagnosis and treatment to slow disease progression. *Int J Clin Pr*. 2015;69(3):336–49.
18. López-Campos, J. L., W. Tan, J. B. Soriano. Global burden of COPD. *Respirology*. 2016;21(1):14–23.
19. Maxim, L. D., R. Niebo, M. J. Utell. Screening tests: a review with examples. *Inhal Toxicol*. 2014;26(13):811–828.
20. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Using Spirometry: Recommendation Statement. *Am Fam Physician*. 2009;80(8):853–4.
21. Vandevoorde, J., S. Verbanck, L. Gijssels, D. Schuermans, D. Devroey, J. D. Backer, *et.al*. Early detection of COPD: A case finding study in general practice. *Respiratory medicine*. 2007;101(3):525–30.
22. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease:

- Recommendation Statement. *Am Fam Physician*. 2016;94(2):142A–142C.
23. Jin, J. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JAMA*. 2016;315(13):1419.
 24. Ford, E. S., D. M. Mannino, A. G. Wheaton, W. H. Giles, L. Presley-Cantrell, J. B. Croft. Trends in The Prevalence of Obstructive and Restrictive Lung Function Among Adults in the United States: Findings from the National Health and Nutrition Examination Surveys from 1988-1994 to 2007-2010. *Chest*. 2013;143(5):1395–406.
 25. Freeman, D., R. J. Nordyke, S. Isonak, D. V. Nonikov, J. M. Maroni, D. Price, *et.al*. Questions for COPD diagnostic screening in a primary care setting. *Respir Med*. 2005;99(10):1311–1318.
 26. Nelson, S. B., L. M. Lavange, Y. Nie, J. W. Walsh, P. L. Enrigh, F. Martínez, *et. al*. Questionnaires and pocket spirometers provide an alternative approach for COPD screening in the general population. *Chest*. 2012;142:358–66.
 27. Criner, G. J., J. Bourbeau, R. L. Diekemper, D. R. Ouellette, D. Goodridge, P. Hernandez, *et. al*. Executive Summary: Prevention of Acute Exacerbation of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest*. 2015;147(4):894–942.
 28. Leidy, N. K., K. Kim, E. D. Bacci, B. P. Yawn, D. M. Mannino, B. M. Thomashow, *et. al*. Identifying cases of undiagnosed, clinically significant COPD in primary care: qualitative insight from patients in the target population. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2015;25:1–8.
 29. Stanley, A. J., I. Hasan, A. J. Crockett, O. C. van Schayck, N. A. Zwar. Validation of the COPD Diagnostic Questionnaire in an Australian general practice cohort: a cross-sectional study. *Prim Care Respir J*. 2014;23(1):92–7.
 30. Walters, J. A., E. H. Walters, M. Nelson, A. Robinson, J. Scott, P. Turner, *et. al*. Factors associated with misdiagnosis of COPD in primary care. *Prim Care Respir J*. 2011;20(4):396–402.
 31. Spyrtos, D., D. Chloros, A. B. Haidich, N. Hatzidimitriou, A. Karoulis, D. Nella, *et. al*. Comparison among three screening questionnaires for COPD diagnosis in the primary care. *Eur Respir J*. 2013;42(Suppl 57):P266.
 32. Cooper, B. G. An update on contraindications for lung function testing. *Thorax*. 2011;66:714–23.
 33. Cooper, B. G. Limitations to spirometry being performed in “the office”. *Chron Respir Dis*. 2005;2:113–5.
 34. Haroon, S., R. Jordan, Y. Takwoingi, P. Adab. Diagnostic accuracy of screening tests for COPD: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2015;5:e008133.
 35. Shin, B., S. L. Cole, S. J. Park, D. K. Ledford, R. F. Lockey. A New Symptom-Based Questionnaire for Predicting the Presence of Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(1):27–34.
 36. Taylor, J. A., W. J. Weber, E. T. Martin, R. L. McCarty, J. A. Englund. Development of a symptom score for clinical studies to identify children with a documented viral upper respiratory tract infection. *Pediatr Res*. 2010;68(3):252–7.
 37. Kobayashi, S., M. Hanagama, M. Yanai. Early Detection of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Primary Care. *Intern Med*. 2017;56(23):3153–3158.
 38. Meita, D. Kuisiner Praskrining Perkembangan (KPSP) Anak. *Sari Pediatr*. 2006;8(1):9–15.

39. Karin, W., V. R. Hiske, H. Henk, S. Aart S, B. Patrick, *et. al.* The accuracy of Patient Health Questionnaire-9 in detecting depression and measuring depression severity in high-risk groups in primary care. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009;31:451–459.



TINJAUAN PUSTAKA

Faktor-Faktor yang Memengaruhi Prestasi Akademik pada Mahasiswa Kedokteran Tahap Preklinik

M Marliando Satria Pangestu Catur¹, Achisna
Rahmatika², Dwita Oktaria³

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

²Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung,
Bandarlampung, Indonesia

³Departemen Pendidikan Kedokteran, Fakultas
Kedokteran, Universitas Lampung,
Bandarlampung, Indonesia

ABSTRAK

Pendahuluan: Prestasi akademik merupakan komponen penting dalam pendidikan kedokteran untuk menilai apakah lulusan medis cukup kompeten dan mampu untuk melakukan praktik kedokteran. Hal ini juga diperlukan untuk memastikan kemajuan akademis, mengukur level kompetensi mahasiswa, dan memprediksi kinerja mahasiswa tersebut di masa depan. Mahasiswa kedokteran dianggap mampu mengelola dirinya sendiri saat dihadapkan pada berbagai jenis tekanan, terutama saat mereka menyelesaikan pendidikan preklinik dan melanjutkan pendidikan profesi kedokteran (klinik). Terdapat sejumlah faktor yang dapat memengaruhi prestasi akademik mahasiswa kedokteran di tahap preklinik.

Pembahasan: Berbagai penelitian bertujuan guna mengidentifikasi faktor yang memengaruhi prestasi belajar mahasiswa. Identifikasi terhadap faktor dan korelasinya merupakan proses yang sangat kompleks. Karakteristik dan gaya hidup mahasiswa dapat memengaruhi prestasi akademiknya. Terdapat hubungan signifikan antara kebiasaan belajar dengan prestasi akademik mahasiswa. Prestasi akademik juga dapat dipengaruhi oleh motivasi belajar mahasiswa. Status sosial ekonomi keluarga juga memiliki pengaruh kuat terhadap prestasi akademik mahasiswa. Tidak ada hubungan antara kecenderungan gaya belajar dengan prestasi akademik mahasiswa.

Simpulan: Faktor-faktor yang memengaruhi prestasi akademik mahasiswa kedokteran preklinik antara lain karakteristik mahasiswa, gaya hidup, kebiasaan belajar, motivasi belajar dan status sosial ekonomi. Gaya belajar tidak memengaruhi prestasi akademik mahasiswa.

Kata Kunci: Mahasiswa kedokteran, Preklinik, Prestasi akademik,

ABSTRACT

Introduction: Academic achievement is an important component in medical education to assess whether medical graduates are competent and able to practice. This is also necessary to ensure academic progress, to gauge level of competence and to predict the student's performance in the future. Medical students are considered able to manage themselves when faced with pressure, especially when they complete preclinical study and then continue to clinical study. Preclinical medical students are students who have not received a degree and conduct learning outside the educational hospital. There are a



number of factors that may affect the academic achievement of medical students in the preclinical stage.

Discussion: Many studies are conducted to identify factors that affect student learning achievement. The identification of these factors and the correlation between them is a very complex process. There are research showed that the characteristics of learners and lifestyle can affect academic achievement. There is significant relationship between study habits and academic achievement. Other research said that academic achievement can be affected by learning motivation. In another study, it was stated that the socio-economic status of the family had a strong influence on the academic achievement. There is no relationship between learning style preferences and academic achievement of learners.

Conclusion: Factors influencing academic achievement of preclinical medical students include student characteristics, lifestyle, study habits, learning motivation and socioeconomic. While the learning style does not statistically affect academic achievement.

Keywords: Academic achievement, Clinics, Medical school, Medical students, Preclinics

1. PENDAHULUAN

Prestasi akademik adalah komponen penting dalam pendidikan kedokteran dan merupakan salah satu indikator yang digunakan oleh kementerian pendidikan, kementerian kesehatan, dan universitas untuk menilai apakah lulusannya kompeten dan mampu untuk melakukan praktik kedokteran. Indikator ini juga digunakan untuk mengidentifikasi level kompetensi mahasiswa, memastikan kemajuan akademis dan memprediksi kinerja mahasiswa tersebut di masa depan.^[1] Tujuan pendidikan kedokteran adalah untuk memastikan bahwa peserta didik memenuhi standar etika, klinis, teknis, dan ilmiah untuk menjadi dokter yang baik.^[2] Oleh karena itu, prestasi akademik mahasiswa kedokteran harus dievaluasi terus menerus.^[3] Indikator yang memang harus dievaluasi antara lain prestasi akademik (contohnya Indeks Prestasi Kumulatif (IPK)) dan prestasi non-akademik (contohnya keaktifan dalam organisasi).^[4]

Mahasiswa kedokteran dianggap mampu mengelola dirinya sendiri saat dihadapkan pada berbagai jenis tekanan, terutama saat mereka menyelesaikan pendidikan tahap preklinik lalu melanjutkan pendidikan ke tahap profesi kedokteran (klinik) pada lingkungan yang berbeda. Pembelajaran preklinik dan klinik berbeda dalam beberapa aspek, diantaranya lingkup yang berbeda dari setiap mata kuliah yang dipelajari, peningkatan jumlah materi pembelajaran, relokasi ke kampus baru (rumah sakit pendidikan), tanggung

jawab mahasiswa yang lebih besar, dan peningkatan beban kerja untuk menyelesaikan pendidikan. Tekanan dari lingkungan dan kondisi tersebut memberikan dampak negatif pada prestasi akademik mahasiswa kedokteran.^[5,6]

Mahasiswa kedokteran preklinik merupakan mahasiswa yang belum mendapat gelar sarjana kedokteran dan masih melakukan pembelajaran di luar rumah sakit pendidikan. Pendidikan dokter tahap preklinik lebih terstruktur, di mana mahasiswa mengikuti program yang sama, mempelajari materi yang sama, dan menyelesaikan ujian yang sama. Selain itu pendidikan preklinik juga didominasi oleh pembelajaran teoritis, di mana mahasiswa mempelajari ilmu medis dasar seperti biokimia, fisiologi, anatomi, dan lain-lain.^[7]

Berbagai penelitian di negara maju menunjukkan adanya sejumlah faktor yang dapat memengaruhi prestasi akademik mahasiswa kedokteran, khususnya di tahap preklinik. Faktor yang dimaksud seperti hasil ujian masuk sekolah kedokteran, kemampuan kognitif, kepribadian, gaya belajar, dan stress akibat beban sekolah kedokteran. Ada kelangkaan bukti ilmiah tentang determinan prestasi akademis di kalangan mahasiswa kedokteran di negara-negara berkembang seperti Indonesia.^[1,8] Prestasi akademik mahasiswa kedokteran di Indonesia dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti motivasi diri, keluarga, lingkungan kampus, aktif berorganisasi, dan tergantung setiap individu faktor mana yang paling berperan.^[9]

2. PEMBAHASAN

Prestasi akademik didefinisikan sebagai,^[10] (1) penampilan akademis (kelas, tes standar dan ujian tingkat kelulusan), (2) perilaku pendidikan (kehadiran, tingkat putus sekolah dan masalah perilaku di sekolah), dan (3) kemampuan kognitif dan sikap (konsentrasi, memori, dan *mood*) peserta didik. Penilaian terhadap prestasi akademik mahasiswa kedokteran menarik perhatian banyak pihak yang terlibat dalam pendidikan kedokteran. Pemangku kebijakan tersebut bukan hanya anggota fakultas tapi juga komite seleksi pendidikan kedokteran, perencana kurikulum, dan perancang instruksional.^[3]

Peningkatan prestasi akademik peserta didik selalu menjadi salah satu tujuan utama pendidikan. Banyak penelitian berusaha mengidentifikasi faktor-faktor yang memengaruhi (baik positif maupun negatif) prestasi belajar mahasiswa. Identifikasi faktor serta korelasinya merupakan proses yang sangat kompleks. Ahmad dkk. menemukan bahwa karakteristik siswa, gaya hidup, lingkungan belajar, dan aktivitas pengajaran berkontribusi terhadap prestasi mereka.^[3] Credé dan Kuncel juga menemukan bahwa kemampuan belajar, kebiasaan belajar, sikap belajar, dan motivasi belajar menunjukkan hubungan dengan prestasi akademik.^[11] Prediktor kinerja yang paling penting di fakultas kedokteran adalah kemampuan akademik dan kemampuan bahasa Inggris.^[10,11] Status sosial ekonomi merupakan salah satu faktor yang memengaruhi pembelajaran; mahasiswa yang belajar dengan lebih baik berasal dari keluarga berpenghasilan di atas rata-rata.^[11]

Ferguson dkk, menekankan pentingnya bagaimana peserta didik belajar, dan konsep ini tampaknya menjadi strategi yang berguna bagi peserta didik yang ingin sukses.^[12] Mereka menjelaskan bahwa gaya belajar hanya bagian luar dan bagian dalam secara strategis menunjukkan beberapa perbedaan tingkat stabilitas. Namun, ini hanya sementara dan menunjukkan bahwa gaya belajar bisa berubah. Metode belajar memiliki pengaruh

terhadap prestasi akademis mahasiswa. Diskusi kelompok berbasis masalah mendorong mahasiswa mendapatkan informasi baru yang lebih baik sehingga pengetahuan yang dihasilkan lebih mudah diakses dan dapat diingat.

Faktor nonakademis juga memengaruhi prestasi akademis mahasiswa. Motivasi merupakan salah satu faktor yang memengaruhi prestasi mahasiswa. Motivasi mahasiswa untuk berprestasi secara akademik adalah kecenderungan mahasiswa untuk bertindak dengan cara tertentu dan mengevaluasi kegiatannya sendiri yang dapat meningkatkan prestasi mereka.^[13] Perilaku yang mencerminkan motivasi akademik kebanyakan seperti melakukan tugas yang sulit, bekerja keras atau melakukan semua upaya untuk belajar dan memilih tugas yang sulit. Oleh karena itu, motivasi berprestasi, atau yang disebut motivasi intrinsik, adalah keadaan psikologis yang timbul ketika seseorang meyakinkan dirinya bahwa ia cukup menikmati untuk belajar suatu topik tertentu.^[13,14] Mengingat nilai motivasi yang dilaporkan dalam penelitian Kusurkar dkk, peserta didik sudah termotivasi saat memasuki sekolah kedokteran.^[15] Selain itu, peserta didik yang mengaku masuk fakultas kedokteran melalui prosedur seleksi masuk perguruan tinggi menunjukkan tingginya motivasi belajar pada tingkat pertama kuliah. Untuk mempertahankan semua motivasi peserta didik pada seluruh kegiatan kurikulum, terutama motivasi otonom (yang terkait dengan strategi pembelajaran yang mendalam, upaya semangat belajar yang tinggi dan pada akhirnya pencapaian akademik yang lebih tinggi), lingkungan belajar dapat diatur sedemikian rupa sehingga kebutuhan peserta didik, kompetensi dan keterkaitannya terpenuhi. Hal ini dapat direalisasikan dengan dukungan pendidikan yang baik.^[16-18] Kurikulum pembelajaran berbasis masalah, pembelajaran campuran, kontak dan tanggung jawab terhadap pasien, penilaian berbasis standar dan kesempatan untuk mengikuti mata kuliah pilihan telah diidentifikasi bermanfaat untuk meningkatkan motivasi peserta didik.^[19,20]

Indikator sederhana lain dari kebiasaan belajar pasti didasarkan pada

perkiraan jumlah jam kerja yang dilakukan oleh seorang peserta didik pada setiap minggunya. Dilaporkan bahwa ada hubungan yang cukup jelas antara hasil pemeriksaan dan jumlah pekerjaan yang dilakukan oleh peserta didik. Namun, penulis juga menambahkan bahwa kualitas dan kuantitas pembelajaran sama pentingnya. Mereka menyatakan bahwa berjam-jam kerja obsesif akan tidak efektif dan jarang mengarah pada kesuksesan pada akademis. Mengenai kebiasaan tidur, bahwa prestasi akademis yang rendah berhubungan secara signifikan dengan terbangun di pagi hari, terutama pada akhir pekan, dan pada tidur dengan kualitas kurang baik, namun tidak sampai jumlah tidur biasanya didapat.^[21] Ada banyak faktor yang menjadi prediktor kesuksesan setelah lolos ke sekolah kedokteran. Sebagian besar faktor yang disebutkan dalam literatur dievaluasi, selain faktor lainnya (misal, kebiasaan ujian).^[3]

Terdapat penelitian bahwa karakteristik peserta didik dapat memengaruhi prestasi akademik mahasiswa kedokteran. Secara umum, terdapat lima faktor model kepribadian yang dapat diterapkan dalam penilaian kepribadian untuk pekerjaan.^[22] Skor yang tinggi pada ketelitian serta kesadaran dan skor rendah pada neurotisme dikaitkan dengan keberhasilan dalam proses pendidikan.^[23] Dalam hal ini keberhasilan di sekolah kedokteran, menemukan bahwa ketelitian adalah prediktor yang signifikan. Penelitian ini menunjukkan bahwa ketelitian serta kesadaran berhubungan sekali dengan prestasi akademik. Terlepas dari kesadaran, kesesuaian juga berkaitan dengan indeks prestasi peserta didik.^[22]

Ketelitian dan keterbukaan terhadap pengalaman juga sangat berhubungan. Skor yang tinggi pada ketelitian serta kesadaran dan skor rendah pada neurotisme juga sangat berhubungan dengan keberhasilan dalam proses pendidikan dan skor tinggi dalam ekstraversi (mudah bergaul) berhubungan dengan keterampilan interpersonal. Neurotisme telah ditemukan berhubungan dengan mahasiswa. Sebagai contoh, peneliti ini

telah menemukan korelasi negatif antara neurotisme dan prestasi akademik.^[22,24]

Keterbukaan terhadap pengalaman juga berhubungan erat dengan mahasiswa. Keterbukaan terhadap pengalaman telah diketahui berkorelasi secara signifikan dengan prestasi akademik.^[25] Selanjutnya, ciri kepribadian yang buruk dan gaya bergaul negatif tampak berperan dalam kesehatan fisik dan psikologis mahasiswa kedokteran.^[26]

Oleh karena itu sangat jelas bahwa karakteristik kepribadian tertentu penting untuk prestasi, kesuksesan, penyesuaian dan kesehatan fisik serta psikologis mahasiswa kedokteran. Dengan demikian memilih peserta didik dengan kepribadian yang tepat penting dalam memastikan kesesuaian mereka untuk sekolah di kedokteran karena mereka adalah dokter masa depan.^[22]

Berdasarkan penelitian Mustaffa dkk, terdapat lima karakteristik peserta didik yang diteliti yaitu neurotisme, ekstraversi, keterbukaan, keramahan dan kesadaran, menunjukkan hasil yang sangat menarik berdasarkan jenis kelamin.^[22] Peserta didik kedokteran berbeda secara signifikan dalam keterbukaan, kesesuaian dan ketekunan. Peserta didik perempuan dinilai lebih tinggi dalam hal kesadaran daripada peserta didik laki-laki. Di samping itu, peserta didik tingkat lima mendapat nilai tinggi dalam ketaatan dan terendah pada neurotisme dibandingkan dengan mahasiswa tingkat di bawahnya. Hal ini juga menunjukkan bahwa pelatihan-pelatihan medis berguna bagi mahasiswa untuk lebih siap menjadi dokter. Selain penting untuk melihat perkembangan peserta didik saat melaksanakan pendidikan, hal ini juga penting untuk proses seleksi masuk fakultas kedokteran. Hal ini berkaitan dengan beasiswa dan tempat sekolah kedokteran diberikan kepada peserta didik yang tidak hanya berprestasi secara akademis namun juga memiliki kepribadian yang tepat untuk sekolah kedokteran dan sebagai dokter masa depan.^[22,26]

Terdapat juga penelitian bahwa gaya hidup dapat memengaruhi prestasi akademik mahasiswa kedokteran. Penelitian lain menunjukkan hubungan yang signifikan secara statistik antara

prestasi akademik yang sangat baik dan durasi tidur 6-9 jam, sesuai dengan, yang menyimpulkan bahwa prestasi akademis sangat dipengaruhi oleh durasi tidur yang pendek pada malam hari, waktu tidur yang terlambat dan kejadian mengantuk yang meningkat pada siang hari.^[27] Demikian pula, Lemma dkk, menunjukkan bahwa rata-rata IPK tertinggi pada peserta didik yang tidur 6-7 jam per malam dibandingkan mereka yang tidur lebih banyak atau lebih sedikit dari 6-7 jam.^[28] Hal ini dapat dijelaskan melalui efek memori yang lebih menguntungkan dari tidur^[29,30] dan efek memori yang kuat dari kekurangan tidur untuk memori jangka panjang.^[31]

25 (43,9%) dari 57 mahasiswa terbaik membuang waktunya percuma untuk media sosial hanya kurang dari dua jam per hari, sesuai dengan Walsh dkk,^[32] yang meneliti efek buruk penggunaan media sosial terhadap hasil akademis. Mungkin karena efek mengganggu media sosial.

