

Syifa' MEDIKA

JURNAL KEDOKTERAN DAN KESEHATAN

Eksplorasi antibakteri beberapa tanaman terhadap Enterobacteriaceae isolate dari pasien diare di Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang

Ertati Suarni, Nila Fitri Ola, Yunita Sari, Surmila A.P

Perbedaan pH saliva perokok dan bukan perokok sebelum dan setelah menyikat gigi pada mahasiswa Teknik Sipil Universitas Muhammadiyah Palembang

Yanti Rosita, Muhammad Rizki Pratama

Psoriasis pustulosa generalisata dengan kejadian berulang pada kehamilan hingga masa nifas yang diterapi dengan Siklosporin

Nia Ayu Saraswati, Eva Krishna Sutedja

Gambaran pola sidik jari dan sudut axial triradius (ATD) pada anak Sekolah Dasar Negeri 144, Talang Betutu, Palembang, Sumatera Selatan

Trisnawati Mundijo

Aktivitas antidiabetes kombinasi ekstrak etanol daun *Andrographis paniculate* dan *Vernonia amiygdalina*

Nyayu Fitriani, Kamalia Layal, Kamila Kamila

Tumor Krukenberg dengan metastasis signet ring cell pada ovarium

Rista Silvana

Penggunaan kontrasepsi hormonal pada penderita kanker payudara yang dirawat di RSUP Mohammad Hoesin Palembang

Faisal Muttaqien, Mulawan Umar

Syifa' **MEDIKA**

JURNAL KEDOKTERAN DAN KESEHATAN

Susunan Pengelola Jurnal

Penanggung jawab

dr. Yanti Rosita, M.Kes

Pengarah

dr. Liza Chairani, Sp.A, M.Kes

Ketua Redaksi

dr. Nyayu Fitriani, M.Bmd

Tim Editor

Trisnawati, S.Si., M.Kes

Indri Ramayanti, S.Si, M.Si

dr. Mitayani, M.Si. Med.

Penelaah / Mitra Bestari

Prof. dr. KHM Arsyad, DABK, Sp.And

Prof. dr. Chairil Anwar, Ph.D, Sp.Park

Prof. dr. Rusdi Ismail, Sp.A(K)

Prof. dr. Eddy Mart Salim, Sp.PD-KAI

Prof. Dr. Romli, S.A, M.Ag

Dr. dr. Alsen Arlan Ismail, Sp.BD

dr. Rizal Sanif, Sp.OG(K)

Alamat Redaksi

Pemimpin Redaksi 

Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang

Jalan KH. Bhalqi / Talang Banten 13 Ulu Palembang, 30263

Telp. 0711-520045 / Fax. 516899

e-mail: jurnal.fkumpalembang@yahoo.com

Syifa' MEDIKA

JURNAL KEDOKTERAN DAN KESEHATAN

DAFTAR ISI

- Eksplorasi antibakteri beberapa tanaman terhadap Enterobacteriaceae isolate dari pasien diare di Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang
Ertati Suarni, Nila Fitri Ola, Yunita Sari, Surmila A.P 66-75
- Perbedaan pH saliva perokok dan bukan perokok sebelum dan setelah menyikat gigi pada mahasiswa Teknik Sipil Universitas Muhammadiyah Palembang
Yanti Rosita, Muhammad Rizki Pratama 76-84
- Psoriasis pustulosa generalisata dengan kejadian berulang pada kehamilan hingga masa nifas yang diterapi dengan Siklosporin
Nia Ayu Saraswati, Eva Krishna Sutedja 85-98
- Gambaran pola sidik jari dan sudut axial triradius (ATD) pada anak Sekolah Dasar Negeri 144, Talang Betutu, Palembang, Sumatera Selatan
Trisnawati Mundijo 99-103
- Aktivitas antidiabetes kombinasi ekstrak etanol daun *Andrographis paniculate* dan *Vernonia amiygdalina*
Nyayu Fitriani, Kamalia Layal, Kamila Kamila 104-110
- Tumor Krukenberg dengan metastasis signet ring cell pada ovarium
Rista Silvana 111-121
- Penggunaan kontrasepsi hormonal pada penderita kanker payudara yang dirawat di RSUP Mohammad Hoesin Palembang
Faisal Muttaqien, Mulawan Umar 122-129

PENGANTAR REDAKSI

Assalamu'alaikum Wr.Wb.

Ucapan puji dan syukur kami haturkan ke hadirat Allah SWT karena atas karunia dan ridho-Nya Redaksi kembali menerbitkan jurnal Syifa' MEDIKA volume 7 nomor 2 Maret 2017. Artikel yang dimuat pada volume 7 nomor 2 ini merupakan hasil penelitian bersama sivitas akademik berbagai institusi kedokteran dan kesehatan di Indonesia. Semoga materi yang tersaji memberi inspirasi dan manfaat bagi khazanah pengetahuan. Naskah yang diterima Redaksi datang dari beberapa penulis dan institusi pendidikan tetapi masih ada yang tidak dapat kami muat, untuk itu kami mohon maaf.

Pembaca yang terhormat, Redaksi tak lupa mengucapkan terima kasih atas partisipasi dan kerja sama berbagai pihak yang turut serta memberikan ide-ide, waktu dan karyanya. Kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang dan Bapak/Ibu Pengarah serta tim penelaah atas bantuan dan semangat yang diberikan kepada Redaksi.

Tak lupa kami mengharapkan ada masukan, kritik dan saran membangun dari berbagai pihak, agar dimasa depan dapat menjadikan jurnal ini wadah terpilih bagi semua insan akademis di bidang kedokteran dan kesehatan untuk menyalurkan informasinya.

Akirnya, Redaksi ucapkan selamat membaca dan terima kasih.

Wassalamu'alaikum Wr.Wb.

Palembang, Maret 2017

Ketua Redaksi

Eksplorasi Antibakteri Beberapa Tanaman Terhadap *Enterobacteriaceae* Isolat Dari Pasien Diare Di Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang

Ertati Suarni¹, Nila Fitri Ola², Yunita Sari³, Surmila A.P⁴

¹Staf Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang

^{2,3,4}Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang

Submitted: January 2017 | Accepted: February 2017 | Published: March 2017

Abstrak

Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi tanaman obat tradisional sebagai antidiare yaitu *Carica pepaya L* (biji pepaya), *Cinnamomum burmannii* (kulit kayu manis), *Curcuma domestica Val* (kunyit) dan *Allium sativum* (bawang putih). Penelitian ini menggunakan prosedur laboratorium dan teknik eksperimental untuk ekstraksi senyawa tanaman, ekstrak air dengan metode Ekstraksi Air Subkritis. Hasilnya menunjukkan bahwa ada aktivitas antibakteri yang ditunjukkan zona hambat. Ada korelasi antara konsentrasi dengan ukuran zona penghambatan. Kesimpulan, biji pepaya, bawang putih, kulit kayu manis dan kunyit memiliki aktivitas antibakteri terhadap patogen *Escherichia coli*, *Salmonella sp*, dan *Shigella sp*.

Kata Kunci: Aktivitas antibakteri, biji buah pepaya, bawang putih, kulit kayu manis dan kunyit

Abstract

The aim of this study was to explore the traditional medicinal plants as antidiarrheal i.e *Carica papaya L* (papaya seeds), *Cinnamomum burmannii* (Cinnamon bark), *Curcuma domestica Val* (turmeric) and *Allium sativum* (garlic). This research was using laboratory procedures and experimental techniques to extract plants compounds and aqueous extracts by Subcritical Water Extraction method. The results revealed that there were antibacterial activity on the inhibitory zone. There was a correlation between the extract concentration with zona of inhibition size. Conclusions, papaya seeds, garlic, cinnamon bark and turmeric have as antibacterial activity against pathogens *Escherichia coli*, *Salmonella sp*, and *Shigella sp*.