Mahasiswa kedokteran sibuk setiap harinya kecuali akhir pekan. Beberapa tugas akademik perlu diselesaikan, sehingga penelitian tentang penggunaan akhir pekan sangat penting. 34 (65,5%) dari 52 mahasiswa unggulan, menghabiskan 2-5 jam pada akhir pekan untuk kegiatan pendidikan, tetapi tidak ada studi yang menganalisis hubungan antara aktivitas akademis akhir pekan dan prestasi peserta didik.^[33]

Beberapa penelitian juga menggambarkan bahwa gaya belajar dapat memengaruhi prestasi akademik mahasiswa kedokteran. Penelitian lain tentang gaya belajar dan prestasi akademik memiliki tujuan untuk menunjukkan hubungan antara gaya belajar yang disukai mahasiswa dan jenis kelamin, status perkawinan, tempat tinggal, sumber belajar dan kurikulum pengajaran yang berbeda di perguruan tinggi kedokteran. Penting bagi para pendidik (dosen) untuk mendapatkan pemahaman yang jelas tentang hubungan antara gaya belajar dan faktor-faktor ini, terutama di bidang kedokteran dimana peserta didik perlu memperoleh pengetahuan secara mendalam dan keterampilan klinis.^[34]

Dalam penelitian yang menghubungkan gaya belajar dan prestasi akademik, kebanyakan

mahasiswa kedokteran lebih memilih untuk belajar menggunakan semua metode *visual-aural-read/write-kinesthetic* (VARK). Selain itu, gaya belajar yang disukai berbeda-beda berdasarkan jenis kelamin dan kurikulum pengajaran yang berbeda di setiap fakultas kedokteran. Tidak ada hubungan antara preferensi gaya belajar dan prestasi akademik.^[35]

Beberapa peneliti meneliti hubungan kebiasaan belajar dengan prestasi akademik mahasiswa kedokteran. Temuan tersebut bersangkutan pada proporsi yang signifikan (47,1%) mahasiswa yang mengandalkan sesi menit-menit terakhir untuk mereka lulus ujian. Selain itu, analisis regresi menunjukkan bahwa manajemen waktu yang buruk dikaitkan dengan keberhasilan akademis yang menurun dalam penelitian ini. Hal ini menunjukkan bahwa hampir setengah dari mahasiswa, terlepas dari cara masuk ke kedokteran, gagal mengelola waktu belajar secara efisien dan beban kerja yang terus-menerus merata sepanjang tahun ajaran. Sehubungan dengan peserta didik yang masuk pada preklinik, ada kemungkinan bahwa seperti yang telah ditunjukkan pada penelitian sebelumnya, 24,33% lulusan sekolah tidak dilengkapi dengan kemampuan yang tidak terstruktur untuk mengelola beban kerja mereka di lingkungan belajar perguruan tinggi. Jika demikian, program perbaikan untuk meningkatkan kemampuan belajar dan manajemen waktu di antara peserta didik yang masuk harus dianggap sebagai elemen penting dari semua program orientasi tingkat dasar.^[32] Intinya, strategi pengelolaan waktu di menit-menit akhir mungkin terbukti berguna untuk menyelesaikan tugas kuliah saat mengambil sarjana kedokteran dan perubahan dalam lingkungan belajar saja mungkin bukan motivator yang kuat bagi peserta didik untuk mengubah kebiasaan belajar mereka. Terdapat hubungan yang signifikan antara kebiasaan belajar dan prestasi akademik mahasiswa kedokteran.^[37,38]

Hal lain yang memengaruhi prestasi akademik mahasiswa kedokteran adalah faktor sosial ekonomi. Dalam penelitian ini, dinyatakan bahwa status sosial ekonomi keluarga

berpengaruh kuat terhadap prestasi akademik mahasiswa. Namun, beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa efek ini terjadi secara langsung dan tidak langsung. Dalam penelitian ini, temuan tersebut menunjukkan hubungan positif antara nilai *Student Selection Examination Weighted Quantitative Composite* (SSEWQC) atau nilai masuk perguruan tinggi dan variabel yang mencerminkan struktur sosial ekonomi keluarga.^[39] Namun, tidak ada hubungan yang signifikan antara variabel yang mencerminkan status sosial ekonomi keluarga dan nilai IPK. Salah satu temuan terpenting dari penelitian ini adalah bahwa ada hubungan positif yang kuat antara jenis sekolah menengah atas yang diselesaikan siswa dan skor SSEWQC dan IPK. Dapat dikatakan bahwa masuknya mahasiswa ke sekolah menengah atas berdasarkan hasil hasil Ujian Seleksi Sekolah Menengah di Turki telah menyebabkan diferensiasi antara sekolah menengah atas berdasarkan prestasi akademik. Akibatnya, siswa berprestasi tinggi berkumpul di beberapa jenis sekolah menengah atas. Berkaitan dengan hal tersebut, dapat dinyatakan bahwa hal ini menyebabkan hubungan positif yang kuat antara jenis SMA yang diselesaikan dan skor SSEWQC dan IPK.^[40]

Prestasi akademik dapat menunjukkan keterkaitan dengan kesehatan mahasiswa.^[41] Ada beberapa kondisi kesehatan yang menyebabkan terganggunya prestasi akademik, antara lain, (1) gangguan penglihatan, (2) asma, (3) kehamilan pada remaja, (4) gangguan aktivitas fisik, (5) sarapan terganggu dan (6) kurangnya perhatian. Para tim kesehatan masyarakat dan tim medis dapat menggunakan sumber ini untuk berbagi kaitannya antara kesehatan makan, aktivitas fisik dan peningkatan prestasi akademik untuk melibatkan *stakeholder* dalam bekerja sama untuk mendukung lingkungan pembelajaran yang sehat. Sumber ini meliputi (1) Menghubungkan makanan sehat dan aktivitas fisik dengan prestasi akademik, (2) Pesan berbasis bukti dengan manfaat khusus untuk negara bagian, distrik sekolah, sekolah, orang tua dan siswa, (3) Tindakan spesifik, layak dan efektif untuk mendukung makan sehat dan aktivitas fisik di

sekolah, (4) Sumber daya utama untuk belajar lebih banyak.^[10,42]

3. SIMPULAN

Faktor-faktor yang memengaruhi prestasi akademik mahasiswa kedokteran preklinik antara lain karakteristik mahasiswa, gaya hidup, kebiasaan belajar, motivasi belajar dan sosial ekonomi. Sedangkan gaya belajar tidak memengaruhi prestasi akademik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tilahun B, Gedefaw A, Asefa A. *Predictors of self-reported academic performance among undergraduate medical students of Hawassa University, Ethiopia*. Adv Med Educ Pract. 2015;305.
2. Macpherson C, Kenny N. *Professionalism and the basic sciences: An untapped resource*. Med Educ. 2008;42(2):183–8.
3. Ahmad A, Abulaban A, Al Shawwa L, Merdad A, Baghlaf S, Abu-shanab J, et al. *Factors potentially influencing academic performance among medical students*. Adv Med Educ Pract [Internet]. 2015;65.
4. Lotkowski V a, Robbins SB, Noeth RJ. *The Role of Academic and Non-Academic Factors in Improving College Retention*. ACT Policy Rep. 2004;(January 2004):1–31.
5. Kongsomboon K. *Academic achievement correlated to stress, depression, and sleep deprivation in medical students*. Srinagarind Med J. 2010;25(1):109–14.
6. Sitticharoon C, Srisuma S, Kanavitoon S, Summachiwakij S. *Exploratory study of factors related to educational scores of first preclinical year medical students*. AJP Adv Physiol Educ. 2014;38(1):25–33.
7. Wong SK, Ramirez JR, Helf SC. *Student performance on levels 1 and 2-CE of COMLEX-USA: Do Elective Upper-Level Undergraduate Science Courses Matter?* J Am Osteopath Assoc. 2009;109(11):592–8.
8. Kreiter CD, Kreiter Y. *A validity*

- generalization perspective on the ability of undergraduate GPA and the medical college admission test to predict important outcomes.* Teach Learn Med. 2007;19(2):95–100.
9. Saleh M. *Pengaruh Motivasi, Faktor Keluarga, Lingkungan kampus dan Aktif Berorganisasi Terhadap prestasi akademik.* J Phenomenom. 2014;4(2):109–41.
 10. Rasberry CN, Lee SM, Robin L, Laris BA, Russell LA, Coyle KK, et al. *The association between school-based physical activity, including physical education, and academic performance: A systematic review of the literature.* Vol. 52, Preventive Medicine. 2011.
 11. Credé M, Kuncel NR. *Study Habits, Skills, and Attitudes: The Third Pillar Supporting Collegiate Academic Performance.* Perspect Psychol Sci. 2008;3(6):425–53.
 12. Ferguson E, James D, Madeley L. *Factors associated with success in medical school: systematic review of the literature.* Bmj [Internet]. 2002;324(April):952–7.
 13. Yousefy A, Ghassemi G, Firouznia S. *Motivation and academic achievement in medical students.* J Educ Health Promot. 2012;1(1):4.
 14. Stratton TD, Elam CL. *A holistic review of the medical school admission process: Examining correlates of academic underperformance.* Med Educ Online. 2014;19(1):1–7.
 15. Kusurkar RA, Ten Cate TJ, Vos CMP, Westers P, Croiset G. *How motivation affects academic performance: a structural equation modelling analysis.* Adv Heal Sci Educ. 2013;18(1):57–69.
 16. Kusurkar R, ten Cate O. *Education is not filling a bucket, but lighting a fire: self-determination theory and motivation in medical students.* Acad Med. 2013;88(6):904.
 17. Kusurkar RA, Croiset G, Ten Cate OTJ. *Twelve tips to stimulate intrinsic motivation in students through autonomy-supportive classroom teaching derived from Self-Determination Theory.* Med Teach. 2011;33(12):978–82.
 18. Niemiec CP, Ryan RM. *Autonomy, competence, and relatedness in the classroom.* Sch F. 2009;7(2):133–44.
 19. Kusurkar R, Croiset G. *Electives support autonomy and autonomous motivation in undergraduate medical education.* Med Teach. 2014;36(10):915–6.
 20. Kusurkar RA, Ten Cate TJ, van Asperen M, Croiset G. *Motivation as an independent and a dependent variable in medical education: A review of the literature.* Med Teach. 2011;33(5):e242–62.
 21. McNeal Jr. RB. *Parent Involvement, Academic Achievement and the Role of Student Attitudes and Behaviors as Mediators.* Univers J Educ Res. 2014;2(8):564–76.
 22. Mustaffa M, Nasir R, Khairudin R, Zainah A, Wan Shahrazad W, Syed Salim S. *Understanding the Personality Traits of Medical Students Using the Five Factor Model.* Asian Soc Sci. 2012;8(9):17–22.
 23. Chibnall JT, Blaskiewicz RJ, Detrick P. *Are medical students agreeable An exploration of personality in relation to clinical skills training.* Med Teach. 2009;31(7).
 24. Hakimi S, Hejazi E, Lavasani MG. *The relationships between personality traits and students' academic achievement.* In: Procedia - Social and Behavioral Sciences. 2011. 836–45.
 25. Doherty EM, Nugent E. *Personality factors and medical training: A review of the literature.* Med Educ. 2011;45(2):132–40.
 26. Wang W, Miao D. *The relationship among coping styles, personality traits and mental health of Chinese medical students.* Soc Behav Personal. 2009;37(2):163–72.
 27. BaHammam AS, Alaseem AM, Alzakri AA, Almeneessier AS, Sharif MM. *The relationship between sleep and wake habits and academic performance in medical students: a cross-sectional study.* BMC Med Educ.

- 2012;12(1):61.
28. Lemma S, Berhane Y, Worku A, Gelaye B, Williams MA. *Good quality sleep is associated with better academic performance among university students in Ethiopia.* Sleep Breath. 2014;18(2):257–63.
 29. Gorfine T, Yeshurun Y, Zisapel N. *Nap and melatonin-induced changes in hippocampal activation and their role in verbal memory consolidation.* J Pineal Res. 2007;43(4):336–42.
 30. Jones S. *Enhancement of Declarative Memory Performance Following a Daytime Nap Is Contingent on Strength of Initial Task Acquisition.* Yearb Pulm Dis. 2009;2009:279–80.
 31. Kaida K, Niki K, Born J. *Role of sleep for encoding of emotional memory.* Neurobiol Learn Mem. 2015;121:72–9.
 32. Walsh JL, Fielder RL, Carey KB, Carey MP. *Female College Students' Media Use and Academic Outcomes: Results from a Longitudinal Cohort Study.* Emerg adulthood. 2013;1(3):219–32.
 33. Mohammed Abdullah A, ALYOUSSEF OS, Mirghani Mohammed A, Ahmed Abdulateef S, Elbadawi HO. *Impact of Lifestyle on Academic Performance of Medical Students at University of Tabuk.* Indian J Appl Res X. 2015;131(7):2249–555.
 34. Samarakoon L, Fernando T, Rodrigo C, Rajapakse S. *Learning styles and approaches to learning among medical undergraduates and postgraduates.* BMC Med Educ. 2013;13(1):42.
 35. Almigbal TH. *Relationship between the learning style preferences of medical students and academic achievement.* Saudi Med J. 2015;36(3):349–55.
 36. Wouters A, Croiset G, Galindo-Garre F, Kusurkar RA. *Motivation of medical students: selection by motivation or motivation by selection.* BMC Med Educ. 2016;16(1):37.
 37. Bickerdike A, O'Deasmhunaigh C, O'Flynn S, O'Tuathaigh C. *Learning strategies, study habits and social networking activity of undergraduate medical students.* Int J Med Educ. 2016;7:230–6.
 38. Jouhari Z, Haghani F, Changiz T. *Assessment of medical students' learning and study strategies in self-regulated learning.* J Adv Med Educ Prof. 2016;4(2):72–9.
 39. Tomul E, Savasci HS. *Socioeconomic determinants of academic achievement.* Educ Assessment, Eval Account. 2012;24(3):175–87.
 40. TOMUL E, POLAT G. *The Effects of Socioeconomic Characteristics of Students on Their Academic Achievement in Higher Education.* Am J Educ Res. 2013;1(10):449–55.
 41. Basch CE. *Healthier Students Are Better Learners: A Missing Link in School Reforms to Close the Achievement Gap.* J Sch Health. 2011;81(10):593–8.
 42. Bradley BJ, Greene AC. *Do health and education agencies in the united states share responsibility for academic achievement and health? A review of 25 years of evidence about the relationship of adolescents' academic achievement and health behaviors.* Vol. 52, Journal of Adolescent Health. 2013. p. 523–32.

Pemanfaatan Eritropoietin sebagai Neuroprotektan Terhadap Kerusakan Sistem Saraf Pusat Neonatus Akibat Infeksi Varisela Kongenital

**Kevin Sastra Dhinata¹, Gideon Thurman Nababan¹, Danny
Chandra Pratama¹**

¹Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya

ABSTRAK

Varisela merupakan manifestasi dari infeksi virus *Varicella zoster* primer yang dapat menginfeksi seluruh usia terutama pada anak-anak dan ibu hamil. Infeksi virus *Varicella zoster* pada ibu hamil dapat menyebabkan sindrom varisela kongenital. Data epidemiologi infeksi virus *Varicella zoster* kongenital belum terdokumentasi dengan baik bahkan di negara maju. Dampak utama dari sindrom varisela kongenital adalah kerusakan sistem saraf pusat pada bayi. Terapi konvensional yang ada belum dapat mencegah munculnya sindrom varisela kongenital pada bayi. Eritropoietin (EPO) merupakan sitokin dengan fungsi utama untuk memicu terjadinya proses eritropoiesis. Eritropoietin dan reseptornya juga dapat ditemukan di sistem saraf pusat. Eritropoietin berpotensi sebagai neuroprotektor melalui efek antiapoptotik, sekresi berbagai faktor pertumbuhan, stimulasi terhadap proliferasi neuron, serta dapat meningkatkan fungsi sistem saraf pusat. Eritropoietin dapat menembus sawar darah otak (*Blood Brain Barrier*) sehingga dapat memasuki dan memberikan efek di sistem saraf pusat. Eritropoietin (EPO) berpotensi untuk digunakan sebagai konsep mutakhir perlindungan kerusakan sistem saraf pusat akibat infeksi varisela kongenital.

Kata Kunci: Eritropoietin (EPO), Infeksi, Neonatus, *Varicella zoster*, Sindroma Varisela Kongenital

ABSTRACT

Varicella is a manifestation of the primary infection by Varicella-Zoster Virus (VZV) which can infect people of all age, especially pediatrics and pregnant women. VZV infection during pregnancy may cause congenital varicella syndrome. The data about the VZV epidemiology has not been well-documented, even in developed countries. The main implication of congenital varicella syndrome is damage towards neonates' central nervous system. Currently available conventional therapies are unable to prevent the incidence of congenital varicella syndrome on neonates. Erythropoietin (EPO) is a cytokine which mainly functions in the erythropoiesis process. Erythropoietin and its receptors can be found on central nervous system. EPO functions as a neuroprotector by its apoptotic events, secretion of various growth factors, stimulating neural cell proliferation and improving the functioning of central nervous system. EPO can pass through the blood-brain barrier so that it can enter the central nervous system and act on it. EPO has the potential be utilized as a modern concept in protecting the central nervous system from damage due to congenital varicella syndrome.

Keywords: Congenital Varicella Syndrome, Erythropoietin (EPO), Infection, Neonates, *Varicella Zoster*, Congenital Varicella Syndrome

1. PENDAHULUAN

Varisela merupakan infeksi primer oleh *Varisela-zoster Virus* (VZV) yang dapat menginfeksi manusia pada segala usia, dengan angka kejadian terbanyak pada usia 5-9 tahun.^[1,2] Infeksi pada masa kehamilan, walaupun jarang dapat menyebabkan sindrom varisela kongenital. Angka kejadian *Congenital Varicella Syndrome* (CVS) maupun *neonatal varicella* belum terdokumentasi dengan baik di berbagai negara. Data di Inggris dan Jerman secara kumulatif hanya sekitar 150 kasus, Di Amerika Serikat diperkirakan tiap tahunnya terjadi 41 kasus CVS. Setiap tahun diperkirakan terdapat empat kasus di Kanada, tujuh kasus di Inggris Raya, dan tujuh kasus di Jerman^[3,4]

CVS dapat berdampak buruk pada fetus yang dikandung berupa abortus spontan, deformitas ekstremitas, defek pada mata, kelainan muskuloskeletal, dan terutama kerusakan sistem saraf pusat.^[2-4] Manifestasi kerusakan sistem saraf pusat dapat berupa mikrosefali, hidrocefali, atrofi korteks, dan retardasi mental.^[5] Infeksi pada ibu hamil sesaat sebelum lahir dapat menimbulkan keadaan *neonatal varicella* dan dapat memberikan dampak sangat berat hingga fatalitas pada neonatus.^[6] Komplikasi pada sistem saraf pusat akibat infeksi varisela kongenital memang langka dan belum tercatat dengan baik, tetapi menjadi salah satu kondisi yang paling dikhawatirkan dan merupakan penyebab utama radang otak dan meningitis pada era sebelum vaksinasi varisela dicanangkan.^[7]

Sejauh ini, langkah-langkah pengobatan varisela pada kehamilan cenderung hanya berfokus pada upaya penyelamatan ibu hamil yang terinfeksi dengan tujuan utama mencegah pneumonia berat. Apabila didapati tanda-tanda varisela dengan pneumonia ibu hamil akan diberikan terapi cairan dan acyclovir intravena sedangkan untuk mengurangi *viral load* dari VZV akan diberikan *varisela-zoster immune globulin* (VZIG). Pemberian VZIG tidak dapat mengeliminasi viremia dalam tubuh ibu hamil, dan karenanya tidak dapat menihilkan peluang

terjadinya *congenital varisela syndrome* atau *neonatal varisela* pada janin yang dikandung.^[6,8,9]

Kerusakan sistem saraf pusat dapat menurunkan kualitas hidup pasien ke depannya, sehingga perlindungan saraf pusat sangat penting. Eritropoietin (EPO) berpotensi sebagai neuroprotektan yang membantu melindungi dari destruksi sel-sel sistem saraf pusat akibat infeksi varisela dalam kandungan. Pada otak diketahui eritropoietin dapat berperan dalam memicu aktivitas neuroregenerasi, angiogenesis, antiinflamasi, dan memiliki efek antiapoptotik.^[10] Aktivitas eritropoietin di sistem saraf pusat membuatnya berpotensi digunakan sebagai terapi pendamping untuk mencegah kerusakan pada sistem saraf pusat pada neonatus dengan infeksi varisela kongenital.

2. PEMBAHASAN

2.1 Varisela: Definisi, Etiologi, dan Patofisiologi

Varisela merupakan penyakit menular yang ditandai dengan lesi vesikuler yang khas pada kulit akibat infeksi primer virus VZV.^[11] Virus ini menetap setelah infeksi primer dan reaktivasi virus ini akan mengakibatkan zoster.^[3] Penularan terjadi melalui dua cara, yakni melalui udara dan yang lebih sering melalui kontak kulit langsung dengan cairan vesikel dari penderita infeksi varisela.^[13] Setelah periode inkubasi selama 10 sampai 23 hari (rata-rata 14 hari), VZV akan menyebar ke kelenjar limfe regional dan bereplikasi lalu terjadi viremia primer dan kemudian menyebar ke hati dan limpa melalui sel mononuklear yang diikuti oleh viremia sekunder dimana terjadi penyebaran ke kulit. Virus kemudian akan menyebabkan degenerasi *ballooning* pada sel-sel epitel kulit yang akan menimbulkan lesi vesikuler yang khas pada infeksi varisela.^[3,11,12]

1.2 Varisela pada Neonatus

Varisela pada neonatus umumnya diakibatkan oleh infeksi VZV pada ibu hamil. Penurunan sistem imun pada pertengahan masa kehamilan dan



neonatus serta imunitas janin belum matang sehingga meningkatkan kerentanan terhadap infeksi, termasuk oleh VZV.^[14] Virus pada tubuh ibu kemudian menyebar pada fetus secara transplasental pada fase viremia atau melalui infeksi secara *ascending* melalui membran amnion.^[2] Kerja sistem imun antiinflamasi pada usia pertengahan kehamilan (sekitar trimester kedua) akan lebih dominan pada ibu hamil dan periode ini merupakan masa di mana janin dalam kandungan berkembang pesat.^[15,16] Data dari Kanada juga mendukung teori tersebut dimana risiko infeksi varisela pada trimester pertama kehamilan berada pada 0,7%, trimester kedua naik menjadi 2%, dan trimester ketiga 0%.^[6]

Infeksi pada awal dan pertengahan kehamilan memiliki kecenderungan untuk mengakibatkan CVS yang berakibat embriopati berupa hipoplasia ekstremitas, korioretinitis dan yang terutama gangguan sistem saraf pusat seperti *ataxia* serebelar, hidrosefalus, mikrosefali, ventrikulomegali, serta atrofi dan kalsifikasi korteks serebri. Penelitian menunjukkan 8 dari 9 neonatus yang terkena CVS menunjukkan gangguan pada sistem saraf pusat.^[2,6,15] Dampak intensif pada CVS terjadi akibat karakteristik VZV yang merupakan virus yang bersifat limfotropik dan neurotropik. Sifat limfotropik memungkinkan VZV untuk menyebar luas melalui sistem limfatik sedangkan sifat neurotropik memungkinkan terjadinya infeksi dan destruksi dan dapat berujung pada hipoplasia ekstremitas akibat denervasi sistem saraf.^[2] Apabila infeksi VZV muncul pada penghujung kehamilan dimana manifestasi varisela pada ibu muncul pada hari ketujuh sebelum partus hingga dua hari setelah partus, maka neonatus yang dilahirkan dapat menderita *neonatal varicella* yang derajat manifestasinya relatif parah walaupun tanpa embriopati dan terutama berdampak pada sistem saraf pusat akibat tidak tersedianya waktu yang cukup bagi antibodi maternal terhadap VZV untuk berpindah menuju fetus pada akhir masa kehamilan untuk menghindari penyebaran VZV melalui darah.^[5,6,15,16]

2.3 Aktivitas VZV pada Sistem Saraf Pusat dan Kerusakan Otak pada Bayi Akibat Infeksi

Virus *Varicella zoster* pada fase laten terdapat di *dorsal root ganglia* (DRG).^[17] Neuron pada xenograf dikelilingi oleh sel-sel satelit, dan pada saat terjadi infeksi oleh VZV, keduanya akan mengekspresikan protein-protein dengan sub tipe tertentu seperti TRKA dan RT97, *Neural Cell Adhesion Molecule* (NCAM), *synaptophysin*, dan penanda sebagai tempat masuknya virus herpes (*HVEM / Herpes Viral Entry Mediator*).^[18,19] Salah satu protein penyusun kapsid virus yang berperan dalam neuropatogenesis adalah IE63 (*Immediate Early 63 Protein*). Protein ini bekerja dengan cara menghambat fosforilasi *eukaryotic initiation factor 2* dan IFN α .^[20] Dia juga meregulasi ekspresi IE62 yang berfungsi menghambat fosforilasi IRF3 (*Interferon Regulatory Factor 3*) dan TBK-1 (*Tank Binding Kinase 1*) sehingga pada akhirnya menghambat produksi IFN β (Interferon beta) Glikoprotein E (gE) dan glikoprotein I (gI) turut serta dalam neuropatogenesis. Mereka berperan dalam penyebaran virus serta meningkatkan proses replikasi virus di dalam DRG. Proses ini menghasilkan inflamasi dan destruksi pada ganglion-ganglion saraf.^[21] Otak pada neonatus masih bersifat dinamis sehingga kerusakan pada otak di awal kehidupan seperti masa perinatal dan neonatal mempunyai konsekuensi jangka panjang.

Kerusakan otak pada infeksi didominasi oleh inflamasi yang berlebihan dan tidak terkendali, yang justru bersifat destruktif terhadap sel-sel saraf di otak. Mediator inflamasi seperti interleukin, baik IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α (*Tumor Necrosis Factor Alpha*), interferon tipe I dan II, serta *reactive oxygen species* merupakan sitokin dan molekul yang berperan aktif dalam menyebabkan kerusakan neuron akibat respons inflamasi.

Sampai saat ini belum ada terapi definitif untuk kerusakan otak akibat infeksi VZV. Adapun terapi yang dapat digunakan dalam penatalaksanaan mencegah kerusakan

otak adalah antibiotik, antivirus, agen anti-inflamasi, inhibisi jalur kematian sel, memacu regenerasi, perkembangan, dan maturasi sel. Terapi terhadap agen infeksi ternyata tidak memberikan hasil yang maksimal dalam mengurangi kasus kerusakan otak, dan oleh karena itu mekanisme neuroproteksi pada infeksi neonatal sebaiknya berfokus kepada regulasi aktivitas inflamasi.^[22]

2.4 Eritropoietin pada Sistem Saraf Pusat

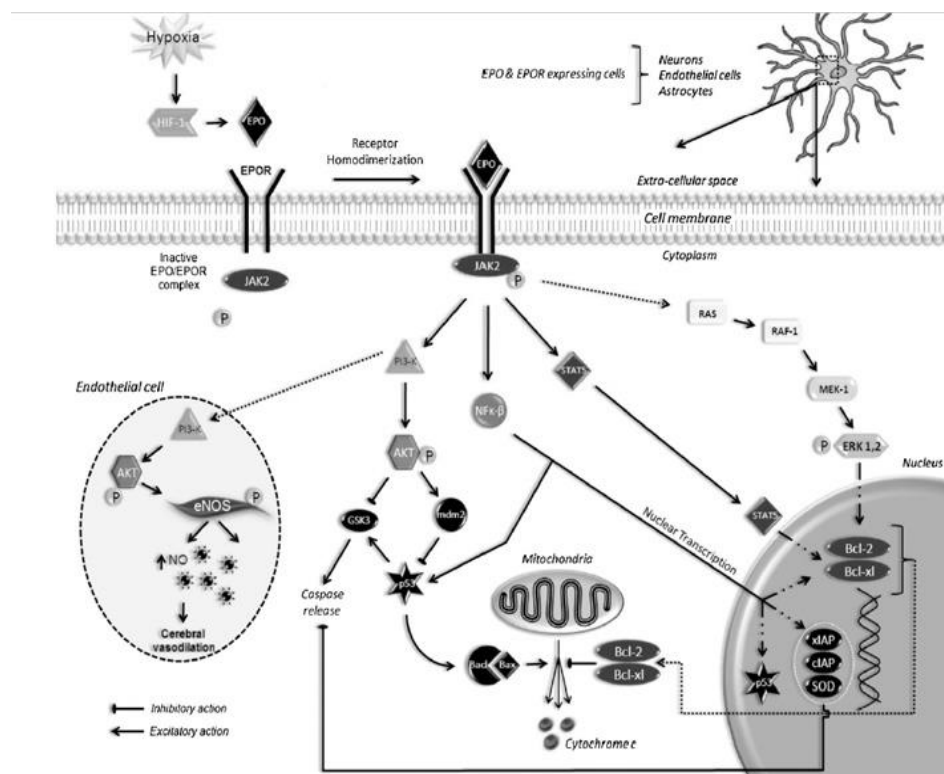
Eritropoietin merupakan glikoprotein berukuran 34 kDa yang tergolong dalam *superfamily* sitokin tipe I. Sebagian besar EPO dihasilkan di ginjal dan fungsi utamanya adalah sebagai sitokin pemicu proses hematopoiesis. Dia juga memiliki fungsi lain selain hematopoiesis. EPO beserta reseptornya juga ditemukan di sel endotelial, jantung, organ reproduksi, dan sistem saraf pusat.^[23]

Studi pada sampel *in vitro* menemukan adanya reseptor untuk

sitokin EPO pada otak yang diekspresikan pada sel neuron di daerah *hippocampus* dan korteks serebri.^[24]

Fungsi dan kinerja Eritropoietin pada sistem saraf pusat telah lama diteliti. Terapi Eritropoietin telah mencapai uji klinis pada manusia dengan *randomized control trials* yang menunjukkan bahwa terdapat beberapa efek samping yang terjadi pada golongan dewasa seperti hipertensi, kejang, polisitemia, peningkatan aktivitas pembekuan darah. Namun, belum ada bukti yang menunjukkan efek samping pada golongan dewasa juga dialami oleh golongan neonatal.^[25,26]

EPO akan berikatan pada dua reseptor yang berdampingan dan kemudian mengaktifasi kaskade jalur sinyal intraseluler. Kemudian reseptor akan mengalami dimerisasi dan mengaktifasi tirosin kinase yang terkait dengan reseptor (*Janus Kinase 2/JAK2*) melalui proses transfosforilasi.



Gambar 1. Kinerja Eritropoietin sebagai Neuroprotektor dan Pemicu Neuroregenerasi.^[23]

Aktivasi jalur JAK2/STAT5 (*Signal Transducer and Activator of Transcription 5*) akan memfosforilasi STAT-5 yang kemudian mengalami dimerisasi sebelum masuk ke dalam nukleus sel target dan memicu transkripsi gen antiapoptosis yaitu Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*) dan Bcl-xL (*B-cell lymphoma-extra large*) untuk mencegah kematian sel.^[23,26,27] Kematian sel juga dapat dicegah dengan kemampuan Eritropoietin sebagai immunomodulator yang meregulasi aktivitas makrofag dan sel dendritik di sistem neurologi.^[27] Fungsi EPO dalam imunomodulasi juga ditunjukkan dengan kemampuan EPO untuk merangsang proliferasi dan mengendalikan aktivitas oligodendrosit.^[28]

EPO dapat bersifat neurotropik (memicu pertumbuhan saraf) dengan memicu sekresi faktor pertumbuhan seperti *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGDF), *Brain-Derived Growth Factor*, dan faktor pertumbuhan lainnya sehingga aktivitas neuroregenerasi dan angiogenesis di sistem saraf pusat dapat berlangsung dengan baik. Dia dapat merangsang sel-sel progenitor endothelial yang berasal dari sumsum tulang yang kemudian dapat merangsang angiogenesis. Hal ini menimbulkan dugaan bahwa EPO dapat bersinergi dengan faktor pertumbuhan lainnya dan mempunyai kemampuan untuk membantu plastisitas serta proses *remodelling* sel-sel sistem saraf pusat.^[24,27]

2.5 Efektivitas Strategi Terapi Eritropoietin Pada Titik Kerja di Sistem Saraf Pusat

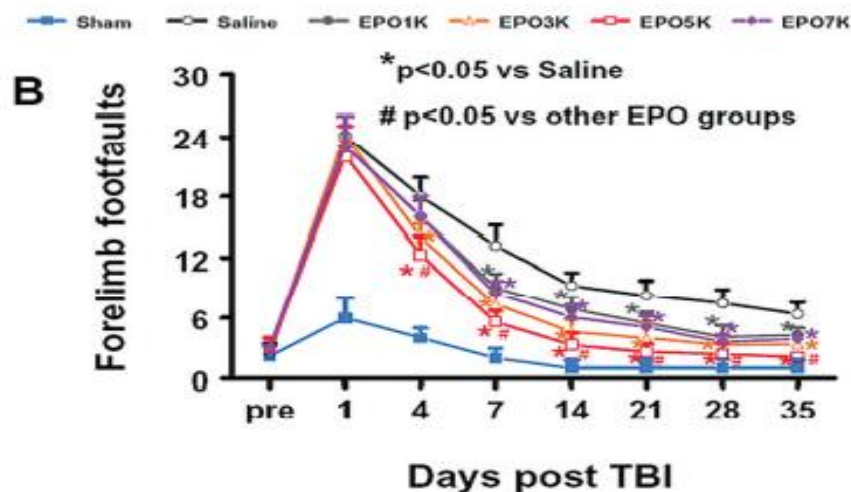
Gonzalez, dkk.^[29] pada percobaannya berhasil menemukan bahwa pemberian EPO pada tikus usia 21 hari dengan oklusi arteri serebri media dengan efektif menghasilkan peningkatan proliferasi sel punca di region subventrikular *forebrain* dan meningkatkan jumlah sel neuron sehat yang terdeteksi dengan protein penanda (*marker*) Ki67.^[29] Hasil ini menguatkan dugaan adanya peran EPO dalam peningkatan aktivitas proliferasi neuronal dan oligodendrogenesis dari prekursor *neuronal stem cell area* subventrikel.^[30] Mekanisme dari temuan

tersebut belum diketahui secara pasti, namun Lobardero, dkk.^[27] menemukan sel-sel saraf pusat dari tikus dengan cedera *spinal cord* fase akut mengalami peningkatan metabolisme energi. Sedangkan pada model tikus dengan cedera otak traumatis subakut terdapat volume lesi dan *cell loss* yang berkurang setelah pemberian EPO.^[27]

Evaluasi perkembangan fungsional neurologis terhadap model hewan coba dengan cedera otak traumatik yang mendukung potensi neuroprotektif terhadap sistem saraf pusat. Pada percobaan ini, tikus hewan coba dengan pemberian EPO melakukan lebih sedikit jumlah total kesalahan pergerakan kaki (*forelimb footfaults*) dan tercatat berhasil mencapai perbaikan dengan hasil yang lebih cepat dan maksimal menandakan EPO berperan dalam percepatan perbaikan kualitas sensorimotor.^[24] Temuan serupa juga diungkapkan Noguchi, dkk.^[28] dimana pada model tikus dengan Parkinsonisme yang diinduksi obat, terdapat peningkatan aktivitas lokomotor dan ketahanan dari neuron dopaminergik.^[28] Penggunaan EPO sebagai bahan terapi dalam berbagai eksperimen yang pernah dilakukan sebelumnya pada bayi juga menunjukkan tidak adanya efek samping jangka pendek maupun panjang sehingga relatif aman digunakan.^[30]

Beberapa literatur menyatakan dibutuhkan administrasi EPO dalam jumlah besar agar menembus sawar darah otak (BBB) dapat mencapai dosis terapi, sehingga dikhawatirkan menimbulkan efek samping berupa tromboemboli, peningkatan hematokrit, serta viskositas darah.^[31] Akan tetapi, Wu, dkk. melalui penelitian mereka menunjukkan bahwa satu jam pasca pemberian EPO dengan dosis 500U/Kg, 1% dari kadar EPO dalam plasma berada di dalam cairan serebrospinal (*Cerebrospinal Fluid/CSF*), dan pada 18 jam setelah pemberian mencapai 7,3% serta 23 jam setelah pemberian mencapai 9,1% dari kadar EPO dalam plasma, seperti diilustrasikan dalam Tabel 1. Peningkatan kadar EPO membutuhkan waktu karena EPO perlu menembus BBB, dan jumlah EPO yang berhasil menembus BBB tersebut

terbukti telah cukup untuk menimbulkan efek neuroprotektif dan neuroregeneratif.^[32]



Gambar 2. Perbandingan Frekuensi *Forelimb Footfaults* pada Hewan Coba dengan Perlakuan Eritropoietin dengan Pemberian Salin dan Tanpa Perlakuan.^[24]

Keterangan: EPO: Eritropoietin. EPO1K: EPO dengan dosis 1000U/kg berat badan tikus, EPO3K: EPO dengan dosis 3000U/kg berat badan tikus, EPO5K: EPO dengan dosis 5000U/kg berat badan tikus, EPO7K: EPO dengan dosis 7000U/kg berat badan tikus. TBI: *Traumatic Brain Injury* (Cedera otak traumatik)

Tabel 1. Konsentrasi EPO pada Cairan Serebrospinal Setelah Pemberian Secara Intravena.^[32]

Konsentrasi dalam CSF (U/L)	Konsentrasi dalam Plasma (U/L)	Rasio Konsentrasi dalam CSF/Plasma (%)	Waktu Setelah Pemberian Dosis (jam)
50,9	559,7	9,1	23
58,2	797,4	7,3	18
51,9	5229,0	1,0	1

Keterangan: CSF: *Cerebrospinal fluid* (likuor serebrospinalis).

3. SIMPULAN

Berdasarkan pembahasan di atas, dapat diambil simpulan adanya peran EPO sebagai neuroprotektan terhadap kerusakan sistem saraf pusat sebagai akibat dari infeksi varisela kongenital.

EPO dapat meningkatkan penyintasan sel-sel sistem saraf pusat dengan cara memicu transkripsi dari gen-gen antiapoptosis. EPO juga meningkatkan proliferasi sel punca di otak, meningkatkan sekresi faktor pertumbuhan, serta memacu angiogenesis sehingga dapat

membantu proses neuroregenerasi untuk mengganti sel-sel di sistem saraf pusat yang rusak akibat infeksi varisela kongenital. Penelitian pada hewan coba menunjukkan EPO dapat menembus sawar darah otak dengan relatif baik sehingga terdapat dalam konsentrasi yang dapat menghasilkan efek terapeutik berupa perbaikan fungsi kognitif pada hewan coba dengan cedera otak traumatik.

Mengingat dampak yang besar dan permanen dari kerusakan sistem saraf pusat terhadap kualitas hidup neonatus penderita infeksi varisela kongenital, diharapkan efek

neuroprotektif dari eritropoietin dapat memberikan perbaikan dan peningkatan kualitas hidup penderita.

4. SARAN

Perlu penelitian lebih lanjut mengenai efektivitas dan keamanan injeksi intravena EPO dan keamanan pemberian EPO pada manusia dalam jangka panjang. Penggunaan EPO sebagai terapi pendamping dalam pencegahan kerusakan sistem saraf pusat pada infeksi varisela kongenital diharapkan dapat bermanfaat bagi masyarakat.