Keywords: Antibacterial activity, *Carica papaya L*, *Cinnamomum burmannii*, *Curcuma domestica Val* and *Allium sativum*

Pendahuluan

Di Indonesia, diare merupakan salah satu penyakit endemis dan berpotensi untuk terjadi kejadian luar biasa (KLB) yang sering disertai dengan kematian. Di Indonesia, diare merupakan penyebab kematian nomor satu pada bayi (31,4%) dan pada balita (25,2%), sedangkan pada semua golongan umur, diare

merupakan penyebab kematian keempat (13,2%). Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) Nasional tahun 2013, insiden diare untuk seluruh kelompok umur di Indonesia adalah 3.5 persen. Berdasarkan data Riskesdas 2013, menurut Provinsi di Indonesia tahun 2013, insiden diare dan *period prevalence* diare, serta insiden diare balita bervariasi. Lima provinsi dengan

insiden dan period prevalen diare tertinggi adalah Papua (6,3% dan 14,7%), Sulawesi Selatan (5,2% dan 10,2%), Aceh (5,0% dan 9,3%), Sulawesi Barat (4,7% dan 10,1%), dan Sulawesi Tengah (4,4% dan 8,8%) Sumatera Selatan berturut (2,0% dan 4,5%).¹

Diare dapat disebabkan oleh infeksi virus seperti Enterovirus (Virus ECHO, Poliomyelitis), Adenovirus, Rotavirus, Astrovirus dan lain. Infeksi karena bakteri seperti *Vibrio*, *E.Coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Aeromonas* dan sebagainya, umumnya kelompok bakteri *enterobacteriaceae*; *Enterobactericeae* adalah bakteri batang gram negatif pendek, tidak menghasilkan spora, bersifat motil dengan flagel peritrika atau nonmotil, dan tumbuh secara fakultatif aerob atau anaerob.²

Pengobatan penyakit diare dapat diobati dengan antibiotika. Antibiotika merupakan substansi yang dihasilkan oleh suatu mikroorganisme, yang mempunyai kemampuan untuk menghambat pertumbuhan atau membunuh mikroorganisme lain Penggunaan antibiotik yang kurang tepat mengakibatkan bakteri resisten terhadap obat antibiotik yang telah diberikan. Antimikroba yang berasal dari tumbuhan berpotensi memiliki efek terapeutik dan efektif untuk pengobatan penyakit diare.³ Beberapa tanaman bermanfaat sebagai obat antidiare antara lain biji pepaya (*Carica papaya* L.), kayu manis (*Cinnamomum burmannii*), kunyit (*Curcuma domestica* Val) dan bawang putih (*Allium sativum* L.). Bagian tanaman yang digunakan sebagai obat diare seperti daun pada tanaman jambu biji, rimpang pada kunyit dan

lengkuas, biji pada pepaya. Jambu biji dan kunyit mengandung tannin, kunyit dan lengkuas mengandung minyak atsiri, pepaya mengandung alkaloid.⁴

Tanaman *Cinnamomum burmannii* atau kayu manis dapat digunakan untuk obat diare karena mengandung zat kimia antara lain minyak atsiri, safrole, sinamaldehida, tanin, damar, kalsium oksalat, flavonoid, triterpenoid, dan saponin. Secara umum, komposisi kimia minyak kayu manis terdiri dari sinamaldehida, sinamilasetat, salisaldehida, asam sinamat, asam salisilat, asam benzoat, eugenol, dan metilsalisaldehida dengan komponen sinamaldehida sebagai komponen utama minyak kayu manis.⁵ Rimpang kunyit memiliki efek daya hambat terhadap bakteri *Escherichia coli*. Hasil identifikasi senyawa kimia dengan Kromatografi Lapis Tipis (KLT) menunjukkan ekstrak etanol dari rimpang kunyit diduga mengandung senyawa golongan flavanoid, terpenoid, steroid dan kurkumin. Hasil uji aktivitas ekstrak etanol rimpang kunyit mampu menghambat pertumbuhan *Escherichia coli*. Semakin tinggi konsentrasi ekstrak etanol kunyit maka kandungan antibakteri pada ekstrak kunyit semakin tinggi.⁶

Pada penelitian yang dilakukan oleh Okoye (2011), telah dilakukan uji aktivitas antibakteri dan antijamur dari ekstrak etanol dan ekstrak air biji pepaya. Diperoleh hasil bahwa biji pepaya muda yang berwarna putih memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Escherichia coli* dan anti jamur terhadap *Asperigillus*

niger, *Penicillium notatum*, *Fusarium solani*, dan *Candida albican*.⁷ Biji pepaya (*Carica papaya* L.) memiliki aktivitas antibakteri karena kandungan di dalamnya. Salah satu alkaloid yang terdapat di dalam biji pepaya adalah karpain. Karpain merupakan 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 bernama pepton. Selain itu juga terdapat kandungan flavonoid.^{7,8}

Bawang putih sangat bermanfaat seperti: 1) Jus bawang putih dapat membunuh flora normal intestinal yang menjadi pathogen; 2) bawang putih dapat mengatasi bakteri-bakteri yang telah resisten terhadap antibiotik; 3) kombinasi bawang putih dan antibiotik dapat bekerja secara sinergis sebagian atau menyeluruh; 4) secara sempurna dapat mengurangi resistensi bakteri telah terbukti dalam penelitian berulang kali; 5) bahkan toksin yang dihasilkan bakteri dapat dihambat oleh bawang putih. Kemampuan antibakteri ini diyakini dikarenakan adanya zat aktif *Allicin* dalam bawang putih.⁹

Umumnya proses isolasi dan ekstraksi tanaman berkhasiat obat, dengan metode maserasi, perkolasi atau metode reflux, dan destilasi uap serta sokhletasi menggunakan berbagai pelarut yang bersifat polar atau non polar. Proses ekstraksi bahan yang berasal dari tumbuhan menggunakan metode maserasi, merupakan metode sederhana yang paling banyak digunakan, tetapi menggunakan pelarut non polar (heksan, etil

asetat) atau etanol. Metode maserasi yang dimodifikasi dengan menggunakan bantuan *ultrasound* (sinyal dengan frekuensi tinggi, 20 kHz). Metode Aplikasi modifikasi dari ekstraksi dengan menggunakan air pada kondisi tekanan dan suhu tinggi, sering disebut metode *Subcritical Water Extraction* (SWE), pertama kali dilakukan oleh Hawthorne dan tim untuk mengekstrak kandungan polar dan non polar dari tanah pada tahun 1994.¹⁰ Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi proses ekstraksi dengan metode SWE, faktor utama yang mempengaruhi selektivitas dan efisiensi ekstraksi yaitu suhu, tekanan, waktu ekstraksi dan modifier atau aditif.¹¹

Metode Penelitian

Metode penelitian yang digunakan adalah *true experimental*, penelitian berupa pengambilan sampel dari penderita diare di Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang dilakukan pada bulan Oktober-Desember 2016 selanjutnya identifikasi dan isolasi bakteri serta uji antimikroba/antibakteri tanaman obat dilaksanakan di Laboratorium dengan urutan desain utama sebagai berikut:

Pembuatan Ekstrak Tanaman Berkhasiat Antibakteri

Pengumpulan bahan tanaman berkhasiat antibakteri terdiri dari: biji pepaya (*Carica papaya* L.), kayu manis (*Cinnamomum burmannii*), kunyit (*Curcuma domestica* Val) dan bawang putih (*Allium sativum* L.). Pembuatan Simplisia kering terdiri dari: simplisia biji pepaya dijemur dibawah matahari, setelah kering lalu ditumbuk

menjadi serbuk kasar. Selanjutnya pemotongan kunyit segar dan umbi bawang putih lalu dijemur dan ditumbuk menjadi serbuk, demikian juga untuk kulit kayumanis.

Kemudian sejumlah 100 g masing-masing serbuk simplisia (kunyit, biji papaya, bawang putih dan serbuk kulit kayumanis) dimaserasi dengan pelarut 100 ml air aquadestilata selama 3 jam sampai mengembang dan sambil diaduk-aduk, agar simplisia kering siap diekstraksi.

Selanjutnya dengan Metode *Subcritical Water Extraction* menggunakan bejana sterilisasi autoklaf, rendaman masing-masing tanaman uji dimasukkan ke dalam autoklaf selama 20 menit pada suhu 120 °C dengan tekanan di atas 1,5 atm sampai proses selesai. Lalu angkat botol yang berisi rendaman simplisia kemudian dinginkan sambil diaduk-aduk sampai rata. Saring ekstrak air simplisia tadi dengan menggunakan kertas saring dan masukkan ke dalam botol bersih bertutup. Kemudian, lakukan pengenceran ekstrak bawang putih tadi menjadi ekstrak dengan konsentrasi 100%, 80%, 60%, 40% dan 20%. Ekstrak yang telah diencerkan disimpan dalam vial dan diberi label, lalu siap digunakan untuk uji aktivitas antibakteri pada disk kertas wathman steril.

Isolasi Bakteri *Enterobacteriaceae* (*E.coli* sp, *Salmonella*, *Shigella*)

Sampel berupa rectal swab atau kapas-feses dari pasien diare, dimasukkan ke dalam labu *Erlenmeyer* kecil kemudian ditambah *Luria Broth* (LB) sampai 100 ml, untuk

pengayaan bakteri (*enrichment*), kemudian diinkubasi pada suhu 37°C selama 4-6 jam. Setelah diinkubasi kemudian dilakukan penanaman pada media selektif dalam cawan petri terdiri dari media *Salmonella-Shigella Agar* (SSA) untuk isolat *Salmonella* dan *Shigella*, dan media *CHROMAgar* dan *Mc.Conkey* untuk *E.coli*. Lalu diinkubasi pada suhu 37 °C selama 24 jam. Biakan dalam cawan petri akan terlihat koloni sangat spesifik dan khas sesuai kriteria menurut standar isolasi pada media *CHROMA*agar. Misalnya koloni-koloni yang tumbuh warna hijau biru pada media *CHROMA*agarTM yang merupakan *E. coli*. Warna transparan pada SSA agar menunjukkan adanya bakteri *Shigella*. Sementara warna tranparan disertai bintik hitam di tengah koloni menandakan keberadaan *Salmonella* sp.