DAFTAR PUSTAKA

- Theresia, Hadinegoro SRS. Terapi Asiklovir pada Anak dengan Varisela Tanpa Penyulit. *Sari Pediatri*. 2010 Apr; 11(6):440-7.
- Smith CK, Arvin AM. Varicella in the Fetus and Newborn. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2009; 14:209-17.
- Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ., editors. *Felgin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Ed. 7. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.
- Sauerbrei A. Preventing Congenital Varicella Syndrome with Immunization. *J Canadian Medical Association*. 2011 Feb; 183(3):E169-170.
- Lamont R, Sobel J, Carrington D, Mazaki-Tovi S, Kusanovic J, Vaisbuch E, Romero R. Varicella-Zoster Virus (Chickenpox) Infection in Pregnancy. *BJOG* 2011; 118:1155-62
- Shrim A, Koren G, Yudin MH, Farine D, Gagnon R, Hudon L, et al. Management of Varicella Infection (Chickenpox) in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012; 34(3):287-92.
- Phaud BA, Glaser CA, Dekker CL, Arvin AM, Schmid DS. Varicella Zoster Disease of the Central Nervous System. *J of Infectious Diseases*. 2011; 203:316-23.
- Cohen A, Moschopoulos P, Stiehm RE, Koren G. Congenital Varicella Syndrome: The Evidence for Secondary Prevention with Varicella-Zoster Immune Globulin. *J Canadian Medical Association*. 2011 Feb; 183(2):204-208.
- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, et al. *Williams Obstetrics*. Ed. 24. San Fransisco: McGraw-Hill; 2014.
- Lan K, Tien L, Cai Z, Lin S, Pang Y, Tanaka S, et al. Erythropoietin Ameliorates Neonatal Hypoxia-Ischemia-Induced Neurobehavioral Deficits, Neuroinflammation, and Hippocampal Injury in the Juvenile Rat. *International J of Molecular Sciences*. 2016; 17(289).
- Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA. *Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology*. Ed. 24. San Fransisco: McGraw-Hill; 2013.
- Kurniawan M, Dessy N, Tatang M. Varicella Zoster pada Anak. *Medicinus*. 2009; 3(1):23-31.
- Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Ed. 13. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2015.
- Mor G, Cardenas I. The Immune System in Pregnancy: A Unique Complexity. *American J of Reproductive Immunology*. 2010; 63:425-33.
- Bhardwaj AK, Sharma PD, Sharma A. Neonatal Varicella: A Case Report. *J Australasian Medical*. 2011; 4(6):291-3.
- Gardella C, Brown ZA. Managing Varicella Zoster Infection in Pregnancy. *Cleveland Clinic Journal Medicine*. 2007 Apr; 74(4):290-6.
- Zerboni L, Sen N, Oliver SL, Arvin AM. Molecular Mechanisms of Varicella Zoster Virus Pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology*. 2011; 12(3):197-210
- Reichelt M, Zerboni L, Arvin AM. Mechanisms of Varicella-Zoster Virus Neuropathogenesis in Human Dorsal Root Ganglia. *J of Virology* 2008 Apr; 82(8):3971-83
- Zerboni L, Reichelt M, Arvin A. Varicella-Zoster Virus Neurotropism



- in SCID Mouse-Human Dorsal Root Ganglia Xenografts. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2010; 342:255-76.
20. Ambagala APN, Cohen JI. Varicella-Zoster Virus IE63, a Major Viral Latency Protein, is Required to Inhibit the Alpha Interferon-Induced Antiviral Response. *Journal of Virology* 2007; 81(15):7844-51.
 21. Zerboni, L., Berarducci, B., Rajamani, J., Jones, C. D., Zehnder, J. L., & Arvin, A. Varicella-Zoster Virus Glycoprotein E Is a Critical Determinant of Virulence in the SCID Mouse-Human Model of Neuropathogenesis. *Journal of Virology*. 2011; 85(1):98-111.
 22. Ranchodd SM, Gunn KC, Fowke TM, Davidson JO, Lear CA, Bai J, et al. Potential Neuroprotective Strategies for Perinatal Infection and Inflammation. *International Journal of Neurodevelopmental Neuroscience*. 2015; 45:44-54.
 23. Ponce LL, Navarro JC, Ahmed O, Robertson CS. Erythropoietin Neuroprotection with Traumatic Brain Injury. *Pathophysiology*. 2013; 20:31-8.
 24. Meng Y, Xiong Y, Mahmood A, Zhang Y, Qu C, Choop M. Dose-dependent Neurorestorative Effects of Delayed Treatment of Traumatic Brain Injury with Recombinant Human Erythropoietin in Rats. *Journal of Neurosurgery*. 2011; 115(3):550-560.
 25. Juul SE, Mayock DE, Comstock BA, Heagerty PJ. Neuroprotective Potential of Erythropoietin in Neonates; Design of a Randomized Trial. *Maternal Health, Neonatology, Perinatology*. 2015; 1(27).
 26. Rangarajan V, Juul SE. Erythropoietin: Emerging Role of Erythropoietin in Neonatal Neuroprotection. *Pediatric Neurology*. 2014; 51:481-8.
 27. Lombardero M, Kovacs K, Scheithauer BW. Erythropoietin: A Hormone with Multiple Functions. *Pathobiology*. 2011; 78:41-53.
 28. Noguchi CT, Asavaritikrai P, Teng R, Jia Y. Role of Erythropoietin in the Brain. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007 Nov; 64(2):159-71.
 29. Gonzalez FF, Larphaveesarp A, McQuillen P, Derugin N, Wendland M, Spadafora R, Ferriero DM. Erythropoietin Increases Neurogenesis and Oligodendroglial Development of Subventricular Zone Precursor Cells After Neonatal Stroke. *Stroke*. 2013 Mar; 44:753-8.
 30. Jantzie LL, Miller RH, Robinson S. Erythropoietin Signaling Promotes Oligodendrocyte Development Following Prenatal Systemic Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *Pediatric Research*. 2013; 74:658-67.
 31. Wagner JP, Black IB, DiCicco-Bloom E. Stimulation of Neonatal and Adult Brain Neurogenesis by Subcutaneous Injection of Basic Fibroblast Growth Factor. *The Journal of Neuroscience*. 1999 Jul; 19(4):6006-16.
 32. Wu YW, Bauer LA, Ballard RA, Ferreiro DM, Gidden DV, Mayock DE, et al. Erythropoietin for Neuroprotection in Neonatal Encephalopathy: Safety and Pharmacokinetics. *Pediatrics*. 2012 Oct; 130(4):683-91.



TINJAUAN PUSTAKA

Penerapan Teknologi Mutakhir *Intranasal Low Intensity LASER Therapy (ILILT)* 650 nm untuk Mereduksi Viskositas Darah dan Mencegah Aktivasi *NAD(P)H Oxidase (Nox)* Sebagai Tatalaksana Efektif Ameliorasi Homeostasis pada Penderita Hipertensi

Annisa Dewi Nugrahani¹, Muhammad Mulki Abdul
Azis¹, Dinar Fauziah Agustin¹

¹ Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Bandung

ABSTRAK

Latar Belakang: Hipertensi adalah keadaan ketika tekanan darah pada arteri secara sistemik dan kronis mengalami peningkatan melampaui ambang batas normal akibat adanya peran penting dari RAAS (*Renin-Angiotensin Aldosterone System*) yang memicu terjadinya vasokonstriksi dan peningkatan viskositas darah sehingga dapat menginduksi terjadinya hipertensi. Hipertensi menjadi perhatian khusus karena prevalensinya yang tinggi khususnya di Indonesia dan pada umumnya diderita oleh orang dewasa usia produktif. Walaupun demikian, sistem kontrol hipertensi di Indonesia masih dapat dikatakan belum mencukupi walaupun sudah banyak jumlah obat-obatan yang tersedia. Apabila hipertensi tidak ditangani dengan baik, homeostasis penderita menjadi terganggu dan cenderung menimbulkan berbagai komplikasi sehingga dapat mereduksi produktivitas negara.

Tujuan: Tujuan dari tulisan ini adalah untuk mengetahui potensi Teknologi *Intranasal Low Intensity LASER Therapy (ILILT)* 650 nm sebagai inovasi mutakhir ameliorasi homeostasis pada penderita hipertensi.

Metode: Dalam membuat tulisan ini, penulis membuat analisis dan sintesis dari berbagai referensi yang relevan dengan topik melalui berbagai kata kunci dan dengan jangka waktu tidak lebih dari 10 tahun.

Hasil: Teknologi *Intranasal Low Intensity LASER Therapy (ILILT)* 650 nm pada dosis dan penggunaan yang tepat dapat menangani hipertensi dengan cara mereduksi viskositas darah sekaligus mencegah aktivasi *NAD(P)H Oxidase (Nox)* sehingga dapat mencegah terjadinya serangkaian tahap yang berkontribusi dalam patomekanisme hipertensi dengan efek samping yang minimum sehingga dapat memperbaiki kondisi homeostasis dalam menangani hipertensi.

Kesimpulan: Teknologi *Intranasal Low Intensity LASER Therapy (ILILT)* 650 nm memiliki prospek yang baik sebagai tatalaksana mutakhir pada penderita hipertensi.

Kata Kunci: *Angiotensin II, Hipertensi, NAD(P)H Oxidase, Intranasal Low Intensity LASER Therapy, Viskositas*



ABSTRACT

Introduction: Hypertension is a systemic and chronic condition when the blood pressure in the arteries has increased beyond the normal threshold due to the important role of RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosterone System) which induces vasoconstriction and blood viscosity increasement which leads to hypertension. Hypertension becomes a particular concern because its high prevalence especially in Indonesia and commonly suffered by adults of childbearing age. Nevertheless, hypertension control system in Indonesia is still not sufficient notwithstanding the number of available drugs are plenty. If hypertension isn't treated properly, the patient will suffer from abnormal that can reduce the productivity of the country.

Aim: The objective of this review is to describe the potential of Intranasal Low Intensity Laser Therapy (ILILT) 650 nm as an advanced innovation to ameliorate the homeostasis of patients with hypertension.

Methods: The authors made this review by analyzing and synthesizing from various related references no more than 10 years ago with many keywords.

Results: Intranasal Low Intensity Laser Therapy (ILILT) 650 nm on the proper dose and usage could be as a novel treatment for hypertension by reducing the blood viscosity and inhibiting NAD(P)H Oxidase (Nox) activation so that it can prevent hypertension's patomechanism, which is expected to ameliorate homeostasis in hypertensive people.

Conclusion: Intranasal Low Intensity LASER Therapy (ILILT) 650 nm has a good prospect as an advanced management for hypertensive patients.

Keywords: Angiotensin II, Hypertension, NAD(P)H Oxidase, Intranasal Low Intensity LASER Therapy, Viscosity

1. PENDAHULUAN

Hipertensi adalah keadaan ketika tekanan darah pada arteri secara sistemik dan kronis mengalami peningkatan melampaui ambang batas normal. ^[1,2] Penyakit ini merupakan sebuah sindrom kardiovaskular yang muncul dari berbagai etiologi yang berhubungan sehingga progresivitasnya dipengaruhi oleh keadaan fungsi dan struktur jantung dan vaskuler yang menyuplai jantung, otak, ginjal, dan organ lainnya. Hipertensi tidak bisa hanya melihat nilai tekanan darah, tetapi perlu dilakukan pemeriksaan penyakit kardiovaskular dan penyakit lainnya. Walaupun demikian, tekanan darah tetap merupakan biomarker hipertensi. ^[1,2]

Menurut JNC (*Joint National Committee on the prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure*), seseorang dengan tekanan darah lebih dari 140/90 mmHg pada dua kali pengukuran dalam keadaan istirahat dan tenang tergolong hipertensi tingkat 1. ^[2,3] Klasifikasi tekanan darah menurut JNC meliputi normal (kurang dari 120/80 mmHg), prahipertensi (120/80 mmHg -

139/89 mmHg), hipertensi tingkat 1 (140/90 mmHg – 159/99 mmHg), dan hipertensi (lebih dari 160/100 mmHg) tingkat 2. Peningkatan nilai tekanan darah tersebut disertai dengan penyakit kardiovaskular dan penyakit lainnya secara progresif. ^[1,2]

Hipertensi merupakan penyakit yang sering ditemukan di rumah sakit primer Indonesia. Pada tahun 2013, Riskedas membuktikan bahwa kelainan ini memiliki prevalensi cukup tinggi di Indonesia, yaitu 25,8 %. Namun, jumlah tersebut jauh lebih kecil dibandingkan tahun 2007 yang mencapai hingga 30,7% jumlah populasi. Menurut WHO, Indonesia memiliki jumlah penderita hipertensi sebanyak 23,3% pada tahun 2014 menurut survei WHO pada tahun 2015 dan kebanyakan penderitanya berada di usia produktif mulai usia 25 tahun hingga usia lanjut. Meskipun demikian, pengontrolan hipertensi di Indonesia belum mencukupi walaupun sudah banyak jumlah obat-obatan yang tersedia. ^[1,2]

Jawa Barat sebagai provinsi dengan jumlah penduduk terbanyak di Indonesia menduduki peringkat keempat dalam

jumlah penderita hipertensi. Sekitar 13 juta orang penduduk Jawa Barat atau 29,4% mempunyai hipertensi. Berdasarkan grafik Infodatin 2013, perbandingan antara 2007 dan 2013, jumlah ini cenderung tetap. Hal ini menunjukkan bahwa penanggulangan dan pengontrolan hipertensi di Jawa Barat belum efektif sehingga perlu mendapatkan perhatian yang serius dari pemerintah, tenaga kesehatan, maupun lembaga terkait. ^[1,2]

Selain memiliki prevalensi tinggi di Indonesia, hipertensi merupakan penyakit dengan tingkat morbiditas dan mortalitas tinggi. Hal tersebut dilihat dari komplikasi atau kerusakan tubuh yang dapat ditimbulkan oleh hipertensi, seperti penyakit jantung koroner, stroke, gagal jantung, dan gagal ginjal. ^[1] Jika hipertensi tidak diatasi dan dikontrol dengan baik, komplikasi tersebut bisa muncul dan menyebabkan kematian. Di Indonesia, prevalensi stroke pada tahun 2013 meningkat dibandingkan tahun 2007 (8,3%), yaitu mencapai angka 13,1%. Sementara itu, penderita penyakit jantung koroner mencapai 1,5% dan gagal ginjal mencapai 0,2%. ^[3]

Berdasarkan penyebabnya, hipertensi diklasifikasikan menjadi dua, yaitu hipertensi primer dan sekunder. Hipertensi primer adalah hipertensi yang tidak diketahui penyebabnya (idiopatik), sedangkan hipertensi sekunder disebabkan oleh penyakit-penyakit yang dapat bermanifestasi hipertensi seperti kerusakan ginjal (renovaskular hipertensi, polisistik ginjal, dan glomeritis), sindrom cushing, obesitas, dan encephalitis. Meskipun demikian, terdapat beberapa faktor risiko yang dapat menyebabkan hipertensi primer, seperti usia tua, obesitas, pola makan buruk seperti tingginya konsumsi natrium dan kurangnya konsumsi kalsium serta potasium, konsumsi alkohol, merokok, jarang berolahraga, stress, dan riwayat hipertensi di keluarga (gen). ^[1,4]

Genetik memang diyakini sebagai salah satu faktor penyebab hipertensi, tetapi bukan hanya satu lokus gen melainkan banyak lokus gen yang mempengaruhi, kerentanan seseorang mengalami hipertensi. ^[4] Walaupun demikian, gen tidak dapat menjadi satu-satunya penyebab hipertensi karena

pada kenyataannya, di banyak kasus, gen-gen tersebut tidak akan menyebabkan hipertensi jika lingkungannya tidak mendukung. Artinya, faktor gen hanyalah faktor risiko yang merentankan seseorang terkena hipertensi. Oleh karena itu, lebih tepat jika dikatakan gen yang berinteraksi dengan lingkungan akan memunculkan hipertensi primer.

Sebelumnya, telah disinggung mengenai faktor-faktor lingkungan yang berdampak pada hipertensi. Namun, obesitas menjadi faktor yang sangat sering ditemukan saat ini di dunia. Pola makan tidak sehat dengan banyak konsumsi makanan instant dan gaya hidup yang sedentari menjadi faktor utama terjadinya obesitas. Obesitas menyebabkan hipertensi dengan berbagai mekanisme. Namun, mekanisme yang paling penting adalah aktivasi sistem saraf simpatetik yang menyebabkan terakumulasinya sodium di dalam darah dan meningkatnya tekanan intrarenal akibat lemak-lemak yang berada di sekitar ren. ^[1,2]

Hipertensi muncul akibat adanya ketidakseimbangan antara level *cardiac output* (CO) dan *total peripheral resistance* (TPR) dan ketiadaan mekanisme yang dapat mengembalikan tekanan darah pada keadaan yang normal. ^[1,4] CO dipengaruhi oleh *heart rate* dan volume darah yang dipompakan ke seluruh tubuh, sedangkan TPR dipengaruhi oleh volume intravaskuler dan berbagai faktor yang memengaruhi perubahan anatomi dan fungsional arteri. ^[1,4] Terdapat banyak hipotesis dan faktor dalam mekanisme terjadinya hipertensi. Namun, sistem saraf simpatetik, RAAS (*Renin-aldosterone-angiotensin system*), dan peran ginjal dalam regulasi sodium menjadi kandidat utama dalam proses terjadinya hipertensi dalam tubuh. ^[1,4]

RAAS merupakan mekanisme paling penting dalam regulasi volume dan tekanan darah. Agen terpenting dalam mekanisme ini adalah angiotensin II sebagai vasokonstriktor dan aldosterone yang dapat menahan eksresi sodium melalui ginjal. ^[1] Renin merupakan enzim proteolitik yang disintesis oleh tubuh sebagai prorenin dan masuk ke sistem sirkulasi sebagai renin (aktif). Enzim ini disekresikan melalui stimulus berupa

penurunan jumlah NaCl pada tubulus distal ginjal, penurunan tekanan darah pada arteri aferen ginjal, dan saraf simpatetik yang merangsang sekresi renin oleh sel β di korteks adrenal ginjal. Selanjutnya, renin akan melepaskan ikatan decapeptida pada angiotensinogen yang diproduksi oleh hepar dan beredar dalam darah sehingga menjadi angiotensin I. Kemudian, angiotensin I yang terdapat di sirkulasi darah menuju ke paru-paru dan diubah menjadi angiotensin II oleh ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*). Pembentukan angiotensin II tidak hanya terjadi di paru-paru karena ACE terdapat di berbagai jaringan, seperti endotelial. Namun, tempat utama diproduksinya enzim tersebut adalah paru-paru. [1]

Angiotensin II terbagi menjadi dua, yaitu tipe 1 dan tipe 2 sehingga reseptor angiotensin pun ada dua macam, yaitu AT1 dan AT2. Kedua tipe angiotensin tersebut memiliki fungsi yang berbeda, bahkan saling berlawanan. Aktivasi AT1 akan mengakibatkan vasokonstriksi, kontraksi dan hipertrofi otot polos vaskuler, merangsang sekresi aldosterone dan vasopresin, dan meningkatkan absorpsi sodium di distal ginjal. [1,4] Sementara itu, aktivasi AT2 mengakibatkan vasodilatasi, peningkatan absorpsi sodium di distal, dan menghambat pertumbuhan dan pembentukan sel dan matriks. [1] Vasodilatasi yang terjadi diinduksi oleh bradikinin dan Nitrogen Oksida (NO). [4] Efek paling penting yang dimediasi oleh reseptor AT1 adalah aktivasi NADPH oksidase pada membran sel yang mengakibatkan peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) pada vaskuler dan memfasilitasi proses aterosklerosis. Aterosklerosis merupakan suatu proses yang menyebabkan kaku pada pembuluh darah sehingga pembuluh darah sulit memperbesar diameternya sehingga tekanan darah meningkat.

Walaupun mekanisme RAAS sangat penting dalam menyebabkan hipertensi, pada kenyataannya, hanya 20% penderita hipertensi yang memiliki kadar renin yang tinggi dalam darahnya, bahkan 50% penderita memiliki kadar normal dan 30% rendah. [4] Hal ini tentu kontradiksi dengan fungsi renin yang meningkatkan produksi angiotensin II

sehingga terjadi vasokonstriksi. Namun, perlu digarisbawahi bahwa konsep terpenting dalam hipertensi adalah retensi sodium dalam vaskuler. Hal ini berhubungan dengan heterogenitas kondisi nefron ginjal. [4]

Mengingat bahwa urgensi dari hipertensi adalah menyebabkan komplikasi serius yang dapat meningkatkan angka mortalitas dan morbiditas terutama pada usia produktif hingga lanjut usia sehingga sangat mempengaruhi produktivitas negara, maka sebagai langkah intervensi, teknologi *Intranasal Low Intensity LASER Therapy* (ILILT) dengan menggunakan konsep terapeutik berbasis sinar laser (*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*) [5] muncul sebagai upaya mutakhir dalam menangani hipertensi. Dengan administrasi intranasal, ILILT mampu secara efektif serta mudah diaplikasikan untuk mencegah aktivasi *NAD(P)H Oxidase (Nox)* dan mereduksi viskositas darah sehingga dapat mencegah terjadinya serangkaian tahap yang berkontribusi dalam menyebabkan terjadinya hipertensi dengan efek samping yang minimum. Tentunya, terobosan ini diharapkan mampu menekan terjadinya hipertensi serta mampu merubah kondisi pasien ke arah yang lebih baik dibandingkan dengan pengobatan sebelumnya yang belum dapat mengontrol prevalensi dari hipertensi secara efektif. [3]

2. METODE

Sebagai sebuah literatur, karya tulis ini merupakan hasil analisis dan sintesis dari berbagai referensi. Penulis menggunakan beberapa kata kunci yang diketik pada mesin pencarian seperti angiotensin II, Hipertensi, *Intranasal Low Intensity LASER Therapy*, *NAD(P)H Oxidase*, dan viskositas untuk mendapatkan jurnal-jurnal yang berkaitan. Jurnal-jurnal tersebut diseleksi oleh penulis melalui proses inklusi dan eksklusi lalu dipilih jurnal-jurnal yang *full text* dan berhubungan dengan topik yang dibahas yaitu hipertensi secara general dan upaya intervensinya. Referensi-

referensi tersebut diambil dari Pubmed, Google Scholar, dan Clinical Key dengan tahun publikasi dalam kurun waktu 10 tahun terakhir. Kemudian, penulis menganalisis dan membuat literatur berdasarkan jurnal-jurnal tersebut.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1. Peran Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron dalam Patomekansime Hipertensi

Seperti yang telah disinggung sebelumnya bahwa angiotensin II, hormon oligopeptida yang merupakan bagian dari sistem renin-angiotensin-aldosteron, berperan penting pada progresivitas dari hipertensi dan berbagai penyakit vaskular lainnya. [6,7,8,9] Prekursor dari angiotensin II, angiotensinogen [10], merupakan asam amino rantai panjang jenis globulin [6,11] yang biasa disebut sebagai *renin substrate* [6] yang diproduksi di hepar dan akan menuju sirkulasi darah di seluruh tubuh. Sel jukstaglomerula ginjal akan menghasilkan enzim non-amin vasoaktif berupa renin yang beredar di sirkulasi darah sebagai respons terhadap pergeseran homeostasis. [6,12] Kemudian, renin akan bergabung dengan angiotensinogen dengan memotong residu ikatan peptida antara *Leusin* (Leu) dan *Valine* (Val) pada angiotensinogen membentuk substansi baru berupa angiotensinogen I. [13,14] Paru-paru memiliki abilitas untuk menghasilkan *Angiotensin-Converting Enzyme* sebagai respons terhadap pembentukan angiotensin I dengan kadar normal 200 mmol pada plasma darah [15] dalam interval waktu yang tidak jauh sehingga menghasilkan angiotensin II yang kadarnya di plasma lebih rendah, tetapi memiliki dampak yang lebih terasa dibandingkan angiotensin I. [16,17]

Dengan dihasilkannya angiotensin II yang memiliki reaktivitas tinggi terhadap sel-sel vaskular terutama pada jumlah yang melebihi kadar normal di plasma (150 mmol) [15] akan cenderung mengarah pada sintesis kelainan vaskular. Angiotensin II akan berikatan dengan reseptor AT1 pada *Vascular Smooth Muscle Cells* (VSMC) di

berbagai organ seperti otak, pembuluh darah, dan ginjal [18,19], serta mengaktifkan serangkaian amplifikasi kaskade sinyal genetik melalui proses yang pada umumnya dimediasi oleh c-SRC yang merangsang fosforilasi p47phox sehingga dapat mengaktifkan *NAD(P)H Oxidase* (Nox) [18,20,21] secara berlebihan. Pada manusia, terdapat 4 jenis Nox di jaringan kardiovaskular dan ginjal [18,22], yaitu Nox1 pada arteri yang besar, Nox2 pada arteri yang memiliki resistensi kecil, Nox4 yang melimpah pada sel-sel endotelium, dan Nox5. [18,23] Dampak dari aktivasi Nox secara berlebihan sebagai akibat dari adanya rangsangan angiotensin II ialah terjadinya abnormalitas dan ketidakseimbangan pada proses reduksi-oksidasi saat respirasi selular untuk mengubah O_2 menjadi H_2O . [18,24] O_2 akan direduksi dengan penambahan satu elektron menjadi O_2^- yang dikenal sebagai *Reactive Oxygen Species* (ROS) primer. ROS primer ini kemudian akan berikatan dengan molekul lain melalui bantuan enzim untuk membentuk ROS sekunder. [18,25] Hal yang sangat ditekankan dalam kasus hipertensi ialah ROS primer (O_2^-) akan berikatan dengan NO (Nitrogen Oksida) sehingga berubah formasi menjadi peroxinitrit ($ONOO^-$) [18,26,27] yang dapat menghalangi *cytochrome C oxidase* dalam menuntaskan respirasi selular. [28] Dengan adanya proses tersebut, bioavailabilitas NO sebagai amin vasoaktif yang berkontribusi besar dalam vasodilatasi menjadi sangat menurun sehingga menjurus pada kecenderungan vaskular untuk mengalami vasokonstriksi [18,29] sehingga berpotensi besar dalam meningkatkan tekanan darah pada hipertensi. [30,31]

Di sisi lain, perlekatan angiotensin II pada reseptor AT1 ginjal menyebabkan perubahan aliran darah pada ginjal. [32] Perubahan ini menyebabkan meningkatnya perbedaan tekanan onkotik transglomerular selama filtrasi [33] dan memberikan umpan balik negatif berupa turunnya tekanan ultrafiltrasi glomerular dan laju filtrasi. [34] Dengan menurunnya laju filtrasi plasma darah, sel-sel darah beserta komponen protein plasma seperti fibrinogen akan menumpuk pada sirkulasi darah dan

membentuk agregat yang saling dilekatkan melalui fibrinogen^[35,36] sehingga meningkatkan viskositas darah.^[37,38] Peningkatan viskositas darah menyebabkan total resistensi perifer meningkat sehingga aliran darah menurun dan sebagai upaya mempertahankan homeostasis, tekanan sistolik akan meningkat untuk menjaga *cardiac output* sehingga dapat memicu terjadinya hipertensi.^[39]

3.2. Potensi ILILT dalam Ameliorasi Homeostasis pada Hipertensi

Salah satu penerapan teknologi di bidang kesehatan yang sedang mulai gencar dilakukan saat ini ialah dengan menggunakan terapi sinar dengan alat yang biasa disebut *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation (LASER)*^[40] karena efektifitas tinggi dan efek samping yang ditimbulkan lebih rendah dibanding pengobatan biasa pada umumnya.^[41,42] LASER merupakan sebuah terapi yang menerapkan prinsip dari eksitasi atom dari keadaan standar (*ground level*) menuju tingkat energi yang lebih tinggi dan kemudian kembali lagi ke keadaan standar mengeluarkan foton pada panjang gelombang dan frekuensi yang sama sekaligus menghasilkan energi.^[43]

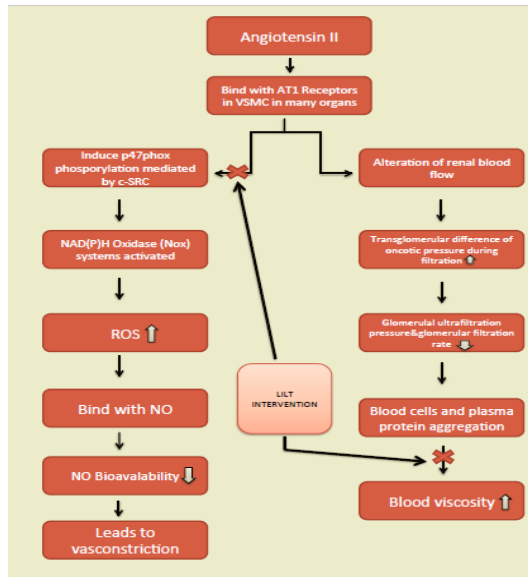
Berdasarkan intensitas cahaya yang dikeluarkan alat, LASER terbagi menjadi dua, yaitu *high intensity* yang sering digunakan pada pembedahan, bersifat invasif, dan merusak jaringan. Ada pula *low intensity* yang berfungsi sebagai *photobiomodulator* untuk perbaikan selular yang pada umumnya tidak merusak jaringan dan digunakan di bidang Rehabilitasi Medik termasuk dalam ameliorasi kondisi pada penderita hipertensi. *Low intensity LASER Therapy* mempunyai *output power* berkisar antara 50-500 mV, dan densitas power, atau jumlah energi atau dosis yang diberikan pada tingkat probe LASER per sentimeter panjang jaringan, kurang dari 35 J/cm.^[43,44]

Sebagai upaya intervensi, *low intensity LASER Therapy (LILT)* memiliki berbagai mekanisme dalam rangka memodulasi hipertensi seperti yang ditunjukkan pada **Gambar 1**. *Low*

intensity LASER dengan panjang gelombang inframerah yang pada umumnya berkisar antara 600-1070 nm.^[38] Semakin tinggi panjang gelombang, tingkat penetrasi jaringan semakin dalam sehingga akan semakin mudah menembus *NAD(P)H oxidase* dan *cytochrome c oxidase* intraselular yang memiliki afinitas yang lebih tinggi terhadap gelombang yang lebih panjang.^[41,46]

Setelah dipaparkan terhadap VSMC di berbagai organ, *low intensity LASER* pada tingkat biomolekular segera melakukan serangkaian proses biostimulasi atau photobiomodulasi^[38,42] yang akan menghambat aktivitas dari *NAD(P)H Oxidase* dengan mencegah fosforilasi dari p47phox yang dimediasi oleh c-SRC sehingga produksi superoksida (O_2^-) sebagai ROS primer dapat dicegah dan dapat meningkatkan bioavailabilitas NO murni yang dapat segera dieksositosis untuk meningkatkan vasodilatasi.^[48,49]

Cytochrome c oxidase (CCO) atau Kompleks IV merupakan kompleks protein transmembran yang besar pada mitokondria yang terdiri dari 2 atom Cu dan 2 atom Fe di intinya dan merupakan tempat final dari fosforilasi oksidatif.^[50] CCO berperan krusial sebagai kromofor intraselular yang akan mengalami eksitasi elektron dari tempat yang lebih berenergi rendah ke tempat yang memiliki orbit energi lebih tinggi setelah terpapar oleh *low intensity LASER* melalui mekanisme perbedaan gradien proton dan menghasilkan energi yang dapat digunakan untuk fungsi selular lainnya seperti meningkatkan produktivitas mitokondria dalam menghasilkan ATP, NADH, protein, dan RNA.^[47]



Gambar 1. Langkah Intervensi LILT pada Hipertensi. [41,42,48]

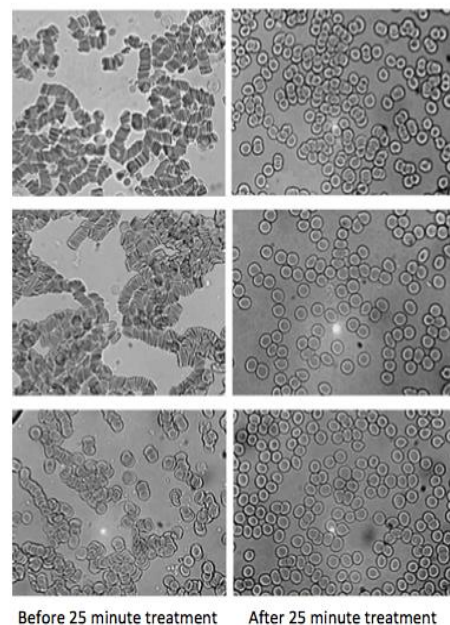
Sejumlah studi [43,47,51] mengungkapkan bahwa paparan LILT pada tingkat intraselular menyebabkan disosiasi dan peningkatan bioavailabilitas NO. Terdapat dua jalur yang memungkinkan dalam proses ini. Pertama, mtNOS (*mitochondrial NO synthase*) yang menghalangi pengikatan CCO terhadap O₂ sehingga menghalangi jalur fosforilasi oksidatif pada CCO sebagai akibat dari proses pengikatan ROS primer dan ROS sekunder kini mengalami fotodisosiasi dan menyebabkan meningkatnya kuantitas ATP yang dihasilkan. [45,47] Studi [45] yang dilakukan oleh Ball *et al.* mengindikasikan bahwa LILT dengan panjang gelombang 590 ± 14 nm - 650 nm menstimulasi sintesis NO dengan menggunakan peran CCO sebagai enzim nitrit reduktase yang berperan terutama dalam keadaan hipoksia dengan mekanisme sebagai berikut:



LILT telah terbukti untuk memicu relaksasi dari otot halus pada jaringan vaskular dengan mekanisme vasodilatasi yang diperantari oleh cGMP. [52,53] Proses ini meningkatkan availabilitas dari O₂ jaringan dan meningkatkan aliran dan efektifitas sel imun sehingga meningkatkan laju ameliorasi kondisi terutama pada penderita hipertensi.

Kombinasi dari peningkatan jumlah ATP untuk proses transkripsi sinyal pemanggil sel-sel imunitas dan vasodilatasi yang meningkatkan aliran darah untuk membawa sel-sel imun akan berperan pada perbaikan selular serta mencegah inflamasi lebih lanjut akibat adanya suatu abnormalitas sehingga dapat mengurangi kadar fibrinogen dalam plasma dan memacu disosiasi dari agregat sel darah merah [54] seperti yang ditunjukkan pada Gambar 2.

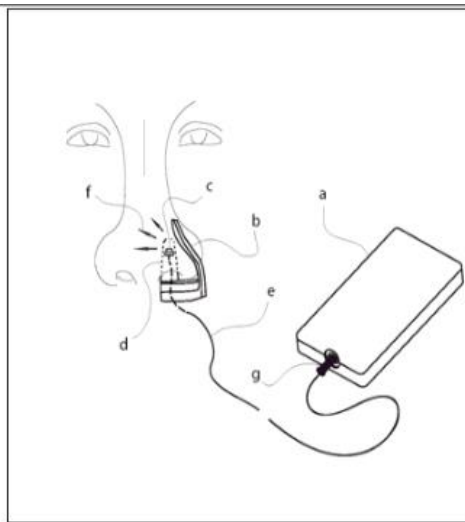
Studi lain [55] menyatakan bahwa muatan membran sel darah merah menjadi jauh lebih negatif dibandingkan sebelum terpapar LILT. Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Timon Cheng-Yi Liu *et al.* [54], kedua mekanisme tersebut sudah dibuktikan pada percobaan *in vivo* mampu mengurangi tingginya viskositas darah sebagai langkah tatalaksana seperti yang ditunjukkan pada **Tabel 1** pada lampiran, sehingga aliran darah dan tekanan sistolik dapat kembali normal dan bisa mengembalikan kondisi penderita hipertensi menuju homeostasis.



Gambar 2. Perubahan yang Signifikan pada Agregat Sel Darah Merah setelah Terapi Menggunakan LILT (Kanan). [55]

3.3 Prospek Implementasi ILILT sebagai Fotobiomodulator Mutakhir

Seperti yang telah disebutkan sebelumnya bahwa *Intranasal Low Intensity LASER Therapy (ILILT)* adalah terapi dengan menggunakan efek terapeutik dari cahaya laser yang dipaparkan ke tubuh melalui rongga hidung atau lubang hidung dan memiliki mekanisme kerja yang sama jika diadministrasikan secara intravena. [5] Cara menggunakan terapi intranasal ini adalah dengan menggunakan sebuah alat yang dijepitkan pada hidung dan memasukkan sebagian dari alat ke dalam lubang hidung (**Gambar 3**). Setelah alat dimasukkan, panjang gelombang dari cahaya laser yang ingin dipaparkan ke dalam tubuh bergantung sesuai dengan yang dibutuhkan oleh pasien. [5,56]



Gambar 3. Alat *Intranasal Low Intensity LASER Therapy (ILILT)*. [5, 57-59]

ILILT bisa dikatakan efektif dalam mengobati berbagai macam penyakit karena cahaya laser yang dimasukkan, biasanya cahaya merah, dapat masuk melalui rongga hidung menuju tulang-tulang yang sangat tipis yang berada di belakang rongga hidung dan dapat mengirimnya secara mudah sebagai frekuensi pemulihan kepada otak. [57,58,59] Selain itu, terapi ini juga efektif dalam membuat sirkulasi darah yang lebih

sehat karena jaringan-jaringan pada rongga hidung memiliki banyak pembuluh kapiler yang membuat distribusi cahaya merah menjadi lebih mudah dan dapat membuat darah dengan mudah mendistribusikan oksigen ke seluruh tubuh.

Selain itu, terapi intranasal ini dapat mengatasi penyakit hipertensi. Sebuah studi menemukan bahwa dengan memakai terapi Intranasal (ILILT) dengan panjang gelombang 650 nm selama 30 setiap menit sekali sehari selama 10 hari berturut-turut dapat mengatasi penyakit hipertensi pada kelompok yang sudah terkena hipertensi. [58] Terapi ini sangat efektif karena menggunakan panjang gelombang yang kecil sehingga tidak ada efek samping yang cukup serius pada pengguna. [59] Walaupun masih ada efek samping yang dapat dialami oleh pengguna terapi Intranasal (ILILT) seperti kelelahan, sakit kepala, dan tenggorokan yang kering, tetapi biasanya efek-efek samping tersebut hanya muncul pada penggunaan pertama dan tetap bergantung pada kondisi kesehatan pengguna dan jauh lebih aman dibandingkan aplikasi secara intravena yang dapat bersifat invasif terhadap jaringan di sekitarnya. [5]

4. KESIMPULAN

Hipertensi merupakan sindrom kardiovaskular yang ditandai dengan meningkatnya tekanan darah pada arteri secara sistemik dan kronis yang memiliki tingkat mortalitas dan morbiditas yang tinggi akibat komplikasinya. Sebagai langkah intervensi mutakhir, terapi sinar *Intranasal Low Intensity LASER Therapy (ILILT)* 650 nm pada dosis, waktu intervensi, dan penggunaan yang tepat sudah terbukti efektif menekan hipertensi dengan cara mereduksi viskositas darah dan mencegah aktivasi *NAD(P)H Oxidase (Nox)* sehingga dapat mencegah terjadinya serangkaian tahap yang berkontribusi dalam menyebabkan terjadinya hipertensi dengan efek samping yang minimum sehingga dapat memperbaiki kondisi homeostasis penderita hipertensi.

5. SARAN

Tentunya, hal ini memicu perkembangan ilmu pengetahuan karena dibutuhkan studi dan observasi lebih lanjut untuk mengoptimalkan kinerja dari inovasi ini. Selain itu pendekatan holistik melalui kerja sama dengan pemerintah dan sosialisasi kepada masyarakat sangat dibutuhkan agar inovasi ini dapat segera diterapkan kepada pasien mengingat urgensi yang ditimbulkan oleh hipertensi sangat tinggi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Loscalzo J. Harrison's cardiovascular medicine. 1st ed.
2. Singh M, Mensah G, Bakris G. Pathogenesis and Clinical Physiology of Hypertension. Cardiology Clinics. 2010;28(4):545-559.
3. Infodatin 2013
4. Giles T, Materson B, Cohn J, Kostis J. Definition and Classification of Hypertension: An Update. The Journal of Clinical Hypertension. 2009;11(11):611-614.
5. *Nasal Light Therapy*. (2014) (13th ed.). Miami.
6. Hall J, Guyton A. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 1st ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2016.
7. Lim T. Edible medicinal and non-medicinal plants. 1st ed. Dordrecht: Springer; 2012.
8. Lohmeier T. Angiotensin II Infusion Model of Hypertension: Is There an Important Sympathetic Component?. Hypertension. 2012;59(3):539-541.
9. Pereira M, Souza L, Becari C, et al. Angiotensin II-Independent Angiotensin-(1-7) Formation in Rat Hippocampus: Involvement of Thimet Oligopeptidase. Hypertension. 2013;62(5):879-885.
10. Vaidya A, Brown J, Williams J. The renin-angiotensin-aldosterone system and calcium-regulatory hormones. Journal of Human Hypertension. 2015;29(9):515-521.
11. Bissonnette B, Anderson B. Pediatric Anesthesia: Basic Principles, State of the Art, Future. 1st ed. People's Medical Publishing House USA Ltd (PMPH); 2011.
12. Maron B, Leopold J. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the pathobiology of pulmonary arterial hypertension (2013 Grover Conference series). Pulmonary Circulation. 2014;4(2):200-210.
13. Lu H, Cassis L, Kooi C, Daugherty A. Structure and functions of angiotensinogen. Hypertension Research. 2016;39(7):492-500.
14. Khirzin M, Sukarno S, Yuliana N, et al. Aktivitas Inhibitor Enzim Pengubah Angiotensin (ACE) dan Antioksidan Peptida Kolagen dari Teripang Gama (*Stichopus variegatus*). Jurnal Pascapanen dan Bioteknologi Kelautan dan Perikanan. 2015;10(1):27.
15. Huang F, Guo J, Zou Z, et al. Angiotensin II plasma levels are linked to disease severity and predict fatal outcomes in H7N9-infected patients. Nature Communications. 2014;5.
16. Benigni A, Cassis P, Remuzzi G. Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging. EMBO Molecular Medicine. 2010;2(7):247-257.
17. Lai E, Solis G, Luo Z, et al. p47phox Is Required for Afferent Arteriolar Contractile Responses to Angiotensin II and Perfusion Pressure in Mice. Hypertension. 2011;59(2):415-420.
18. Nguyen Dinh Cat A, Montezano A, Burger D, et al. Angiotensin II, NADPH Oxidase, and Redox Signaling in the Vasculature. Antioxidants & Redox Signaling. 2013;19(10):1110-1120.
19. Premier C, Lamondin C, Mitzey A, et al. Immunohistochemical Localization of AT 1a , AT 1b ,