Pemurnian Isolat Bakteri

Koloni-koloni bakteri kemudian diambil hati-hati masing-masing satu koloni, dengan jarum ose dan dimasukkan ke dalam botol universal berisi *Luria Burtani* (LB) *Broth*, kemudian diinkubasi pada inkubator *shaker* 37°C dengan kecepatan 160 rpm selama 24 jam. Biakan tersebut dipindahkan kedalam *LBA* (*Luria Butani Agar*) dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Koloni murni kemudian di dan siap untuk dilakukan uji antibakteri tanaman obat yang dieksplorasi, koloni yang belum digunakan disimpan untuk stok.

Uji Antibakteri

Selanjutnya dilakukan uji antibakteri dari ekstrak air biji papaya (*Carica papaya*

L.), kayu manis (*Cinnamomum burmannii*), kunyit (*Curcuma domestica* Val) dan bawang putih (*Allium sativum* L.), yang diduga berefek menghambat dan membunuh pertumbuhan kuman hasil isolasi dari pasien diare. Metode uji antibakteri dilakukan dengan disk difusi pada media uji antibiotika Muller Hinton (MH), menggunakan pembanding kontrol positif disk antibiotika cefotaxime. Hasil uji akan negatif apabila tidak terdapat zona bening di sekeliling disk uji. Pada petri yang telah diisi media agar MH, diinokulasikan dengan merata sebanyak dua ose bakteri isolat yang telah di ukur absorbansinya sesuai standar Mc.Farlan 0,5. Selanjutnya diatas inokulasi MH diletakkan disk-disk uji dan diinkubasi selama semalam pada suhu 37°C. Hasil uji antibakteri dari eksplorasi tanaman-tanaman uji terlihat zona bening pada sekitar disk uji dalam media Muller Hinton.

Hasil dan Pembahasan

Pada penelitian awal yang dilakukan adalah mempersiapkan ekstrak uji dari tanaman berkhasiat, biji papaya (*Carica papaya* L.), kayu manis (*Cinnamomum burmannii*), kunyit (*Curcuma domestica* Val) dan bawang putih (*Allium sativum* L.). Pada

penelitian ini dilakukan ekstraksi dengan metode *Subcritical Water Extraction* (SWE) dengan suhu 115°C selama 20 menit (Gambar 1a). Kemudian dilakukan pengenceran menjadi 4 variasi konsentrasi ekstrak, pengujian efektivitas antibakteri ekstrak air tanaman uji, menggunakan 5 disk konsentrasi ekstrak dan 1 disk kontrol positif (cefotaxime 30 µg). Hasil ekstrak dapat dilihat pada tabel 1.

Pengumpulan sampel pasien diare di Bagian Penyakit Dalam Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang, diambil sesuai dengan kriteria inklusi, yakni pasien diare bayi usia 1 bulan sampai dengan anak usia 12 tahun, serta orang tua pasien yang bersedia anaknya ikut dalam penelitian dengan mengisi *informed consent*. Kriteria eksklusi adalah anak atau pasien anak penderita gastroenteritis/diare lebih dari tiga hari atau telah diberi terapi antibiotika.

Berdasarkan data rekam medis di bangsal anak Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang, didapatkan pasien anak yang berobat pada bulan Oktober sampai dengan bulan Desember 2016 berjumlah 91 pasien. Dari 91 pasien anak didapatkan 25 pasien anak yang menderita diare, dan 23 pasien anak diare memenuhi kriteria inklusi.

Tabel 1. Hasil Ekstrak Air Metode *Subcritical Water*

No	Nama Tanaman	Profil ekstrak	Kadar 100%	Pengenceran 40%	Pengenceran 20%
1	Bawang putih	Kental, kekuningan	Kental, kekuningan	Encer, kuning muda jernih	Kental, kekuningan
2	Biji buah papaya	Kental, hitam	Kental, hitam	Kental, hitam	Kental, hitam
3	Kunyit	Kental, kuning	Kental, kuning	Encer, kuning	Encer, kuning
4	Kulit kayu manis	Kental, coklat merah	Kental, coklat merah	Encer, coklat merah	Encer, coklat merah

Pengambilan spesimen feses pada pasien, dilakukan seefisien mungkin, kemudian dengan *cotton bud* steril, sampel feses dimasukkan dalam media *Carry and Blair* (Gambar 1b), selanjutnya dimasukkan pada luria burtani broth selama 4-6 jam, dan dilakukan isolasi dan identifikasi adanya bakteri *Salmonella sp*, *Shigella* dan *Escherichia coli*.¹² Dua puluh empat sampel feses pasien yang diuji di media Chromagar E.coli dan SSA diperoleh koloni bakteri yang tumbuh adalah bakteri *E. coli*, *Shigella sp* dan *Salmonella sp*.

Berdasarkan tabel 2 dapat disimpulkan bahwa dari hasil identifikasi 24 sampel feses pasien diare didapatkan 13 sampel (54,2%) yang positif terdapat bakteri *Salmonella sp*.

Hal ini dilihat dari koloni *Salmonella sp* yang tumbuh berbentuk cembung, transparan, dan berwarna hitam di bagian tengah koloni. Terdapat 11 sampel (45,8%) yang negatif bakteri *Salmonella sp*. bakteri *Shigella sp* pada media *Salmonella-Shigella Agar (SSA)*, didapatkan koloni bakteri *Shigella sp* yang tumbuh sebanyak 12 sampel (50%). Koloni *Shigella sp* yang tumbuh berbentuk konveks, bulat, transparan dengan ukuran sekitar 1,5-2 mm. sedangkan bakteri *E.coli* berhasil diisolasi pada seluruh sampel feses.

Hasil pengujian didapatkan bahwa 12 sampel feses yang diidentifikasi dan dilakukan isolasi bakteri *Enterobacteriaceae*, terdapat koloni bakteri *Shigella sp* dan *Salmonella sp*. Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh

Tabel 2. Hasil identifikasi bakteri *E.coli*, *Shigella sp* dan *Salmonella Sp*

Sampel Feses Pasien	Hasil identifikasi		
	Chromagar <i>E.coli</i> (koloni hijau)	Salmonella-shigella Agar (SSA)	
		<i>Salmonella</i> (koloni hitam halo bening)	<i>Shigella</i> (koloni bening)
Sampel 1	(+)	(+)	(-)
Sampel 2	(+)	(+)	(+)
Sampel 3	(+)	(-)	(+)
Sampel 4	(+)	(+)	(-)
Sampel 5	(+)	(-)	(-)
Sampel 6	(+)	(-)	(+)
Sampel 7	(+)	(-)	(+)
Sampel 8	(+)	(+)	(-)
Sampel 9	(+)	(+)	(+)
Sampel 10	(+)	(+)	(-)
Sampel 11	(+)	(-)	(+)
Sampel 12	(+)	(-)	(+)
Sampel 13	(+)	(-)	(-)
Sampel 14	(+)	(+)	(-)
Sampel 15	(+)	(+)	(+)
Sampel 16	(+)	(-)	(+)
Sampel 17	(+)	(+)	(+)
Sampel 18	(+)	(-)	(+)
Sampel 19	(+)	(+)	(-)
Sampel 20	(+)	(-)	(+)
Sampel 21	(+)	(-)	(+)
Sampel 22	(+)	(+)	(-)
Sampel 23	(+)	(+)	(-)
Sampel 24	(+)	(-)	(-)
Total positif	23	13	12

Stephanandra (2011) di Puskesmas Sindang Barang dari 100 anak penderita diare 9% terdapat bakteri *Shigella sp.* Selain itu pada penelitian yang dilakukan oleh Prihastika, Savira dan Anggraini (2013) di Puskesmas rawat inap kota pekanbaru dari 97 anak dengan diare 15,5% penderita positif *Salmonella sp.* dan 8,3% penderita positif bakteri *Shigella sp.* Hal ini membuktikan bahwa bakteri yang menyebabkan diare selain *E.coli* adalah bakteri *Shigella sp.* dan bakteri *Salmonella sp.*^{13,14}

Pengujian aktivitas antibakteri ekstrak dilakukan dengan metode *disc diffusi* yaitu penentuan sensitivitas bakteri dengan suatu zat tertentu yang kemungkinan memiliki aktivitas antibakteri dengan menggunakan kertas cakram (Gambar 1c). Hasil uji antibakteri ekstrak air metode *SWE* dari kayu manis (*Cinnamomum burmannii*), biji pepaya (*Carica papaya L.*), kunyit (*Curcuma domestica Val*) dan bawang putih (*Allium sativum L.*) seperti tercantum dalam tabel 3.

Dari hasil uji adanya efek antibakteri menunjukkan bahwa ekstrak air dari kulit kayu manis, kunyit, biji pepaya dan bawang

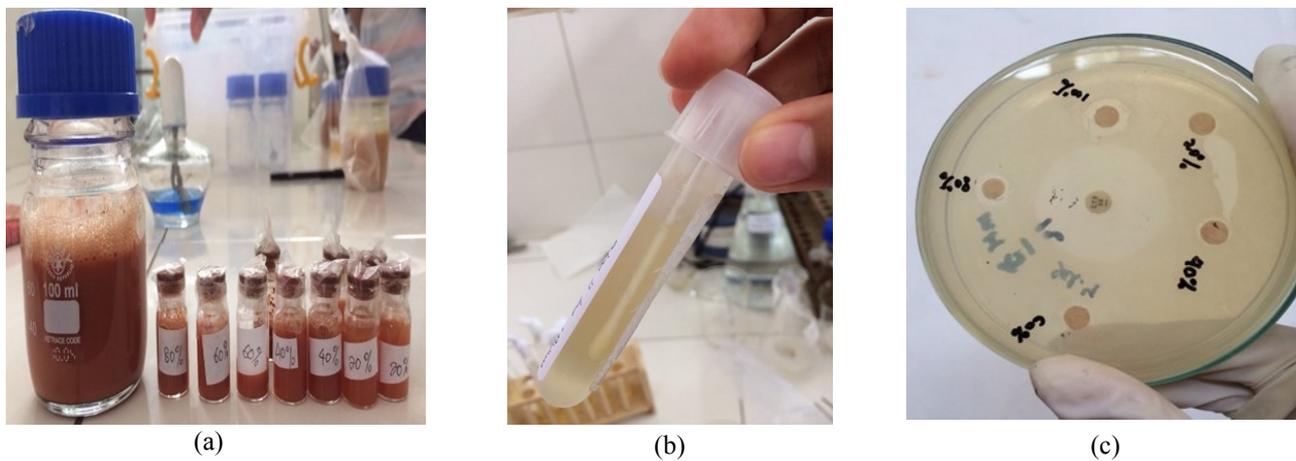
putih memiliki efek antibakteri. Efek yang dihasilkan berupa zona bening/zona hambat di sekeliling koloni.

Untuk uji ekstrak kulit kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) menunjukkan adanya aktivitas antibakteri dari ekstrak kulit kayu manis walaupun kurang efektif, terbukti kulit kayu manis memiliki efek antibakteri dengan kandungan zat aktif seperti minyak atsiri, flavonoid, saponin dan tanin.³

Uji antibakteri ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma domestica Val*) tidak dilakukan pada *Salmonella sp.* Diameter zona hambat paling luas dari empat jenis ekstrak pada semua bakteri *enterobacteriaceae* uji, adalah pada ekstrak air *SWE* rimpang kunyit dengan konsentrasi 100%. Sedangkan diameter zona hambat yang terbentuk paling kecil terdapat pada konsentrasi ekstrak rimpang kunyit 20%. Pada *Shigella* zona hambat konsentrasi 20% tidak terbentuk. Jika dibandingkan dengan kontrol positif antibiotik cefotaxime, diameter zona hambat pada ekstrak rimpang kunyit terhadap isolat bakteri yang terbentuk jauh lebih kecil. Hal ini menunjukkan bahwa meskipun ekstrak rimpang kunyit

Tabel 3. Hasil Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Air Tanaman Obat

Kadar Ekstrak %	Kulit Kayu Manis (mm)		Biji Pepaya (mm)		Bawang Putih (mm)		Kunyit (mm)	
	<i>Shigella</i>	<i>Salmonella</i>	<i>Shigella</i>	<i>Salmonella</i>	<i>Shigella</i>	<i>Salmonella</i>	<i>E.coli</i>	<i>Shigella</i>
100%	9,92	7,8	11,5	9	10,6	12,3	11,3	10,2
80%	8,33	6	8,6	7,3	9,2	7,8	9,91	8,9
60%	6,75	4,5	3,9	4,4	8,2	5,3	8,39	5,5
40%	3,17	1,1	2	0	5,8	4	6,04	3,1
20%	0,50	0	0	0	4,47	0	4,47	0
K + Semua sensitive	29,9	30,4	29,19	28,9	29,5	30,1	29,2	29,7



Gambar 1. (a) Ekstrak air metode *SWE* tanaman obat uji, (b) Sampel feses di dalam *carry and blair*, (c) Hasil uji antibakteri tanaman obat

menunjukkan adanya aktivitas antibakteri, tetapi belum dapat disimpulkan efektif dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Escherichia coli* dan *Shigella sp.*

Pada diameter zona bening/hambat yang dibentuk oleh variasi konsentrasi ekstrak biji pepaya (*Carica papaya L.*) pada koloni bakteri dibandingkan dengan zona bening/hambat di sekitar cakram yang berisi kontrol positif sefotaksim 30 µg, zona bening/hambat yang dihasilkan ekstrak biji pepaya lebih kecil daripada kontrol positif maka meskipun ekstrak air biji pepaya terbukti memiliki aktivitas antibakteri kurang efektifitas sebagai antibakteri masih harus dilakukan penyelidikan lanjutan.

Demikian juga ekstrak bawang putih (*Allium sativum L.*) memiliki kemampuan antibakteri (membunuh dan menghambat pertumbuhan bakteri) terhadap *Salmonella* dan *Shigella sp.* Aktivitas antibakteri yang ditimbulkan dari pemberian ekstrak bawang putih dapat dihubungkan dengan adanya kandungan senyawa-senyawa kimia bawang putih. Hal ini sesuai dengan hasil uji fitokimia yang dilakukan oleh Gulfranz

(2014), *Allicin* dan komponen sulfur lain yang terkandung di dalam bawang putih dipercaya sebagai bahan aktif yang berperan dalam efek antibakteri bawang putih. Menurut hasil uji yang dilakukan oleh Gulfranz (2014), kandungan bawang putih yang juga diyakini memiliki aktivitas antibakteri ialah flavonoid, yang bekerja dengan cara mendenaturasi protein yang dimiliki bakteri.⁹ Selain itu menurut Utami (2013), bawang putih juga mengandung fenol, fenol dapat menghambat aktivitas enzim bakteri, yang pada akhirnya akan mengganggu metabolisme serta proses kelangsungan hidup bakteri. Flavonoid berfungsi sebagai antibakteri dengan cara membentuk senyawa kompleks terhadap protein di luar sel yang mengganggu kekuatan membran sel bakteri.⁵

Pada penelitian ini, ekstraksi air terhadap tanaman obat dilakukan dengan metode *SWE* menggunakan *autoclave* pada suhu 120°C selama 20 menit. Sesuai dengan teori bahwa metode *Subcritical Water Extraction* merupakan metode yang dapat digunakan untuk mengekstraksi tumbuh-

tumbuhan menggunakan air pada suhu antara 100°C - 300°C dengan tekanan diatas 1 atm, dengan mekanisme kerja perubahan pada sifat air. Metode tekanan dan suhu tinggi menyebabkan kelarutan tinggi air yang menyerupai sifat kelarutan zat organik, sehingga metode *subcritical water extraction* sebagai media yang tepat untuk reaksi cepat, homogen dan efisien.^{10,11} Penggunaan suhu 120°C pada penelitian ini karena jika menggunakan suhu yang lebih tinggi dikhawatirkan akan terjadi kerusakan pada bahan aktif. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Ratna, dkk. (2013), waktu ekstraksi antara 15-30 menit tidak menunjukkan perubahan terhadap kadar ekstrak. Ekstraksi dengan cara *subcritical water* dapat memperoleh senyawa kimia berupa fenol, flavonoid, tannin, alkaloid, saponin, dan steroid. Senyawa tersebut memiliki aktivitas sebagai antibakteri.

Didapatkan bahwa rata-rata zona hambat yang terbesar terjadi pada kontrol positif antibiotik cefotaxime adalah 29,19- 30 mm, zona antibakteri terbesar pada konsentrasi 100% adalah 12,31 mm pada ekstrak bawang putih, dan zona terkecil terjadi pada konsentrasi 20%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ada korelasi positif yakni semakin besar konsentrasi, maka zona hambat/zona bening disekeliling disk uji makin besar, dan hal ini terlihat pada semua aktivitas antibakteri ekstrak air metode *subcritical water* dari biji papaya (*Carica papaya* L.), kayu manis (*Cinnamomum burmannii*), kunyit (*Curcuma domestica* Val) dan bawang putih (*Allium sativum* L.). Pada

penelitian ini menggunakan antibiotik cefotaxime sebagai kontrol positif dan didapatkan rata-rata zona hambat 29,19 mm. Mekanisme kerja cefotaxime adalah menghambat sintesis dinding sel mikroba. Yang dihambat adalah reaksi transpeptidase tahap ketiga dalam rangkaian reaksi pembentukan dinding sel.¹²

Simpulan

1. Metode ekstraksi terbaru *Subcritical Water Extraction* terbukti dapat digunakan untuk isolasi kandungan senyawa aktif berbagai tanaman obat
2. Eksplorasi khasiat antibakteri dari ekstrak air biji papaya (*Carica papaya* L.), kayu manis (*Cinnamomum burmannii*), kunyit (*Curcuma domestica* Val) dan bawang putih (*Allium sativum* L.) terhadap bakteri genus *Escherichia coli*, *Salmonella sp* dan *Shigella sp*, dari pasien diare di Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang, terbukti menunjukkan aktivitas antibakteri dengan adanya zona hambat/ zona bening yang terukur pada pertumbuhan bakteri.
3. Ada korelasi positif semakin besar konsentrasi, maka zona hambat makin besar pada semua aktivitas antibakteri ekstrak air biji buah papaya, bawang putih, kulit kayu manis dan kunyit.