- and AT 2 Angiotensin II Receptor Subtypes in the Rat Adrenal, Pituitary, and Brain with a Perspective Commentary. 2017.
20. El-Benna J, Dang P, Gougerot-Pocidalo M, Marie J, Braut-Boucher F. p47phox, the phagocyte NADPH oxidase/NOX2 organizer: structure, phosphorylation and implication in diseases. *Experimental and Molecular Medicine*. 2009;41(4):217.
 21. Lu J, Mitra S, Wang X, Khaidakov M, and Mehta JL. Oxidative stress and lectin-like ox-LDL receptor LOX-1 in atherogenesis and tumorigenesis. *Antioxid Redox Signal* 15: 2301–2333, 2011.
 22. BACK M. *ESC TEXTBOOK OF VASCULAR BIOLOGY*. 1st ed. [S.I.]: Oxford UNIV PRESS; 2017.
 23. Brandes RP and Schroder K. Differential vascular functions of Nox family NAD(P)H oxidases. *Curr Opin Lipidol* 19: 513– 518, 2008.
 24. Jacob C, Jamier V, and Ba LA. Redox active secondary metabolites. *Curr Opin Chem Biol* 15: 149–155, 2011.
 25. Sharma P, Jha A, Dubey R, et al. Reactive Oxygen Species, Oxidative Damage, and Antioxidative Defense Mechanism in Plants under Stressful Conditions. 2017.
 26. Hsieh H, Liu C, Huang B, et al. Shear-induced endothelial mechanotransduction: the interplay between reactive oxygen species (ROS) and nitric oxide (NO) and the pathophysiological implications. *Journal of Biomedical Science*. 2014;21(1):3.
 27. Poljsak B. Strategies for Reducing or Preventing the Generation of Oxidative Stress. 2017.
 28. Sarti P, Forte E, Mastronicola D, et al. Cytochrome c oxidase and nitric oxide in action: Molecular mechanisms and pathophysiological implications. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*. 2012;1817(4):610-619.
 29. Taverne Y, de Wijs-Meijler D, te Lintel Hekkert M, et al. Normalization of Hemoglobin-based Oxygen Carrier-201 Induced Vasoconstriction: Roles of nitric oxide scavenging and endothelin. *Journal of Applied Physiology*. 2017;;jap.00677.2016.
 30. Citterio L, Simonini M, Zagato L et al. Genes Involved in Vasoconstriction and Vasodilation System Affect Salt-Sensitive Hypertension. 2017.
 31. Charkoudian N. Mechanisms and modifiers of reflex induced cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans. *Journal of Applied Physiology*. 2010;109(4):1221-1228.
 32. Chugh G, Lokhandwala M, Asghar M. Altered Functioning of Both Renal Dopamine D1 and Angiotensin II Type 1 Receptors Causes Hypertension in Old Rats. *Hypertension*. 2012;59(5):1029-1036.
 33. 10. Legrand M, Payen D. Understanding urine output in critically ill patients. *Annals of Intensive Care*. 2011;1(1):13.
 34. Palmer L, Schnermann J. Integrated Control of Na Transport along the Nephron. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2014;10(4):676-687.
 35. Saldanha C, Loureiro J, Moreira C, et al. Behaviour of Human Erythrocyte Aggregation in Presence of Autologous Lipoproteins. 2017.
 36. Brust M, Aouane O, Thiébaud M, et al. The plasma protein fibrinogen stabilizes clusters of red blood cells in microcapillary flows. *Scientific Reports*. 2014;4.
 37. LENZ C, REBEL A, WASCHKE K, et al. Blood viscosity modulates tissue perfusion – sometimes and somewhere. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*. 2008;9(4):265-272.

38. Chevalier G, Sinatra S, Oschman J, et al. Earthing (Grounding) the Human Body Reduces Blood Viscosity—a Major Factor in Cardiovascular Disease. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2013;19(2):102-110.
39. Novak P. Cerebral Blood Flow, Heart Rate, and Blood Pressure Patterns during the Tilt Test in Common Orthostatic Syndromes. 2017.
40. Medical Lasers [Internet]. Fda.gov. 2017 [cited 1 April 2017]. Available from: <https://www.fda.gov/Radiation-EmittingProducts/RadiationEmittingProductsandProcedures/SurgicalandTherapeutic/ucm115910.htm>
41. B Cotler H. The Use of Low Level Laser Therapy (LLLT) For Musculoskeletal Pain. *MOJ Orthopedics & Rheumatology*. 2015;2(5).
42. Beckmann K, Meyer-Hamme G, Schröder S. Low Level Laser Therapy for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Critical Survey. 2017.
43. Chung H, Dai T, Sharma S, Huang Y, Carroll J, Hamblin M. The Nuts and Bolts of Low-level Laser (Light) Therapy. *Annals of Biomedical Engineering*. 2011;40(2):516-533.
44. Jimenez J, Wikramanayake T, Bergfeld W, et al. Efficacy and Safety of a Low-level Laser Device in the Treatment of Male and Female Pattern Hair Loss: A Multicenter, Randomized, Sham Device-controlled, Double-blind Study. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2014;15(2):115-127.
45. Carroll J. Photomedicine and LLLT Literature Watch. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2011;29(8):589-589.
46. Smith K. MOLECULAR TARGETS FOR LOW LEVEL LIGHT THERAPY. *LASER THERAPY*. 2010;19(3):135-142.
47. Hamblin M. Photobiomodulation or low-level laser therapy. *Journal of Biophotonics*. 2016;9(11-12):1122-1124.
48. Van Hove C, Van der Donckt C, Herman A, et al. Vasodilator efficacy of nitric oxide depends on mechanisms of intracellular calcium mobilization in mouse aortic smooth muscle cells. *British Journal of Pharmacology*. 2009;158(3):920-930.
49. T. Halpin S. The Red Blood Cell and Nitric Oxide: Derived, Stimulated, or Both?. *The Open Nitric Oxide Journal*. 2011;3(1):8-15.
50. Vilhjálmsson J, Johansson A, Brzezinski P. Structural Changes and Proton Transfer in Cytochrome c Oxidase. *Scientific Reports*. 2015;5:12047.
51. Hamblin M. The role of nitric oxide in low level light therapy. *Mechanisms for Low-Light Therapy III*. 2008;.
52. Thunemann M. Correlative intravital imaging of cGMP signals and vasodilation in mice. *Frontiers in Physiology*. 2014;5.
53. Chen. Phosphorylation of vasodilator stimulated phosphoprotein is correlated with cell cycle progression in HeLa cells. *Molecular Medicine Reports*. 2010;3(4)
54. Liu T, Cheng L, Su W, Zhang Y, Shi Y, Liu A et al. Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Clinic Report of Intranasal Low-Intensity Laser Therapy on Vascular Diseases. 2017.
55. Fernandes H, Cesar C, Barjas-Castro M. Electrical properties of the red blood cell membrane and immunohematological investigation. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2011;33(4):297-301.
56. Li, W., Sullivan, M., et al. (2014). Intracerebroventricular Infusion of the (Pro)renin Receptor Antagonist PRO20 Attenuates Deoxycorticosterone Acetate-Salt-Induced Hypertension. *Hypertension*, 65(2), 352-361.

57. Lim, T. (2010). *Lowering high blood pressure naturally through intranasal light therapy*. Toronto: Medicights Research Inc.
58. Liu, T., Cheng, L., et al. (2012). Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Clinic Report of Intranasal Low-Intensity Laser Therapy on Vascular Diseases. *International Journal Of Photoenergy*, 2012, 1-5.
59. Lim, Lew. (2013). *The Potential of Intranasal Light Therapy For Brain Stimulation*. Toronto: Medicights Research Inc



LAMPIRAN

BV	Treatment group (n)		Verified statistics		Control group (n)		Verified statistics	
	Before	After	T	P	Before	After	T	P
BV(l)	8.34 ± 1.91	8.15 ± 1.91	0.545	>0.05	6.54 ± 1.75	7.87 ± 1.99	2.735	<0.05
BV(h)	4.23 ± 0.82	3.94 ± 0.74	2.020	<0.05	3.56 ± 0.65	4.02 ± 1.64	1.428	>0.05
PV	1.23 ± 0.02	1.14 ± 0.22	2.233	<0.05	1.23 ± 0.18	1.23 ± 0.01	—	—
HCT	39.88 ± 7.72	41.66 ± 4.79	1.526	>0.05	37.92 ± 6.04	38.55 ± 6.52	0.388	>0.05
RV(l)	17.35 ± 4.03	15.24 ± 2.82	3.323	<0.01	14.09 ± 3.26	16.88 ± 4.04	2.944	<0.01
RV(h)	6.99 ± 0.75	6.63 ± 0.55	2.120	<0.05	6.27 ± 1.17	7.21 ± 1.54	2.662	<0.05
RBCA	2.15 ± 0.41	1.95 ± 0.24	3.263	<0.01	1.77 ± 0.35	1.92 ± 0.23	1.961	>0.05

BV: blood viscosity, WBV: Whole blood viscosity, PV: plasma viscosity at low shear rate (3/s), RV: redox viscosity, RBCA: red blood cell aggregation, HCT: hematocrit, h: high shear rate at 200/s, l: low shear rate at 3/s.

Tabel 1. Hubungan Antara Penurunan Viskositas Darah ($P < 0.05$), Viskositas Plasma ($P < 0.05$) dan Berkurangnya Agregat dari Sel Darah ($P < 0.01$) Secara Signifikan setelah Terapi menggunakan LILT. ^[55]

Pengaruh Ekstrak Rosella (*Hibiscus sabdariffa* Linn) dalam Menurunkan Kadar Gula Darah untuk Diabetes Melitus

Agnes Trilansia Pratiwi¹

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Bandar Lampung

ABSTRAK

Pendahuluan: Diabetes melitus merupakan penyakit multifaktoral yang dinyatakan dengan adanya konsentrasi gula darah tinggi dalam darah atau hiperglikemia, akibat insufisiensi sekresi insulin atau aktivitas endogen insulin atau keduanya. Menurut *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2013 yaitu sekitar 382 juta jiwa orang di dunia telah mengidap penyakit diabetes melitus dan memprediksi kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 9,1 juta pada tahun 2014 menjadi 14,1 juta pada tahun 2035. Penderita diabetes mellitus bisa mengalami berbagai komplikasi jangka panjang jika diabetesnya tidak dikelola dengan baik. Pengobatan harus dilakukan ketika sudah terkena serangan diabetes melitus untuk mempertahankan kadar gula darah dalam kisaran yang normal, sehingga resiko komplikasi akan berkurang.

Pembahasan: Rosella memiliki kandungan antioksidan yang dapat menghambat radikal bebas dan mengobati beberapa penyakit antara lain hipertensi, kerusakan ginjal, diabetes, dan kanker. Pada penyakit DM, komponen flavonoid dalam rosella yang bersifat antioksidan memiliki peran sebagai penghambat aktivitas α -amilase. Inhibisi α -amilase meningkatkan fungsi dan integritas sel beta pankreas dengan membebaskan radikal bebas yang dapat meningkatkan proteksi terhadap progresi resistensi insulin pada DM tipe 2 dan menunjukkan aktivitas antidiabetes.

Kesimpulan: Komponen flavonoid dalam ekstrak rosella (*Hibiscus sabdariffa* Linn) berpengaruh sebagai efek antidiabetes untuk penderita diabetes melitus.

Kata kunci: Rosella, Diabetes Melitus, Flavonoid, Antioksidan

ABSTRACT

Introduction: Diabetes mellitus is a multifactorial disease expressed in presence of high blood glucose concentrations in the blood or hyperglycemia due to insufficient insulin secretion or endogenous insulin activity or both. According to *International Diabetes Federation* (IDF) in 2013, which is about 382 million people have diabetes mellitus and predict an increase in the number of people with DM in Indonesia from 9,1 million in 2014 to 14,1 million in 2035. People with diabetes mellitus can experience various long term complications if it is not well managed. Treatment should be done when diabetes has been exposed to maintain normal blood glucose levels so that the risk of complications will be reduced.

Discussion: Roselle has antioxidant content that can inhibit free radical level and as a therapy for many diseases such as hypertension, kidney damage, diabetes mellitus, and cancer. In DM, flavonoid content in roselle is an antioxidant that play a role as α -amylase inhibitory activity. Inhibition of α -amylase could increase beta cell integration and function by removing free radicals could enhance protection against the progression of insulin resistance in type 2 DM and had possesd antidiabetic activity.

Conclusion: Flavonoid components in roselle (*Hibiscus sabdariffa* Linn) has effect as antidiabetic for people with diabetes mellitus.

Keywords: Roselle, Diabetes Mellitus, Flavonoid, Antioxidants

1. PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit multifaktoral, yang ditandai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein, dan sindroma hiperglikemia kronis akibat insufisiensi sekresi insulin atau aktivitas endogen insulin atau keduanya.¹ Penyakit ini merupakan salah satu penyakit metabolik menahun yang disebabkan karena organ pankreas tidak dapat memproduksi cukup insulin atau tubuh tidak menggunakan produksi insulin secara efektif.²

Prevalensi DM menurut *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2013 yaitu sekitar 382 juta orang di dunia telah mengidap penyakit diabetes melitus dan kemungkinan akan meningkat pada tahun 2035 menjadi 592 juta orang. Menurut data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 prevalensi DM di Indonesia didapatkan jumlah penderita di atas umur 15 tahun sebesar 12 juta jiwa (6,9%), penderita toleransi glukosa terganggu (TGT) sebesar 52 juta jiwa (29,9%), dan penderita gula darah puasa (GDP) terganggu sebesar 64 juta jiwa (36,6%).² Sedangkan *World Health Organization* (WHO) memprediksi kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030, dan *International Diabetes Federation* (IDF) memprediksi kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 9,1 juta pada tahun 2014 menjadi 14,1 juta pada tahun 2035. Dengan angka-angka tersebut Indonesia menempati peringkat ke-5 di dunia.³

Diabetes mellitus dapat diklasifikasikan menjadi beberapa kelompok. Bentuk paling umum dari diabetes mellitus adalah diabetes mellitus tipe 1, diabetes mellitus tipe 2 dan diabetes mellitus gestasional. Pada Diabetes mellitus tipe 1 atau *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM), terjadi gangguan proses autoimun yang menyebabkan tubuh menyerang sel beta pankreas sedangkan pada diabetes mellitus tipe 2 atau *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM), dapat terjadi dua kondisi dimana pankreas memproduksi insulin, tetapi

jumlah insulin yang diproduksi tidak adekuat atau terjadinya resistensi insulin. Diabetes gestasional adalah hiperglikemia dengan pertama kali diketahui selama kehamilan. Gejala diabetes gestasional mirip dengan diabetes mellitus tipe 2.³

Penderita diabetes mellitus bisa mengalami berbagai komplikasi jangka panjang jika diabetesnya tidak dikelola dengan baik. Komplikasi yang lebih sering terjadi dan mematikan adalah serangan jantung, stroke, gangguan fungsi ginjal, dan gangguan saraf. Pengobatan harus dilakukan ketika sudah terkena diabetes melitus. Hal ini dilakukan untuk mempertahankan kadar gula darah dalam kisaran yang normal, sehingga risiko komplikasi akan berkurang. Hal yang harus diperhatikan adalah mengendalikan berat badan, olah raga dan diet. Ketiganya harus diperhatikan karena menyangkut gaya hidup yang mudah dilakukan. Selain itu, perlu diadakan terapi sulih insulin dan pemberian obat-obatan hipoglikemik yang harus dijalankan.⁴

Rosella (*Hibiscus sabdariffa* Linn) telah digunakan oleh banyak negara untuk menjadi obat herbal.⁹ Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa rosella berguna untuk beberapa penyakit antara lain hipertensi, kerusakan ginjal, diabetes, jantung koroner, dan kanker. Ekstrak rosella juga berguna sebagai anti resistensi insulin untuk menurunkan hiperglikemia dan hiperinsulinemia dan untuk menurunkan LDL.^{5,6}

Rosella terdiri dari komponen alkaloid, saponin, antosianin, sterol dan tanin.⁷ Antosianin memiliki efek antioksidan, antiinflamasi, anti-virus, anti-proliferasi, antimutagenik, anti-mikroba, anti-karsinogenik, perlindungan dari kerusakan jantung dan alergi, perbaikan mikrosirkulasi, pencegah kerapuhan kapiler perifer, dan pencegahan diabetes.⁸

Oleh karena itu, pada artikel ini akan membahas mengenai pengaruh ekstrak rosella (*Hibiscus sabdariffa* Linn) terhadap penurunan kadar glukosa darah untuk diabetes melitus.

2. PEMBAHASAN

2.1 Tanaman Rosella (*Hibiscus sabdariffa* Linn)



Rosella (*Hibiscus sabdariffa* Linn) merupakan tanaman famili Malvaceae yaitu tumbuhan semak tegak yang bercabang, memiliki batang yang berserat kuat dengan warna mencolok, daun berwarna hijau sampai merah, dan kelopak bunga dengan warna merah dan gelap ditengahnya. Kelopak bunga rosella berjumlah 3-7 buah. Rosella tumbuh di semua bagian dunia dan telah digunakan sebagai minuman kesehatan di banyak negara seperti Australia, India, Myanmar, Thailand, Senegal, Perancis, Gambia, Nigeria, Yunani, Arab Saudi, Sudan, Amerika Latin, Panama, Indonesia, Malaysia, Cina, dan lainnya.^{9,10}

Gambar 1. Tanaman Rosella (*Hibiscus sabdariffa* Linn).⁹



Tanaman rosella (*Hibiscus sabdariffa* Linn) biasa dikonsumsi oleh masyarakat Indonesia dengan cara menyeduh kelopak bunganya yang berwarna merah untuk membuat teh, sirup, atau jus. Pada kelopak bunga *Hibiscus sabdariffa* Linn terdapat unsur kimia yang bersifat antioksidan seperti flavonoid dan polifenol yang memiliki efek kardioprotektif, menurunkan oksidasi LDL secara in vitro dan menurunkan kadar kolesterol serum pada tikus dan kelinci, memiliki efek hipokolesterolemik serta efek antioksidatif dan hepatoprotektif.^{11,12}

Berdasarkan hasil penelitian Mozaffari-Khosravi dkk tahun 2014 mengenai pengaruh teh hijau dan teh pahit (*Hibiscus sabdariffa*) terhadap resistensi insulin, profil lipid dan stress oksidatif pada pasien DM tipe 2, didapatkan hasil efek positif peningkatan fungsi sel beta pankreas, resistensi insulin dan peningkatan HDL-c pada

pasien DM tipe 2 dengan pemberian 150 ml teh pahit *Hibiscus sabdariffa* yang diberikan 3 kali sehari selama 4 minggu.¹³

Penelitian Rosemary dkk tahun 2014 mengenai pengaruh antidiabetic pada mencit diabetes yang diberikan ekstrak rosella yang dilarutkan dalam etanol dengan dosis 600mg/kg didapatkan hasil bahwa ekstrak etanol rosella terbukti dapat menurunkan kadar glukosa darah pada mencit yang diinduksi streptozotocin.¹⁴

Penelitian Mayasari dkk tahun 2017 mengenai pengaruh antidiabetes pada teh rosella dengan pemanis stevia untuk wanita prediabetes di Yogyakarta menunjukkan hasil bahwa teh rosella dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa dalam wanita penderita prediabetes setelah pemberian teh selama 14 hari.¹⁵

2.3 Pengaruh Ekstrak Rosella Terhadap Diabetes Melitus

Salah satu unsur antioksidan dalam rosella adalah antosianin yang merupakan pigmen alami dan memberikan warna merah pada seduhan bunga Rosella. Kadar antioksidan yang tinggi pada kelopak bunga rosella dapat menghambat radikal bebas dan mengobati beberapa penyakit antara lain hipertensi, kerusakan ginjal, diabetes, jantung koroner, dan kanker.⁵

Antosianin yang mengandung senyawa aktif sianidin-3-glukosida yang dapat memperbaiki keadaan hiperglikemia dan meningkatkan sensitifitas insulin. Kombinasi sianidin-3-glukosida dengan acarbose konsentrasi rendah dapat menghambat enzim α -glukosidase dan α -amilase dan menyebabkan terjadinya inhibisi absorpsi glukosa, sehingga kadar glukosa plasma post prandial berkurang dan menekan hiperglikemia postprandial.^{16,17,18}

Enzim α - β -glukosidase adalah enzim hidrolisis karbohidrat yang ada pada gangguan metabolik seperti DM. Jika α -amilase dihambat maka akan terjadi kemunduran hidrolisis yang akan menurunkan laju pencernaan dan absorpsi karbohidrat, menghasilkan penurunan hiperglikemia postprandial.¹⁹ Komponen flavonoid dalam rosella

memiliki peran sebagai penghambat aktivitas α -amilase. Inhibisi α -amilase meningkatkan fungsi dan integritas sel beta pankreas dengan membebaskan radikal bebas yang dapat meningkatkan proteksi terhadap resistensi insulin pada DM tipe 2.²⁰

Flavonoid dan isoflavonoid ditemukan pada usus halus manusia, dimana terdapat penghambat α - dan β -glukosidase untuk inhibisi katalisis karbohidrat yang menunjukkan kontribusi flavonoid sebagai antidiabetes.^{20,21}

3. KESIMPULAN

Berdasarkan pembahasan diatas, komponen flavonoid dalam ekstrak rosella (*Hibiscus sabdariffa* Linn) berpengaruh sebagai efek antidiabetes untuk penderita diabetes melitus.