Saran

Pada penelitian selanjutnya perlu dilakukan penyelidikan senyawa kimia kandungan biji

papaya (*Carica papaya* L.), kayu manis (*Cinnamomum burmannii*), ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Val) dan bawang putih (*Allium sativum* L.) dengan uji fitokimia, instrumen GC (Gas Chromatography), dan High Performance Liquid Chromatography (HPLC).

Daftar Pustaka

- Balitbangkes Kemenkes RI. 2013. Riset Kesehatan Dasar 2013 (Basic Health Research). Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Brooks, G.F., Butel, J.S., & Morse, S.A. 2007. Jewetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology (edisi ke-23) Terjemahan Oleh: Hartanto, H. dkk. EGC, Jakarta, Indonesia. Hal. 57, 256-257.
- Joshi, B., Lekhak, S., & Sharma, A. 2009. Antibacterial Property of Different Medicinal Plants: *Ocimum sanctum*, *Cinnamomum zeylanicum*, *Xanthoxylum armatum* and *Origanum majorana*, Kathmandu University Journal of Science, 5 (1), 143-150
- Permatasari, D., Diniatik, D., & Hartanti, D. 2011. Studi Etnofarmakologi Obat Tradisional Sebagai Anti Diare di Kecamatan Baturaden Kabupaten Banyumas. *Jurnal Farmasi Indonesia* 8 (1) :44-64
- Utami, P & Puspaningtyas. 2013. The Miracles Of Herbs, Agromedia Pustaka. Jakarta
- Rahmawati, N., Sujarwo, E., & Widodo, E. 2013. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Herbal Terhadap Bakteri *Escherichia coli*. *Jurnal Ilmu-Ilmu Peternakan*. 24 (3): 24-31.
- Okoye, E. I. 2011, Preliminary Phytochemical Analysis and Antimicrobial Activity of Seeds of *Carica Papaya*, *Journal of Basic Physical Research*, Vol. II No1
- Yahya, M. 2012. Khasiat Daun Pepaya untuk Penderita Kanker. Jakarta Timur: Dunia Sehat
- Gulfraz, M., Imran, M., & Khadam, S. 2014. A Comparative Study of antsimicrobial and antioxidant activities of garlic (*Allium sativum* L) extracts in localities of Pakistan. *African Journal of Plant Science*. Vol 8(6) pp.298-306
- Liang, X., & Fan, Q. 2009. Application of Subcritical Water Extraction in Pharmaceutical Industry, *Journal of Material Science and Chemical Engineering*.
- Yudiono, K. 2011. Ekstraksi antosianin dari Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas*) dengan Teknik Ekstraksi Subcritical Water. *Jurnal Teknologi Pangan*, 2 (1):2-10
- Wahjono, H. 2007. Peran Mikrobiologi Klinik pada Penanganan Penyakit Infeksi. Undip Semarang
- Stephanandra, S. 2011. Isolat Bakteri *Shigella* dan Leukosit dari Anak-Anak Penderita Diare di Puskesmas Sindang Barang. Dapat diunduh: <http://repository.ipb.ac.id/handle/123456789/47544>
- Prihastika, E., dkk. 2013. Identifikasi *Salmonella* Sp. dan *Shigella* Sp. pada Tinja Anak dengan Diare yang Berobat di Puskesmas Rawat Inap Kota Pekanbaru

Perbedaan pH Saliva Perokok dan Bukan Perokok Sebelum dan Setelah Menyikat Gigi pada Mahasiswa Teknik Sipil Universitas Muhammadiyah Palembang

Yanti Rosita¹, Muhammad Rizki Pratama²

^{1,2}Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang

Submitted: January 2017 | Accepted: February 2017 | Published: March 2017

Abstrak

Merokok menimbulkan perubahan ekosistem rongga mulut karena merokok dapat menurunkan nilai pH pada saliva. Ada beberapa faktor yang dapat mempengaruhi pH saliva, salah satunya dengan melakukan kegiatan menyikat gigi dengan pasta gigi. Pada pasta gigi terdapat kandungan bikarbonat, fluor, serta sorbitol yang dapat menaikkan pH saliva. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan pH saliva perokok dan bukan perokok sebelum dan setelah menyikat gigi pada mahasiswa Teknik Sipil Universitas Muhammadiyah Palembang. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental semu dengan desain pretest dan posttest two group design. Sampel pada penelitian ini diambil dengan teknik purposive sampling dengan jumlah sampel sebanyak 38 orang yang terbagi menjadi 19 orang perokok dan 19 orang bukan perokok. pH saliva sebelum dan setelah menyikat gigi diambil dengan metode passive drool, kemudian diukur menggunakan pH meter Lutron PH-201, kemudian diinterpretasikan dan dianalisis menggunakan uji t berpasangan dan uji t tidak berpasangan. Hasil penelitian ini pada uji t berpasangan dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan bermakna pH saliva pada perokok sebelum dan setelah menyikat gigi dengan nilai p sebesar 0,0005 ($p < 0,05$), dan terdapat perbedaan bermakna pH saliva pada bukan perokok sebelum dan setelah menyikat gigi dengan nilai p sebesar 0,0005 ($p < 0,05$). Sedangkan hasil penelitian ini pada uji t tidak berpasangan dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna pH saliva sebelum menyikat gigi antara perokok dan bukan perokok dengan nilai p sebesar 0,252 ($p > 0,05$), dan tidak terdapat perbedaan bermakna pH saliva setelah menyikat gigi antara perokok dan bukan perokok dengan nilai p sebesar 0,080 ($p > 0,05$).

Kata Kunci : pH saliva, Perokok, Menyikat gigi

Abstract

Smoking cause ecosystem change of mouth cavity because smoking can decrease pH score in saliva. There are several factors affect the saliva pH, one of them is by brushing tooth with tooth paste. In tooth paste contain bicarbonat, fluor, and sorbitol which can increase saliva pH. The aim of this study is to determine the difference of smoker and non-smoker saliva pH before and after tooth brushing at civil engineer students university of muhammadiyahpalembang. This was an quasi experimental with two group pretest and posttest design. The sample of this research gathered by purposive sampling with 38 people divided by 19 people smokers and 19 non-smokers, saliva pH before and after brushing tooth acquaired by passive drool method, then analyzed by pH meter Lutron PH-201, then interpreted and analyzed using Paired T test and Independent Sample T test. The result of paired t test concluded that there is meaningful difference of saliva pH in smoker before and after tooth brushing with p value 0,0005 ($p < 0,05$), and there is meaningful difference of saliva pH in non-smoker before and after tooth brushing with p value 0,0005 ($p < 0,05$). Meanwhile, in independent sample T test concluded that there is no meaningful relation of saliva pH before tooth brushing between smoker and non-smoker with p value 0,252 ($p > 0,05$), and there is no meaningful relation of saliva pH after toothbrushing between smoker and non-smoker with p value 0,080 ($p > 0,05$).

Keywords: Saliva pH, smoker, tooth brushing

Pendahuluan

Perilaku merokok merupakan salah satu ancaman besar bagi kesehatan masyarakat dunia. Merokok menimbulkan beban kesehatan, sosial, ekonomi, dan lingkungan tidak saja bagi orang yang merokok (perokok) tetapi juga bagi orang lain. Di seluruh dunia, jumlah perokok kini mencapai 1,2 milyar orang dan 800 juta di antaranya berada di negara berkembang.¹

Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013, prevalensi perokok di Indonesia dari tahun ke tahun mengalami peningkatan. Sekitar 66 % laki-laki di Indonesia merokok. Sedangkan berdasarkan data *Global Adult Tobacco Survey* tahun 2011, 34,8% merupakan perokok aktif dengan 2,7% pada wanita dan dengan prevalensi 30 kali lipat dari prevalensi dari wanita yaitu 67% pada laki-laki.^{2,3}

Rongga mulut merupakan organ pertama yang terpapar oleh rokok. Salah satu sistem pertahanan dalam rongga mulut yaitu saliva. Saliva adalah cairan kompleks yang diproduksi oleh kelenjar saliva dan mempunyai peranan yang sangat penting dalam mempertahankan keseimbangan ekosistem di dalam rongga mulut. Saliva mengandung 99,5% H₂O dan 0,5% elektrolit dan protein. Protein saliva yang terpenting adalah amilase, lipase, dan lisozim. Protein-protein tersebut memiliki fungsi dalam proses pencernaan, memiliki sifat antibakteri, sebagai bahan pelarut menstimulasi kuncup kecap, membantu berbicara, menjaga higiene mulut, dan keseimbangan keasaman (pH) mulut. Selain itu, terkandung juga ion-ion di

dalam saliva salah satunya yaitu ion bikarbonat dalam jumlah besar dengan konsentrasi 50 sampai 90 mEq/liter, sekitar dua sampai empat kali dari konsentrasi di dalam plasma. Dalam pemeliharaan keseimbangan pH saliva, faktor yang paling penting adalah kapasitas *buffer*. Kapasitas *buffer* saliva pada dasarnya tergantung pada konsentrasi bikarbonat yang berkorelasi dengan laju aliran saliva karena jika terjadi penurunan laju aliran saliva maka kapasitas *buffer* akan menurun juga.^{4,5,6}

Sebuah penelitian menunjukkan bahwa merokok dapat mempengaruhi fisiologis dari saliva. Hal tersebut berpengaruh karena merokok dapat menghancurkan molekul dalam saliva yang berguna dalam melindungi rongga mulut. Merokok juga dapat menurunkan sekresi kapasitas *buffer* dalam saliva. Penurunan kapasitas *buffer* akan diikuti penurunan pH saliva.⁷

Terdapat beberapa faktor yang dapat mempengaruhi keseimbangan pH saliva, salah satunya yaitu dengan menyikat gigi dengan pasta gigi. Pasta gigi adalah bahan *semi aqueous* yang digunakan bersama-sama sikatgigi untuk membersihkan deposit dan memoles seluruh permukaan gigi sertamemberi rasa nyaman pada rongga mulut. Banyak jenis pasta gigi yang beredar dipasaran yang memiliki kandungan dan fungsi yang berbeda. Salah satu komponen pada pasta gigi yang dapat mempengaruhi pH saliva adalah natrium bikarbonat dan fluor dimana terjadi kenaikan nilai pH dari sebelum menyikat gigi. Selain bikarbonat dan fluor, kandungan sorbitol juga dapat menaikkan nilai pH saliva setelah menyikat gigi.^{8,9,10}

Selain itu, penelitian menunjukkan bahwa menyikat gigi dapat mempengaruhi pH saliva itu sendiri. Pada tahun 2014, Linardi melakukan penelitian di Makassar mengenai derajat keasaman (pH) saliva pada pengguna pasta gigi baking soda dan fluor. Dan didapatkan hasil bahwa terdapat peningkatan rerata pH saliva sebelum menyikat gigi dibandingkan rerata pH saliva setelah menyikat gigi dengan pasta gigi yang mengandung baking soda serta fluor.⁹

Oleh karena itu, melalui penelitian ini peneliti dapat diketahui seberapa besar perbedaan pH saliva antara perokok dan bukan perokok sebelum dan setelah menyikat gigi pada mahasiswa Teknik Sipil Universitas Muhammadiyah Palembang.

Metode Penelitian

Jenis penelitian ini adalah eksperimental semu dengan menggunakan desain *pretest* dan *posttest two group design*. Populasi dalam penelitian ini adalah mahasiswa Teknik Sipil Universitas Muhammadiyah Palembang, sedangkan yang menjadi sampel dalam penelitian ini adalah mahasiswa Teknik Sipil Angkatan 2013 Universitas Muhammadiyah Palembang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan oleh peneliti. Kriteria inklusi di dalam penelitian ini adalah mahasiswa Teknik Sipil Universitas Muhammadiyah Palembang. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah sampel merupakan alkoholisme, memakai alat orthodonti (kawat gigi), dan menggunakan protesa. Besar sampel dalam penelitian ini adalah sebanyak 38 sampel yang dibagi menjadi dua

kelompok, yakni 13 sampel kelompok perokok dan 13 sampel kelompok bukan perokok. Pengambilan sampel dalam penelitian ini dengan cara *non probability sampling* dengan teknik *purposive sampling*.

Pengumpulan data dalam penelitian ini melalui data primer. Data primer pada penelitian ini didapatkan dengan cara melakukan pengukuran pH saliva sebelum dan setelah menyikat gigi dengan menggunakan pH meter Lutron PH-201. Kegiatan menyikat gigi dilakukan dengan metode *Bass* selama 2 menit. Sebelum dilakukan pengambilan saliva, sampel diinstruksikan untuk menghindari asupan makanan dan minuman (kecuali air mineral) satu jam sebelumnya. Pengambilan saliva sebelum dan setelah menyikat gigi dilakukan dengan metode *passive drool*.

Penelitian ini dicatat dalam lembar pengumpulan data, kemudian dilakukan pengolahan data dengan cara *editing*, *coding*, *entry data*, dan *tabulating* sedangkan analisis data dilakukan dengan program *SPSS versi 16*.

Hasil

Analisis data dari hasil penelitian dapat dilihat pada beberapa tabel.

Berdasarkan tabel 1 dapat diketahui bahwa nilai rerata pH saliva perokok sebelum menyikat gigi lebih rendah dibanding setelah menyikat gigi yaitu 7,26 berbanding 7,39. pH saliva bukan perokok sebelum menyikat gigi yaitu 7,30 lebih rendah dibanding setelah menyikat gigi 7,47. Hal ini menunjukkan bahwa setelah menyikat gigi terjadi

peningkatan pH saliva pada perokok dan bukan perokok

Tabel 1. Data Deskriptif pH Saliva Perokok dan Bukan Perokok

Perlakuan	Rerata	Median	Std. Deviasi
Perokok			
Sebelum Menyikat Gigi	7,26	7,27	0,11
Setelah Menyikat Gigi	7,39	7,39	0,13
Bukan Perokok			
Sebelum Menyikat Gigi	7,30	7,32	0,13
Setelah Menyikat Gigi	7,47	7,49	0,14

Berdasarkan tabel 2 dapat diketahui bahwa jumlah sampel perokok terbanyak terdapat pada usia 21 tahun sebesar 6 sampel (63,1%), sedangkan jumlah sampel bukan perokok terbanyak terdapat pada usia 20 tahun sebesar 7 sampel (36,9%).

Tabel 2. Distribusi Frekuensi Karakteristik Sampel Berdasarkan Usia

Usia (tahun)	Bukan Perokok		Perokok		Jumlah	
	n	%	n	%	n	%
19	3	15,8	0	0	3	7,9
20	7	36,8	3	15,8	10	26,3
21	5	26,3	12	63,1	17	44,7
22	4	21,1	4	21,1	8	21,1
Total	19	100	19	100	38	100

Berdasarkan tabel 3 dapat diketahui bahwa jumlah sampel perokok terbanyak terdapat pada perokok dengan awal usia merokok di usia 15-19 tahun sebesar 12 sampel (63,2%). Jumlah sampel perokok terbanyak terdapat pada perokok dengan lama merokok 1-3 tahun sebesar 7 sampel (36,8%).

Tabel 3. Karakteristik Perokok

Karakteristik	N	Persentase
Awal Usia Merokok		
10-14 tahun	5	26,3
15-19 tahun	12	63,2
20-24 tahun	2	10,5
Lamanya Merokok		
1-3 Tahun	7	36,8
4-6 Tahun	6	31,6
7-9 Tahun	6	31,6

Berdasarkan tabel 4 dapat diketahui bahwa hasil uji perbedaan pH saliva perokok sebelum dan setelah menyikat gigi dengan uji t berpasangan menunjukkan nilai $p = 0,0005$ ($p < 0,05$). Maka dapat disimpulkan bahwa ada perbedaan bermakna pH saliva perokok sebelum dan setelah menyikat gigi. Hasil uji perbedaan pH saliva bukan perokok sebelum dan setelah menyikat gigi dengan uji t berpasangan menunjukkan nilai $p = 0,0005$ ($p < 0,05$). Maka dapat disimpulkan bahwa ada perbedaan bermakna pH saliva bukan perokok sebelum dan setelah menyikat gigi.

Tabel 4. Hasil Uji Perbedaan pH Saliva Sebelum dan Setelah Menyikat Gigi

Perlakuan	Rerata	Std. Deviasi	P Value
Perokok			
Sebelum Menyikat Gigi	7,26	0,11	0,0005
Setelah Menyikat Gigi	7,39	0,13	
Bukan Perokok			
Sebelum Menyikat Gigi	7,30	0,13	0,0005
Setelah Menyikat Gigi	7,47	0,14	

Berdasarkan tabel 5 dapat diketahui bahwa hasil uji perbedaan pH saliva sebelum menyikat gigi antara perokok dan bukan perokok dengan uji t tidak berpasangan

menunjukkan nilai $p = 0,252$ ($p > 0,05$). Maka dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna pH saliva sebelum menyikat gigi antara perokok dan bukan perokok.

Tabel 5. Hasil Uji Perbedaan pH Saliva Perokok dan Bukan Perokok Sebelum Menyikat Gigi

Kelompok	Rerata	Std. Deviasi	P Value
Perokok	7,26	0,11	0,252
Bukan Perokok	7,30	0,13	

Berdasarkan tabel 6 dapat diketahui bahwa hasil uji perbedaan pH saliva setelah menyikat gigi antara perokok dan bukan perokok dengan uji t tidak berpasangan menunjukkan nilai $p = 0,080$ ($p > 0,05$). Maka dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna pH saliva setelah menyikat gigi antara perokok dan bukan perokok.