Diabetes melitus merupakan penyakit multiaktoral yang dinyatakan

dengan adanya konsentrasi gula darah tinggi dalam darah atau hiperglikemia akibat insufisiensi sekresi insulin atau aktivitas endogen insulin atau keduanya. Rosella memiliki kandungan antioksidan tinggi yang dapat menurunkan kadar radikal bebas yang terbentuk dalam tubuh dan rosella dapat meningkatkan kapasitas antioksidan dalam tubuh untuk melindungi tubuh dari kerusakan akibat hiperglikemia.

Flavonoid memiliki efek sebagai antioksidan yang memiliki peran sebagai penghambat aktivitas α -amilase. Inhibisi α -amilase meningkatkan fungsi dan integritas sel beta pankreas dengan membebaskan radikal bebas yang dapat meningkatkan proteksi terhadap resistensi insulin pada DM tipe 2 dan menunjukkan aktivitas antidiabetes.

DAFTAR PUSTAKA

- Price, S & Wilson, L, Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit. Edisi 6. Jakarta: EGC. 2005.
- Kemenkes RI. Situasi dan analisis diabetes. Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. 2014.
- Perkeni. Konsensus: Pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia 2015. Jakarta; Pengurus Besar Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PB Perkeni). 2015.
- Shanty, Meita. Silent Killer Diseases: Penyakit Yang Diam-Diam Mematikan. Jogjakarta: PT Buku Kita. 2011.
- Okasha MAM, Abubakar MS, Bako IG. Study of the Effect of Aqueous Hibiscus sabdariffa Linn Seed Extract on Serum Prolactin Level of Lactating Female Albino Rats. European Journal of Scientific Research. 2008. 22(4), 575-583.
- Peng CH, Chyau CC, Chan KC, Chan TH, Wang CJ, Huang CN. Hibiscus sabdariffa Polyphenolic Extract Inhibits Hyperglycemia, Hyperlipidemia, and Glycation-Oxidative Stress while Improving Insulin Resistance. J Agric Food Chem. 2011; 59(18): 9901-9.
- Obouayeba AP, Diarrassouba M, Soumahin EF, Kouakou TH. Phytochemical Analysis, Purification and Identification of Hibiscus Anthocyanins. J Pharm Chem Biol Sci. 2015; 3(2): 156-68.
- Mardiah, Zakaria F R, Pradingmurti E, Damanik R. The effect of roselle extract (*Hibiscus sabdariffa* Linn) on blood glucose level and total antioxidant level on diabetic rat induced by streptozotocin. IOSR Journal of Pharmacy. 2014;10(6): 08-16.
- Ghosh D, Konishi T. Anthocyanins and anthocyanin-rich extracts: Role in Diabetes and eye Function. Asia Pac J Clin Nutr. 2007;16(2):200-8.
- Rizki M, Nurhasanah, Yuwono T, Nurani L, Kraisintu K. Antioxidant activity of nanoparticle from rosella (*Hibiscus sabdariffa* L) calyx extract originated Indonesia and Thailand. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Science. 2017;8(1): 149-157
- Pratiwi, L. C. 2012. Adhesi porphyromonas gingivalis pada

- netrofil yang diinkubasi ekstrak kelopak bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa* L). Skripsi. Universitas Negeri Jember.
12. Tzu, L.L., Hui, H.L, Chang, C.C., Ming, C.L., Ming C.C., and Chau, J.W. *Hibiscus sabdariffa* L. extract reduces serum cholesterol in men and women. *Nutrition Research*. 2007;27: 140-145
 13. Mozaffari-Khosravi H, Ahadi Z, Fallah M. The Effect of Green Tea versus Sour Tea on Insulin Resistance, Lipids Profiles and Oxidative Stress in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Clinical Trial. *Iran Journal Medical Science*. 2014;39(5): 424-432
 14. Rosemary, Rosidah, Haro G. Antidiabetic effect of roselle calyces extract (*Hibiscus sabdariffa* Linn) in Streptozotocin Induced Mice. *International Journal of PharmaTech Research*. 2014;5(6):1703-1711.
 15. Mayasari NR, Susetyowati, Wahyuningsih MSH, Probosuseno. Antidiabetic Effect of Rosella-Stevia Tea on Prediabetic Women in Yogyakarta, Indonesia. *Journal of the American College of Nutrition*. 2018;1(1):1-7.
 16. Sasaki R., Nishimura N., Hoshino H., Isa Y., Kadowaki M., Ichi T et al. Cyanidin 3-Glucoside Ameliorates Hyperglycemia and Insulin Sensitivity due to Downregulation of Retinol Binding Protein 4 Expression In Diabetic Mice, *Journal Article*. 2007;11(74):1619–1627.
 17. Akkarachiyasit, Charoenlertkul, Yibchok-anun, & Adisakwattana. Inhibitory Activities of Cyanidin and Its Glycosides and Synergistic Effect with Acarbose against Intestinal α -Glucosidase and Pancreatic α -Amylase, *Int J Mol Sci*. 2011;11(9): 3387–3396.
 18. Luciola, S. Anthocyanins: Mechanism of action and therapeutic efficacy. *Medicinal Plants as Antioxidant Agents: Understanding Their Mechanism of Action and Therapeutic Efficacy*. Research Signpost India. 2012;1(1): 27-57.
 19. Soeng S, Evacuasiyany E, Widowati W, Fauziah N. Antioxidant and Hypoglycemic Activities of Extract and Fractions of Rambutan Seeds (*Nephelium lappaceum* L.). *Biomed Eng*. 2015; 1(1): 13-8.
 20. Gondokesumo ME, Kusuma HS, Widowati W. α - β -Glucosidase and α -Amylase Inhibitory Activities of Roselle (*Hibiscus sabdariffa* L.) Ethanol Extract. *Research Articul. Molecular and Cellular Biomedical Sciences*. 2017;1(1): 34-40.
 21. Formagio A, Ramos D, Vieira M, Ramalho S, Silva M, Zarate N, et al. Phenolic Compounds of *Hibiscus sabdariffa* and Influence of Organic Residues on Its Antioxidant and Antitumoral Properties. *Braz J Biol*. 2015; 75(1): 69-76.

TINJAUAN PUSTAKA

Potensi Biji Pepaya (*Carica papaya*) Berbasis Pendekatan Terhadap BITC dan Karpain sebagai Alternatif Obat Anthelmintik pada Anak di Indonesia

Arindi Maretzka, Bella Stevanny

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia

ABSTRAK

Pendahuluan: Lebih dari 1,5 miliar penduduk dunia terinfeksi cacing yang ditularkan melalui kontak dengan tanah di tahun 2012. Infeksi cacing banyak ditemukan di daerah tropis, subtropis, dan di daerah dengan ekonomi rendah. Infeksi cacing yang berat dapat menyebabkan malnutrisi, gagal tumbuh kembang, dan anemia pada anak-anak. Upaya yang dilakukan untuk mengatasi infeksi cacing adalah dengan program pemberian obat cacing, namun ditemukan bahwa efektivitas obat cacing telah menurun dan mengarah pada resistansi. Alternatif yang digunakan sebagai obat cacing adalah biji pepaya karena dipercaya dalam pengobatan tradisional sebagai antihelmintik.

Tujuan: Dengan adanya studi tinjauan pustaka ini, diharapkan dapat membantu proses penelitian berdasarkan teori yang ada.

Metode: Artikel ini dibuat dengan metode telaah pustaka sistematis dari jurnal yang diakses dengan ScienceDirect dan PubMed dan buku lalu analisis dan sintesis dibuat dari studi ilmiah yang terpilih.

Hasil Pembahasan: Biji pepaya memiliki efek yang dipercaya dapat mengobati infeksi Askariasis. Masyarakat mengonsumsi air seduhan serbuk biji pepaya ditambah 2-3 sendok madu sebagai obat. Kandungan bioaktif dalam biji pepaya yang dipercaya sebagai antihelmintik adalah karpain dan BITC. Pengobatan berbasis alam ini berpotensi untuk dikembangkan di Indonesia karena pepaya sangat mudah ditemukan di Indonesia, dapat dibeli dengan harga yang terjangkau, dan mengonsumsinya lebih mudah mengingat kelompok terbanyak yang terkena infeksi cacing adalah anak-anak.

Kesimpulan: Biji pepaya mengandung banyak senyawa kimia yang bermanfaat untuk kesehatan, salah satunya adalah senyawa karpain dan BITC yang berpotensi sebagai antihelmintik. Biji pepaya dapat digunakan sebagai bahan alternatif obat cacing yang efektif, murah, dan aman.

Kata Kunci: alternatif, antihelmintik, biji pepaya, BITC, karpain

ABSTRACT

Introduction: More than 1.5 billion people is infected by soil-transmitted helminths in 2012. Worm infection is found in tropical, subtropical, and low-economy area. Severe infection can give severe impacts, such as malnutrition, growth failure, and anemia in children. Efforts are made to overcome the infections by drug delivery program, but it is found that the efficacy of the drugs have decreased and led to resistance. The alternative that can be used is papaya seeds which are believed in traditional medicine as a remedy for worm infections.

Objective: With this literature review study, it is expected to help the research process based on existing theories.



Method: This article was created using a systematic literature review method from journals accessed by ScienceDirect and PubMed and books, and analyzes made from selected scientific studies

Discussion: Papaya seeds have effects that can be used to treat Askariasis infections. People consume steeping papaya seed powder plus 2-3 spoons of honey as medicine. The bioactive content which are believed to be anthelmintic are carpain and BITC. This natural-based treatment has the potential to be developed in Indonesia because papaya is very easy to find in Indonesia, cost-effective, and easier to consume considering children as the target of the treatment.

Summary: Papaya seeds contain many chemical compounds that are beneficial to health, such as BITC and carpaine which are potential compound as anthelmintic. Papaya seeds can be used as an alternative treatment because it is effective, cheap, and safe.

Keywords: alternative, anthelmintic, BITC, carpaine, papaya seeds

1. PENDAHULUAN

Menurut data WHO, terdapat sekitar 1,5 milyar penduduk (24% populasi dunia) terinfeksi oleh STH (*Soil Transmitted Helminth*) di tahun 2012. Infeksi cacing ini banyak ditemukan di daerah tropis, subtropis, dan di daerah dengan ekonomi rendah. Daerah dengan angka terbanyak infeksi cacing antara lain di daerah sub-sahara Afrika, Amerika, Cina, dan Asia Timur. Infeksi ditularkan melalui telur cacing yang ditemukan di feses manusia yang mengontaminasi tanah dengan sanitasi yang buruk. Infeksi cacing yang paling sering disebabkan oleh *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Necator Americanus*, dan *Ancylostoma duodenale*.^[1] Infeksi cacing yang tidak mendapat pengobatan akan memberikan dampak yang serius. Infeksi cacing yang berat bisa menyebabkan malnutrisi, gagalnya tumbuh kembang, dan anemia pada anak-anak.^[2]

Terdapat empat macam obat cacing dosis tunggal yang digunakan, yaitu albendazole, levamisole, mebendazole, dan pyrantel. Obat-obat tersebut digunakan untuk infeksi cacing yang ditularkan melalui tanah. Mebendazole dan pyrantel-oxantel sangat efektif untuk mengobati infeksi *Ascaris lumbricoides* dengan angka keberhasilan pengobatan mencapai lebih dari 96% dan mengurangi rata-rata jumlah telur cacing sebanyak lebih dari 95%.^[3]

Dengan memberikan obat cacing dosis tunggal secara teratur ke seluruh populasi atau kelompok berisiko tinggi (seperti anak sekolah dan wanita hamil),

diharapkan untuk mengurangi morbiditas dan transmisi. Bahkan telah diusulkan untuk menggabungkan albendazole, IVM, dan praziquantel (PZQ) dengan dosis rendah dalam satu tablet dan mendistribusikannya ke hampir semua anak usia sekolah di negara berkembang. Namun, pihak yang mendukung program ini sebenarnya mengakui bahwa ada kemungkinan untuk terjadinya resistensi obat.^[4] Terdapat tanda-tanda bahwa cacing tambang manusia menjadi kurang responsif terhadap dua kelas obat cacing, yaitu benzimidazole dan agonis asetilkolin nikotinat yang dilisensikan untuk pengobatan manusia.^[5] Senyawa alami dari tumbuhan memberikan kesempatan unik dalam mencari anthelmintik baru, efektif dan aman.^[6] Biji pepaya dipercaya dalam sistem pengobatan tradisional sebagai obat untuk infeksi cacing. Kandungan bioaktif dalam biji pepaya yang dipercaya sebagai antihelmintik adalah karpain, komponen alkaloid bersifat toksik pada cacing. Selain itu, pepaya beserta bijinya relatif murah dan sangat mudah didapatkan di negara tropis seperti Indonesia. Maka dari itu, biji pepaya berpotensi menjadi terapi alternatif mengatasi cacing usus khususnya di Indonesia.

2. METODE

Artikel ini dibuat dengan metode telaah pustaka sistematis (systematic literature review) dari jurnal online dan textbook. Penulis melakukan pencarian literatur jurnal melalui basis data online dengan repositori besar untuk studi

bidang kedokteran yaitu ScienceDirect, EBSCO Host, Proquest, dan PubMed dengan kata kunci *Carica papaya*, antelmintik, BITC, dan karpain. Penyaringan dan pemilihan literatur dilakukan dengan kriteria inklusi yaitu artikel ilmiah berbahasa Inggris yang dipublikasikan 10 tahun terakhir, membahas seputar penggunaan ekstrak biji pepaya sebagai antelmintik, serta dapat diakses secara menyeluruh (*full text*). Selanjutnya, penulis mengkaji kembali daftar referensi dari artikel terpilih untuk menemukan studi relevan lainnya. Penulis kemudian menganalisis dan membuat sintesis dari bab pembahasan dan diskusi studi-studi ilmiah yang telah terpilih.

3. PEMBAHASAN

3.1 Biji Pepaya dan Kandungannya

Sejak dulu, masyarakat Indonesia memanfaatkan tumbuhan sebagai pengobatan tradisional untuk mengobati penyakit, salah satunya adalah pepaya (*Carica papaya L.*)^[7]. Daun, buah, biji, hingga akarnya bermanfaat untuk kesehatan karena memiliki banyak senyawa kimia yang baik untuk kesehatan seperti terlihat pada tabel 1.

Tabel 1. Kandungan pada tiap bagian *Carica papaya*.^[8,9,10]

Bagian	Kandungan
Buah	Protein, fat, fibre, carbohydrates, minerals, calcium, phosphorus, iron, vitamin C, thiamine, riboflavin, niacin, and caroxene, amino acid, citric acids and molic acid (green fruits), volatile compounds: linalol, benzylisothiocynate, cis and trans 2, 6-dimethyl-3,6 epoxy-7 octen-2-ol. Alkaloid, α ; carpaine, benzyl- β -D-glucoside, 2-phenylethyl- β -D-glucoside, 4-hydroxyl -phenyl-2 ethyl-B-D glucoside and four isomeric malonated benzyl- β -D glucosides

Jus	N-butyric, n-hexanoic and n-octanoic acids, lipids; myristic, palmitic, stearic, linoleic, linolenic acids-vaccenic acid and oleic acids
Biji	Fatty acids, crude proteins, crude fibre, papaya oil, carpaine, benzylisothiocynate, benzylglucosinolate, glucotropacolin, benzylthiourea, hentriacontane, β -sistosterol, caricin and an enzyme nyrosin
Akar	Arposide and an enzyme myrosin
Daun	Alkaloids carpain, pseudocarpain and dehydrocarpaine I and II, choline, carposide, vitamin C and E
Kulit pohon	β -sitosterol, glucose, fructose, sucrose, galactose and xylitol
Lateks	Proteolytic enzymes, papain and chemopapain, glutamine cyclotransferase, chymopapain A, B and C, peptidase A and B and lysozymes

Pepaya (*Carica papaya*) merupakan buah yang termasuk dalam famili Caricaceae. Daging buahnya mengandung banyak provitamin A, vitamin C, juga mineral dan kalsium.^[11] Bukan hanya dagingnya, biji buah ini sudah sejak lama dikenal akan khasiatnya.

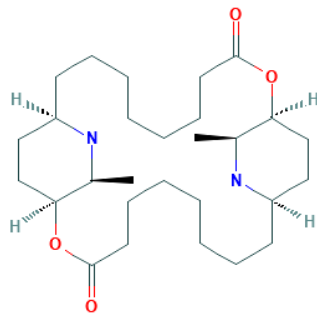
Biji pepaya berbentuk oval dengan ukuran hingga 5 mm. Biji pepaya terdiri dari embrio, jaringan bahan makanan, dan kulit biji. Jumlah biji tergantung dari besar kecilnya buah. Permukaan biji dibungkus oleh kulit ari transparan, kotiledon putih. Rasa biji pedas atau tajam dengan aroma yang khas.^[12]

Biji pepaya mengandung senyawa kimia golongan alkaloid, saponin, flavonoid, dan papain. Senyawa golongan alkaloid yang dimaksud adalah glukosida caricin dan karpain. Glukosida caricin dapat dimanfaatkan sebagai obat anticacing, peluruh menstruasi, dan pereda perut kembung. Papain membantu pencernaan protein di lambung sehingga dapat memperlancar pencernaan dan mengurangi radang lambung (gastritis).^[13]

Biji pepaya mengandung *benzyl isothiocyanate (BITC)*, glikosida sinigrin,

mirosin, dan karpasemin. BITC bersifat antibakteri dan anticacing.^[14] Biji pepaya dapat dimanfaatkan sebagai antibakteri karena biji pepaya diketahui mengandung senyawa kimia seperti golongan fenol, alkaloid, dan saponin.^[11] Pepaya juga mengandung zat antihelmintik yaitu *chymopapain* yang dapat membunuh cacing dengan menyebabkan larutnya kulit cacing.^[15]

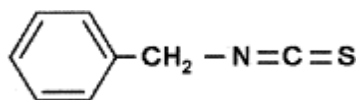
3.2 Karpain



Gambar 1. Struktur Kimia Karpain.^[17]

Biji pepaya memiliki aktivitas antibakteri karena mengandung senyawa alkaloid, salah satunya adalah karpain. Karpain juga memiliki sifat antelmintik. Karpain adalah alkaloid bercincin laktonat dengan 7 kelompok rantai metilen sehingga ampuh untuk menghambat kinerja beberapa mikroorganisme. Karpain dapat mencerna protein mikroorganisme dan mengubahnya menjadi senyawa turunan pepton¹⁶.