Tabel 6. Hasil Uji Perbedaan pH Saliva Setelah Menyikat Gigi Antara Perokok dan Bukan Perokok

Kelompok	Rerata	Std. Deviasi	P Value
Perokok	7,39	0,13	0,080
Bukan Perokok	7,47	0,14	

Pembahasan

Perbedaan pH Saliva Perokok Sebelum dan Setelah Menyikat Gigi

Hasil uji perbedaan pH saliva perokok sebelum dan setelah menyikat gigi dengan uji t berpasangan menunjukkan nilai $p = 0,0005$ ($p < 0,05$) yang berarti bahwa ada perbedaan bermakna pH saliva perokok sebelum dan setelah menyikat gigi.

Terjadinya peningkatan pH saliva pada perokok disebabkan karena pengaruh kandungan pasta gigi yang digunakan pada penelitian ini. Pasta gigi yang digunakan pada penelitian ini terdapat kandungan sorbitol dan fluoride yang dapat mempengaruhi pH saliva.

Menurut Roeslan dan Sudjana (1996), kandungan sorbitol pada pasta gigi mempunyai keunggulan tidak mudah difermentasikan oleh bakteri sehingga dapat meningkatkan remineralisasi pada rongga mulut serta tidak menurunkan pH saliva sehingga saliva tetap bertahan atau stabil dalam pH tertentu. Selain sorbitol, terdapat juga fluor dimana sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Linardi (2014) terdapat perbedaan pH saliva sebelum dan setelah menyikat gigi dengan pasta gigi fluor. Hal tersebut dapat terjadi karena fluor memiliki sifat sebagai antibakteri yaitu dengan cara menghambat produksi asam oleh bakteri *Streptococci* yang bersifat kariogenik, selain itu fluor juga dapat menstimulasi sekresi saliva dimana sekresi saliva yang meningkat akan menyebabkan kapasitas buffer pun meningkat sehingga pH saliva akan meningkat juga.⁹⁻¹²

Perbedaan pH Saliva Bukan Perokok Sebelum dan Setelah Menyikat Gigi

Hasil uji perbedaan pH saliva bukan perokok sebelum dan setelah menyikat gigi dengan uji t berpasangan menunjukkan nilai $p = 0,0005$ ($p < 0,05$) yang berarti bahwa ada perbedaan bermakna pH saliva bukan perokok sebelum dan setelah menyikat gigi.

Keadaan pH saliva pada bukan perokok yang masih dalam batas normal tersebut

terjadi akibat dari mekanisme pengaturan saliva baik sehingga pH saliva dapat terjaga dalam batas normal. Terjadinya peningkatan pH saliva pada bukan perokok disebabkan karena pengaruh kandungan pasta gigi yang digunakan pada penelitian ini. Pasta gigi yang digunakan pada penelitian ini terdapat kandungan sorbitol dan fluoride yang dapat mempengaruhi pH saliva seperti yang dijelaskan sebelumnya.¹³

Perbedaan pH Saliva Sebelum Menyikat Gigi Antara Perokok dan Bukan Perokok

Hasil uji perbedaan pH saliva sebelum menyikat gigi antara perokok dan bukan perokok dengan uji t tidak berpasangan menunjukkan nilai $p = 0,252$ ($p > 0,05$) yang berarti bahwa tidak ada perbedaan bermakna pH saliva sebelum menyikat gigi antara perokok dan bukan perokok.

Hasil tersebut sesuai dengan penelitian Anwar (2014) yang menyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna pH saliva antara perokok dengan bukan perokok pada siswa SMK Warga Surakarta dan juga penelitian yang dilakukan oleh Palomares dkk (2014) yang dilakukan pada masyarakat yang menjadi relawan kesehatan di Valencia, Spanyol^{6,14}. Hal ini dapat dikarenakan pada penelitian ini kriteria lama merokok hanya dibatasi minimal 6 bulan aktif sebagai perokok, pada penelitian ini juga kriteria jumlah batang per hari tidak diketahui dan hanya dibatasi minimal 1 batang per hari, dan pada penelitian ini hanya didapatkan sampel pada rentang usia 20-22 tahun. Sedangkan lamanya sampel aktif sebagai perokok, lalu jumlah batang yang dikonsumsi per hari, dan

usia sampel berpengaruh terhadap pH saliva.^{13,15,16}

Lamanya sampel aktif sebagai perokok berpengaruh terhadap pH saliva. Menurut Khan dkk (2010) menyatakan bahwa penggunaan rokok jangka panjang akan menyebabkan depresi pada refleksi saliva. Asap rokok yang menyebar ke seluruh bagian rongga mulut dan reseptor rasa terkena paparan terus-menerus. Jika hal tersebut berlangsung dalam jangka waktu yang lama (>10 tahun) akan menyebabkan kurangnya sensitivitas dan perubahan reseptor dari indra perasa dan lama-kelamaan akan menyebabkan supresi pada refleksi saliva. Perubahan respon reseptor rasa dapat berdampak pada perubahan laju aliran saliva. Penurunan laju aliran saliva akan menyebabkan komponen anorganik dalam saliva juga akan menurun sehingga mengakibatkan turunnya pH saliva.^{15,17}

Seseorang dengan usia muda masih memiliki kemampuan pengaturan saliva. Sedangkan pada saat usia tua telah terjadi penurunan anatomis serta fisiologis dari rongga mulut khususnya kelenjar saliva. Seiring dengan meningkatnya usia, terjadi proses *aging*. Terjadi perubahan dan kemunduran fungsi kelenjar saliva, dimana kelenjar parenkim hilang yang digantikan oleh jaringan ikat dan lemak. Keadaan inilah yang menyebabkan menurunnya produksi saliva. Hal tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Marabessy (2013) dimana pada penelitiannya menunjukkan dimana volume saliva pada lansia terjadi penurunan yang menyebabkan pH saliva pun juga menurun.^{16,18}

Selain itu, jumlah batang rokok yang dikonsumsi oleh sampel juga berpengaruh terhadap pH saliva. Penelitian yang dilakukan oleh pada 32 sampel perokok diperoleh hasil terdapat hubungan bermakna antara jumlah rokok yang dikonsumsi per hari terhadap pH saliva. Hal tersebut terjadi karena semakin banyak jumlah batang rokok yang dikonsumsi maka akan terus menerus terpapar oleh zat nikotin di dalam rokok yang dapat mempengaruhi sekresi saliva.¹³

Perbedaan pH Saliva Setelah Menyikat Gigi Antara Perokok dan Bukan Perokok

Hasil uji perbedaan pH saliva setelah menyikat gigi antara perokok dan bukan perokok dengan uji t tidak berpasangan menunjukkan nilai $p = 0,080$ ($p > 0,05$) yang berarti bahwa tidak ada perbedaan bermakna pH saliva setelah menyikat gigi antara perokok dan bukan perokok.

Pasta gigi yang dipakai untuk kegiatan sikat gigi pada penelitian ini mengandung fluoride yang dapat meningkatkan pH saliva dengan cara stimulasi sekresi saliva¹⁹. Jadi, tidak terdapatnya perbedaan bermakna pH saliva setelah menyikat gigi antara perokok dan bukan perokok karena pada kelompok perokok kemungkinan belum terjadi penurunan sekresi saliva yang dapat menurunkan pH saliva. Hal ini sesuai dengan penelitian Khan (2010) tentang efek merokok terhadap sekresi saliva dengan metode stimulasi kelenjar saliva dengan nikotin pada perokok, pada penelitian tersebut didapatkan kesimpulan bahwa merokok tidak mempengaruhi sekresi saliva. Hal tersebut juga dapat bermakna bahwa kegiatan

menyikat gigi dengan pasta gigi dapat menaikkan pH saliva tidak hanya pada bukan perokok namun juga pada perokok. Seperti yang sudah dibahas sebelumnya, hal ini dapat dikarenakan pada penelitian ini kriteria lama merokok hanya dibatasi minimal 6 bulan aktif sebagai perokok, pada penelitian ini juga kriteria jumlah batang per hari tidak diketahui dan hanya dibatasi minimal 1 batang per hari, dan pada penelitian ini hanya didapatkan sampel pada rentang usia 20-22 tahun. Sedangkan lamanya sampel aktif sebagai perokok, lalu jumlah batang yang dikonsumsi per hari, dan usia sampel berpengaruh terhadap pH saliva.^{13,15,16}

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan yang telah dilakukan mengenai Perbedaan pH saliva perokok dan bukan perokok sebelum dan setelah menyikat gigi pada mahasiswa Teknik Sipil Universitas Muhammadiyah Palembang, maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Rerata pH saliva perokok maupun bukan perokok sebelum menyikat gigi lebih rendah dibanding setelah menyikat gigi
2. Terdapat perbedaan bermakna pH saliva perokok sebelum dan setelah menyikat gigi dengan nilai p sebesar 0,0005 ($p < 0,05$), dan pH saliva bukan perokok sebelum dan setelah menyikat gigi dengan nilai p sebesar 0,0005 ($p < 0,05$).
3. Tidak terdapat perbedaan bermakna pH saliva sebelum menyikat gigi antara perokok dan bukan perokok dengan nilai p sebesar 0,252 ($p > 0,05$) dan pH

saliva setelah menyikat gigi antara perokok dan bukan perokok dengan nilai p sebesar 0,080 ($p > 0,05$).