3.3 Benzyl Isothiocyanate (BITC)



Gambar 2. Struktur Kimia BITC.^[18]

BITC adalah komponen bioaktif volatil yang paling berperan dalam aktivitas antihelmintik biji pepaya.^[18] Konsentrasi BITC lebih tinggi pada tingkat kematangan buah pepaya yang lebih tinggi pula.^[19] Setelah ingesti BITC, metabolitnya yaitu N-acetyl-S-(N-benzyl thiocarbamoyl)-L-cysteine dapat teridentifikasi di urin. Sebanyak 53,6% dosis BITS diekskresikan melalui urin.^[20] BITC terbukti sangat poten sebagai *germicidal*, *insecticidal*, *herbicidal*, serta inhibitor enzim.^[21] BITC dari ekstrak biji pepaya juga telah diteliti mampu menyebabkan vasokonstriksi arteri karotis anjing.^[22]

3.4 Potensi Biji Pepaya sebagai Obat Antihelmintik

Biji pepaya dipercaya dapat mengobati kecacingan terutama infeksi Askaris (cacing gelang). Secara empiris masyarakat menggunakan biji pepaya sebagai obat cacing dengan mengonsumsi air seduhan 2 sendok makan serbuk biji pepaya dengan air panas, agar tidak berasa pahit, dapat ditambahkan dengan 2 – 3 sendok madu. Selain itu biji pepaya dapat dimanfaatkan sebagai obat tekanan darah, membunuh amuba, kencing batu, dan penyakit saluran kencing.^[24]

Penelitian Okeniyi et al tahun 2007 tentang efektivitas biji pepaya melawan parasit usus pada manusia menunjukkan perbedaan efek biji pepaya terhadap beberapa spesies cacing seperti dapat dilihat di tabel 2.^[26]

Tabel 2. Klirens Cacing Usus Setelah Pemberian Ekstrak Biji Pepaya dengan Madu.^[26]

Spesies Parasit (Jumlah Sampel Anak)	Klirens		Nilai Statistik		
	CPH elixir group	Honey-alone group	z score	95% CI	P
<i>A. lumbricoides</i> (n = 26) ^c	11/13 (84.6%) ^a	2/13 (15.4%)	3.14	0.3376, 1.0464	.002
<i>E. histolytica</i> (n = 14)	5/7 ^b (71.4%)	1/7 (14.3%)	1.62	0.0047, 1.1373	.106
<i>N. americanus</i> (n = 9)	4/5 (80.0%)	1/4 (25.0%)	0.98	—0.2255, 1.3255	.330
<i>S. stercoralis</i> (n = 8)	4/4 (100%)	0/4 (0%)	2.12	0.0075, 1.2500	.034
<i>T. trichuria</i> (n = 6)	3/3 (100%)	0/3 (0%)	1.63	0.6667, 1.3333	.102
<i>G. lamblia</i> (n = 4)	2/2 (100%)	1/2 (50.0%)	0.00	0.6930, 1.6930	1.000
<i>T. saginata</i> (n = 2)	1/1 (100%)	0/1 (0%)	0.00	0.0000, 2.0000	1.000

^aJumlah (%) anak dengan feses yang menjadi bebas parasit.

^bJumlah anak dengan feses yang menjadi bebas parasit/total banyak anak yang terinfeksi parasit.

^cBeberapa anak terinfeksi lebih dari 1 parasit.

Pada penelitian lain yang menguji kualitas dan efektivitas sediaan sirup ekstrak biji pepaya (*Carica papaya* L) sebagai antelmintik terhadap cacing *Ascaridiagalli*, didapat bahwa sirup ekstrak etanol biji pepaya terhadap cacing *Ascaridiagalli*, konsentrasi 10% dan 20% mempunyai efek antelmintik namun yang memiliki kemampuan tertinggi pada konsentrasi 30%.

Efek antihelmintik dari biji pepaya dihubungkan dengan kandungan karpain, suatu senyawa alkaloid, karpasemin atau *benzyl thiourea*, dan BITC. Sebuah studi kemudian menguji *bioactivity* BITC dan *benzyl thiourea* secara terpisah. Dari hasil tersebut, didapatkan bahwa BITC 20 kali lebih beracun terhadap *Ascaris lumbricoides* daripada *benzyl thiourea*.^[18]

Isothiocyanates terbentuk ketika terjadi proses hidrolisis *glucosinolates* dibantu oleh enzim *myrosinase*. Proses ini terjadi saat konten seluler

bersentuhan melalui pengunyahan, pemotongan atau selama proses ekstraksi di laboratorium. Aktivitas *glucosinolate-myrosinase* ini jarang ditemukan pada buah-buahan, namun dapat ditemukan pada pepaya. Pepaya mengandung *benzyl glucosinolate*, prekursor *Benzyl isothiocyanate* dalam jumlah yang banyak. BITC banyak ditemukan pada biji pepaya.^[8]

Selain BITC, kandungan bioaktif dalam biji pepaya yang dipercaya sebagai antihelmintic adalah karpain. Karpain adalah komponen yang bersifat alkaloid dan merupakan suatu enzim hidrolase dari sistein proteinase yang ditemukan di dalam biji pepaya.

Senyawa alkaloid bersifat toksik terhadap mikroba, seperti cacing. Alkaloid karpain bekerja dengan mengkoagulasi albumin. Alkaloid karpain dapat mengkoagulasi albumin penyusun kulit cacing sehingga cacing akan lemas, mati, dan akan keluar dari tubuh

inangnya.^[23] Alkaloid karpain mempunyai daya mematikan cacing, namun tidak menyebabkan keracunan pada inangnya. Bahan yang demikian disebut memiliki toksisitas selektif.^[24]

2.4 Aplikasi di Indonesia

Dilaporkan bahwa konsumsi biji pepaya dengan madu menawarkan monoterapi yang murah, alami, tidak berbahaya, dan strategi pencegahan terhadap parasitosis usus terutama pada penduduk tropis,^[27] termasuk di Indonesia.

4. KESIMPULAN

Biji pepaya mengandung banyak senyawa kimia yang bermanfaat untuk kesehatan, salah satunya adalah senyawa BITC yang berpotensi sebagai anticacing. Biji pepaya dapat digunakan sebagai bahan alternatif obat cacing yang efektif, murah, dan aman.

DAFTAR PUSTAKA

1. "Soil-Transmitted Helminth Infections". *World Health Organization*. 2018. 22 Juni 2018. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/soil-transmitted-helminth-infections>.
2. Taylor-Robinson, D.C., et al. "Deworming Drugs for Soil-Transmitted Intestinal Worms in Children: Effects on Nutritional Indicators, Haemoglobin, and School Performance". *Cochrane Database Syst Rev*. 7 (2015): 1-157.
3. Albonico, M., et al. "Evaluation of the Efficacy of Pyrantel-Oxantel for the Treatment of Soil-Transmitted Nematode Infections". *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 96:6 (2002): 685-690.
4. Geerts, S. dan Gryseels, B.. "Drug Resistance in Human Helminths: Current Situation and Lessons from Livestock". *Clin Microbiol Rev*. 13:2 (2000): 207-222.
5. Behnke, J.M., et al. "Developing Novel Anthelmintics from Plants Cysteine Proteinase". *Parasites & Vectors*. (2008). 1 September 2018. <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-3305-1-29>.
6. Kumarasingha, R., et al. "Anthelmintic Activity of Selected Ethno-Medicinal Plant Extracts on Parasitic Stages of *Haemonchus Contortus*". *Parasit Vectors*. 9 (2016): 187.
7. Pattianakotta, M., Fatimawali, dan Supriati, H.S. "Formulasi dan Uji Efektivitas Sediaan Sirup Ekstrak Etanol Biji Pepaya (*Carica papaya* L) Sebagai Antihelmintik terhadap Cacing *Ascaridia Galli* Secara In Vitro". *Pharmakon Jurnal Ilmiah Farmasi-Unsrat*. 2014;3(4): 59.
8. Bruneton, J.. "Carica Papaya, In: Pharmacognosy, Phytochemistry of Medicinal Plants". *Tech Docu Fra*. 2 (1999): 221-3.
9. The Wealth of India. "A Dictionary Indian Raw Materials and Industrial Products". *Raw Material Series, Ca-Ci, Publications and Information Directorate, CSIR*. 1992; 3 (1992) :276-93.
10. Nadkarni, K. M.. "Indian Material Medica". *Pop Pra Pvt Ltd, Bombay*. 1 (1954): 273-7.
11. Warisno. *Budi Daya Pepaya*. Yogyakarta: Kanisius, 2003.
12. Kalie, M. B.. *Bertanam Pepaya*. Jakarta: Penebar Swadaya, 2004.
13. Dalimartha, S.. *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia, Jilid 6*. Jakarta: Pustaka Bunda, 2009
14. Aliadi, A., et al. *Tanaman Pilihan Obat*. Jakarta: Yayasan Sidowayah, 1996.
15. Dharma, A. P.. *Tanaman Obat Tradisional Indonesia*. Jakarta: Balai Pustaka, 1985
16. Mulyono, L.M. "Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Biji Buah Pepaya (*Carica papaya* L) Terhadap *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*". *Calyptra: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Universitas Surabaya*. 2013;2(2): 7
17. National Center for Biotechnology Information. PubChem Substance Database; SID=254774535, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>



- substance/254774535 (accessed Aug. 18, 2018).
18. Kermanshai, R., et al. "Benzyl Isothiocyanate is the Chief or Sole Anthelmintic in Papaya Seed Extracts". *Phytochemistry*. 57:3 (2001): 427-35.
 19. Tang, C. S.. "Benzyl Isothiocyanate of Papaya Fruit". *Phytochemistry*. 10:1 (1971): 117-21
 20. Mennicke, W. H., et al. "Studies On The Metabolism And Excretion Of Benzyl Isothiocyanate In Man". *Xenobiotica*., 18:4 (2009): 441-47.
 21. Tang, C.S. and Takenaka, T. J. "Quantitation of a Bioactive Metabolite in Undisturbed Rhizosphere-Benzyl Isothiocyanate from *Carica papaya* L." *J Chem Ecol*. 9:8 (1983): 1247-53.
 22. Wilson, R. K.. "Effects of Papaya Seed Extract and Benzyl Isothiocyanate on Vascular Contraction". *Life Sciences*. 71:5 (2002): 497-507.
 23. Naim, R. *Senyawa Antimikroba dari Tanaman*. IPB, 2004
 24. Kalie, M.. Baga. *Bertanam Pepaya*. Penebar Swadaya, 2008
 25. Williams, D. J., et al. "Benzyl Isothiocyanate: Maximising Production in Papaya Tissue Extracts". *Acta Horticulturae*. 1106:1106 (2015): 101-108.
 26. Okeniyi, J. A., et al. "Effectiveness of Dried *Carica Papaya* Seed Against Human Intestinal Parasitosis: A Pilot Study". *J Med Food*. 10:1 (2007): 194-196.
 27. Krishna, K. L., et al. "Review on Nutritional, Medicinal and Pharmacological Properties of Papaya (*Carica papaya* Linn.)". *International Journal of Pharma*. 2:1 (2011): 53-69

ABSTRAK

Depresi berat merupakan salah satu gangguan jiwa yang sering ditemui yang ditandai dengan 3 gejala utama yaitu afek depresif, kehilangan minat dan kegembiraan, berkurangnya energi hingga mudah lelah. Serta gejala lainnya berupa merasa pesimis atau putus asa, merasa bersalah, gagal, dan sendirian, berbicara atau bergerak dengan lamban, sulit berkonsentrasi, mengingat, maupun mengambil keputusan, tidur yang lebih sedikit atau lebih banyak daripada biasanya, nafsu makan dan perubahan berat badan yang meningkat atau menurun dari biasanya, adanya pikiran atau percobaan bunuh diri minimal dalam waktu 2 minggu. Terapi yang diberikan dapat berupa obat-obatan, psikoterapi, maupun keduanya. Jika terapi tersebut tidak dapat mengurangi gejala maka dapat diberikan *electroconvulsive therapy* (ECT). ECT menyebabkan berbagai efek samping seperti pusing, disorientasi, kehilangan memori. Biasanya efek samping tersebut dalam jangka pendek, namun kehilangan memori berlangsung berkepanjangan. Namun selain ECT belum ada terapi lain yang mendapat hasil secara cepat untuk terapi depresi berat dan menjadi tantangan untuk pasien yang tidak responsif terhadap ECT. Sehingga diperlukan terapi lain untuk penderita depresi berat. Ketamin merupakan obat bius *non-competitive* NMDA (N-methyl-D-aspartate) yang digunakan untuk merawat tentara saat di medan perang. Proses pelepasan metabolit spesifik ketamin akan merangsang terjadinya peningkatan pelepasan sinaps glutamat yang menyebabkan efek antidepresan. Hal tersebut menunjukkan bahwa ketamin dapat menjadi harapan baru untuk pasien dan peneliti dalam kasus depresi berat.

Kata Kunci: Antidepresan, Depresi Berat, Glutamat, Ketamin

ABSTRACT

Severe depression is one of common mental illness with 3 major signs: depressive mood, loss interest or pleasure with daily activity, decreased energy or fatigue. Also, other signs such as hopelessness or pessimism, feeling guilty and failure, moving or talking more slowly, difficulty concentrating, remembering or making decisions, difficulty sleeping or oversleeping, appetite or weight changes, thoughts of death or suicide minimum in 2 weeks. Depression is usually treated with medication, psychotherapy, or combination of the two. If these treatments do not reduce symptoms, electroconvulsive therapy (ECT) may be option to explore. ECT may cause some side effects, including confusion, disorientation, and memory loss. Usually these side effects are short-term, but sometimes memory problems can linger. There's a challenge for make a new therapy for unresponsive patient with ECT. Ketamine is anaesthesia drugs non-competitive NMDA (N-methyl-D-aspartate) that offer for use as a military anaesthetic agent. Specific ketamine metabolites have also been shown to correlate with antidepressant response by increase synaptic glutamate release. That shown ketamin can be a new treatment for severe depression.

Keywords: Antidepressant, Glutamate, Ketamin, Severe Depression

1. PENDAHULUAN

Depresi adalah gangguan jiwa yang sering ditemui yang ditandai dengan adanya perasaan sedih, kehilangan minat atau kesenangan, penurunan energi, perasaan bersalah atau rendah diri, gangguan tidur atau nafsu makan dan kurangnya konsentrasi. Berdasarkan data WHO diperkirakan 350 juta orang menderita depresi.^[1] Depresi dapat menyebabkan gangguan perasaan, proses berpikir, maupun aktivitas sehari-hari seperti tidur, makan, maupun bekerja. Depresi disebabkan oleh berbagai faktor seperti biologis, psikologis, maupun sosial.^[2]

Diagnosis depresi berdasarkan DSM IV dapat ditandai dengan 3 gejala utama yaitu afek depresif, kehilangan minat dan kegembiraan, berkurangnya energi hingga mudah lelah. Serta gejala lainnya berupa merasa pesimis atau putus asa; merasa bersalah, gagal, dan sendirian; berbicara atau bergerak dengan lamban; sulit berkonsentrasi, mengingat, maupun mengambil keputusan; tidur yang lebih sedikit atau lebih banyak daripada biasanya; nafsu makan dan perubahan berat badan yang meningkat atau menurun dari biasanya; adanya pikiran atau percobaan bunuh diri minimal dalam waktu 2 minggu (NIMH, 2018). Depresi terdiri dari ringan, sedang, dan berat. Pada depresi berat ditandai dengan 3 gejala utama dengan minimal 5 tanda gejala lainnya.^[2]

Depresi dapat menimbulkan berbagai perilaku dengan kekerasan seperti tawuran, *bullying*, kekerasan dalam rumah tangga, maupun pembunuhan hingga risiko terburuk yaitu bunuh diri. Lebih dari 800.000 orang meninggal setiap tahun karena bunuh diri yang merupakan penyebab kedua kematian di usia 15-29 tahun.^[1]

2. PEMBAHASAN

2.1 Penatalaksanaan pada Pasien Depresi Berat

Penatalaksanaan pada kasus depresi dapat dilakukan dengan obat-obatan, psikoterapi, maupun keduanya. Jika terapi tersebut tidak dapat mengurangi gejala maka dapat diberikan *electroconvulsive therapy* (ECT).

ECT menyebabkan berbagai efek samping seperti pusing, disorientasi, kehilangan memori. Biasanya efek samping tersebut dalam jangka pendek, namun kehilangan memori berlangsung berkepanjangan.

Namun selain ECT belum ada terapi lain yang mendapat hasil secara cepat untuk terapi depresi berat dan menjadi tantangan untuk pasien yang tidak responsif terhadap ECT. Sehingga diperlukan terapi lain untuk penderita depresi berat.^[2]

2.2 Ketamin sebagai Antidepresan

Ketamin merupakan obat bius *non-competitive* NMDA (N-methyl-D-aspartate) yang digunakan untuk merawat tentara saat di medan perang. Namun dikenal juga sebagai obat terlarang karena efek sampingnya berupa euforia dan halusinasi. Pada kasus yang parah dapat menimbulkan koma dan kematian.^[3]

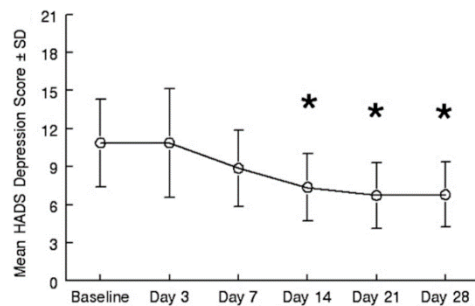
Pada penelitian yang dilakukan oleh (Rasmussen, Lineberry, Galardy, Kung, & Lapid, 2013) menunjukkan bahwa 10 pasien depresi diberikan ketamin sebanyak dua kali seminggu infus ketamin 0,5mg/kg yang diberikan selama 100 menit sampai remisi tercapai atau empat infus yang diberikan. Kemudian efek samping dinilai berdasarkan *Young Mania Rating Scale* (YMRS) dan *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS). Hasil yang didapatkan adalah 5 dari 10 orang mencapai status remisi tidak ada signifikansi pada YMRS maupun BPRS.^[4]

Penelitian yang dilakukan oleh Kavalali ET dan Monteggia LM (2015) menunjukkan bahwa pasien depresi merasakan gejala depresi semakin berkurang mulai dari 2 jam setelah pemberian ketamin hingga 2 minggu kemudian setelah diberikan ketamin dosis tunggal secara intravena.^[5]

Dalam beberapa meta-analisis yang melibatkan 20 partisipan menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan hasil pemberian ketamin melalui intravena maupun intranasal mulai dari hari ke-1 hingga hari ke-7, namun dapat memberikan efek positif terhadap pasien depresi.^[6]

Sementara itu terdapat penelitian yang dilakukan oleh Irwin, dkk (2013) terhadap 8 responden depresi dengan

menggunakan skor *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS). Jika subjek memiliki skor HADS ≥ 15 akan dijadikan sebagai responden penelitian kemudian diberikan ketamin dengan dosis 0,5 mg/kg secara peroral lalu dievaluasi dimulai dari hari pertama pemberian ketamin, hari ke-3, hari ke-7, hari ke-14, hari ke-21, serta hari ke-28. Hasil penelitian menunjukkan terdapat penurunan hingga 20% atau lebih besar



Gambar 1. Penurunan skor HADS setelah diberikan ketamin peroral sebanyak 0,5 mg/kg

2.3 Mekanisme Kerja Ketamin sebagai Antidepresan

Metabolit spesifik ketamin menunjukkan adanya hubungan dengan respon antidepresan seperti reseptor antagonis $\alpha 7$ nikotinik asetilkolin yang berkontribusi sebagai mekanisme kerja antidepresan dengan cara melepaskan inhibisi tonik dari neuron piramid eksitatorik untuk meningkatkan pelepasan sinaps glutamat. Postsinaps reseptor NMDA yang terblokir menyebabkan sinaps glutamat mengikat dan mengaktifkan reseptor α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA). Membran postsinaps depolarisasi dan menginisiasi pengiriman pesan intraseluler menuju aktivasi *mammalian target of rapamycin* (mTOR) yang meningkatkan *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) dan inhibisi glycogen synthase kinase-3 (GSK-3). Respon akut molekuler dan selular yang bersifat akut ini menstimulasi plastisitas sinaptik.^[8]

3. KESIMPULAN

Berdasarkan data dan informasi yang diperoleh penulis, terjadi proses pelepasan metabolit spesifik ketamin

akan merangsang terjadinya peningkatan pelepasan sinaps glutamat yang menyebabkan efek antidepresan.

Hal tersebut menunjukkan bahwa ketamin dapat menjadi harapan baru untuk pasien dan peneliti dalam kasus depresi berat.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. (2012). Depression, a global public health concern. WHO Departemen Mental Health , 6-8.
2. NIMH. (2018, February). Depression. Dipetik 16 Juni 2018, dari nimh.nih.gov: <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/depression/index.shtml>
3. Mercer, S. (2009). 'The Drug of War'-a historical review of the use of Ketamine in military conflicts. Diambil kembali dari NCBI:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20180434>
4. Rasmussen, K. G., Lineberry, T. W., Galardy, C. W., Kung, S., & Lapid, M. I. (2013). Serial infusions of low dose ketamine for major depression. *Journal of Psychopharmacology* .
5. Kavalali ET, Monteggia LM. How does ketamine elicit a rapid antidepressant response? *Curr Opin Pharmacol* 2015;20:35–96.
6. Lapindus KA, Levitch CF, dkk. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2014;76:970-6
7. Scott AI, Iglewicz A, Nelesen RA, Lo JY, Carr CH, Romero SD, Lloyd LS. Daily Oral Ketamine for the Treatment of Depression and Anxiety in Patients Receiving Hospice Care: A 28-Day Open-Label Proof-of-Concept Trial. *J Palliat Med* 2013;16(8):958-965
8. Zarate, C. A., & Niciu, M. J. (2015). Ketamine for depression: evidence, challenges and promise. *World Psychiatry* , 348–350

Organized by:



Badan Analisis dan
Pengembangan
Ilmiah ISMKI



Ikatan Senat
Mahasiswa Kedokteran
Indonesia

Supported by:



Kementrian Riset
dan Teknologi
DIKT