Saran

Bagi penelitian selanjutnya diharapkan dapat melakukan penelitian pada berbagai faktor lain yang mempengaruhi pH saliva dan karakteristik perokok seperti lamanya sampel aktif merokok, usia perokok, dan jumlah batang rokok yang dikonsumsi per hari. Selain itu juga dapat melakukan penelitian dengan pasta gigi dengan kandungan yang berbeda dan metode menyikat gigi yang berbeda.

Daftar Pustaka

1. Pusdatin Kemenkes RI. 2015. Perilaku Merokok Masyarakat Indonesia. Kemenkes RI. Jakarta.
2. Balitbang Kemenkes RI. 2013. Riset Kesehatan Dasar; RISKESDAS. Jakarta: Balitbang Kemenkes RI.
3. Global Adult Tobacco Survey. 2011. Global Adult Tobacco Survey: Indonesia Report 2011. www.who.int/tobacco/surveillance/survey/gats/indonesia_report.pdf (diakses pada tanggal 20 Agustus 2016)
4. Sherwood, L. 2007. Fisiologi Manusia Dari Sel Ke Sistem Edisi 7. EGC: Jakarta.
5. Guyton, A.C., dan Hall, J.E. 2008. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi 11. EGC. Jakarta.
6. Palomares, C.F. 2004. Unstimulated salivary flow rate, pH and buffer capacity of saliva in healthy volunteers. Juni 2004; 96(11): hal. 773-777.
7. Rosen, F.S. 2001. Anatomy and Physiology of the Salivary Glands. <http://www.utmb.edu/otoref/grnds/Salivary-Gland-2001-01/Salivary-gland-2001-01-ppt.pdf> (diakses 20 Agustus 2016).
8. Sarebni, I.S. 2014. Pengaruh Paparan Fluorida Oral Dalam Pasta Gigi Dengan Dosis bertingkat Terhadap Gambaran Mikroskopis Lambung Mencit BALB/C Usia 3-4 Minggu. Semarang: Universitas Diponegoro (*skripsi*).
9. Linardi, A.N. 2014. Perbedaan pH Saliva Antara Pengguna Pasta Gigi Yang Mengandung Baking Soda Dan Pengguna Pasta Gigi Yang Mengandung Fluor. Universitas Hassanudin Makassar (*skripsi*).
10. Roeslan, B.O., dan Sudjana, M.R. 1996. Pola pH Air Liur Setelah Mengunyah Permen Karet Dengan Pemanis Sorbitol dan Pemanis Sukrosa. Jakarta: Majalah Ilmiah Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Trisakti.
11. Ismi'anifatun, D. 2012. Perbedaan pH Saliva Sebelum dan Sesudah Menggosok Gigi Dengan Pasta Gigi Yang Mengandung Sorbitol dan Xylitol Pada Pasien DM Di RSUD Tugurejo. Semarang.
12. Setia, R., dan Handajani J. 2010. Mengonsumsi Minuman Beralkohol dapat Menurunkan Derajat Keasaman dan Volume Saliva. *Dentika*; 15(1), 16, 18.
13. Pramesta, B.D. 2014. Deteksi Derajat Keasaman (pH) Saliva Pada Pria Perokok Dan Non-perokok. Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah (Sripsi).
14. Anwar, M.F.K. 2014. Perbandingan pH saliva dan indeks karies gigi antara siswa perokok dan bukan perokok di SMK Warga Surakarta. Surakarta: Universitas Sebelas Maret (Tesis).
15. Khan, G.J., Muhammad, J., dan Muhammad, I. 2010. Effect of smoking on salivary flow rate. Department of physiology & anatomy, khyber medical college and department of physiology, kabir medical college, Peshawar, Pakistan.
16. Chrismawaty, E. 2006. Peran struktur mukosa rongga mulut dalam mekanisme blockade fisik terhadap iritan. *MIKGI*; 2006:V: 244-9.
17. Almeida. 2008. Saliva Composition and Functions: a comprehensive review. The journal of contemporary dental practice, volume 9, no. 3, march 1, 2008.

18. Marasabessy, F.A. 2013. Hubungan volume dan ph saliva pada lansia. Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hassanudin Makassar (*Skripsi*).
19. Bardow, A., Lagerloff, Nauntofte, B., dan Tenovuo, J. 2008. The role of saliva. Dental Caries The disease and Its Clinical Management. 2nd ed. Australia: Blackwell munksgaard Ltd. hal. 203.

Laporan Kasus: Psoriasis Pustulosa Generalisata dengan Kejadian Berulang pada Kehamilan Hingga Masa Nifas yang Diterapi dengan Siklosporin

Nia Ayu Saraswati¹, Eva Krishna Sutedja²

^{1,2}Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin-Fakultas Kedokteran Universitas
Pajajaran/Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung

Submitted: January 2017 | Accepted: February 2017 | Published: March 2017

Abstrak

Psoriasis pustulosa generalisata (PPG) adalah salah satu varian psoriasis pustulosa akut. PPG dapat dipicu berbagai faktor, salah satunya adalah kehamilan. Penyakit ini pada kehamilan dapat menyebabkan komplikasi maternal dan mengancam keselamatan janin. Penanganan kasus PPG pada kehamilan memerlukan pemilihan terapi efektif yang juga aman bagi janin dan bayi saat fase menyusui, salah satunya adalah siklosporin. Dilaporkan sebuah kasus PPG yang diinduksi kehamilan pada kehamilan kedua seorang wanita berusia 21 tahun yang telah mengkonsumsi kortikosteroid jangka panjang dan mengalami hipokortisol. Manifestasi klinis timbul sejak usia kehamilan memasuki trimester kedua dan berlanjut setelah melahirkan hingga masa nifas berakhir. Pasien memiliki riwayat PPG berulang sejak enam tahun yang lalu. Siklosporin diberikan pada masa postpartum dengan dosis awal 0,8 mg/kgBB/hari setelah mengalami rekalsitrasi terhadap pengobatan kortikosteroid sistemik dosis tinggi saat kehamilan. Perbaikan klinis terjadi setelah pemberian siklosporin dengan dosis 2,5 mg/kgBB/hari selama satu minggu. Pemberian kortikosteroid tetap diberikan dengan penurunan dosis secara bertahap dan dihentikan pada pengamatan hari ke-101. Perubahan hormonal dan imunitas selama kehamilan berperan penting dalam mencetuskan PPG. Selama kehamilan terjadi perubahan rasio estrogen dan progesteron yang akan mempengaruhi keadaan sistem imunitas selama kehamilan. Kortikosteroid sistemik menjadi pilihan terapi utama pada kasus PPG berat dalam kehamilan, namun siklosporin dapat digunakan pada kasus refrakter terhadap kortikosteroid dosis tinggi. Pada pasien ini PPG mengalami perbaikan setelah pemberian siklosporin 2,5 mg/kgBB/hari dan kortikosteroid sistemik tetap diberikan karena adanya kondisi hipokortisol. Penggunaan kortikosteroid jangka panjang dapat memberikan efek samping berupa moon face, hipertrikosis, atrofi kulit, dan osteoporosis. Selain itu gangguan maternal dapat terjadi, bayi pada kasus ini lahir dengan berat badan lahir rendah karena penggunaan kortikosteroid selama kehamilan.

Kata Kunci: *Psoriasis pustulosa generalisata, rekurensi, kehamilan*

Abstract

Generalized pustular psoriasis (GPP) is a distinctive acute variant of psoriasis. GPP is characterized by fever as prodromal manifestation that lasts several days and a sudden generalized eruption of sterile pustules. One of the provoking factor is hormonal alteration during pregnancy. A 21 years old woman came with generalized pustular psoriasis manifestation and hypocortisol condition. The clinical manifestations arised in first trimester and recurred during second and third trimester of pregnancy which persisted after delivery and puerperium period. The patient had 3 times recurrent GPP history when she was not pregnant in the last six years. Cyclosporine was administered 0,8 mg/kgbw/day after recalcitrant treatment of high dose systemic corticosteroid but clinical resolution appeared after one weeks administration of 2,5mg/kgbw/day cyclosporine. Systemic corticosteroid was continued with gradual dose reduction until 101st day follow up. Alteration of estrogen and progesterone ratio affect to immunological condition during pregnancy and puerperium trigering GPP. Systemic corticosteroid is the major treatment for this condition, but when the recalcitrant cases to high dose corticosteroid happened, cyclosporine is one of the effective and safe treatment. In this patient, the generalised pustular disappeared after one week administration of 2,5 mg/kgbw/day cyclosporine and systemic corticosteroid was continued due to hypocortisol condition. Long term high dose corticosteroid side effect appeared such as moon face, hypertrichosis, striae atrophy, and osteoporosis. There were no maternal disturbance, but the baby girl born with low birth weight due to systemic corticosteroid exposure during pregnancy.

Keywords: *Generalized pustular psoriasis, Recurrant, Pregnancy*

Pendahuluan

Psoriasis pustulosa generalisata (PPG) atau dikenal juga dengan Psoriasis Von Zumbach adalah salah satu varian psoriasis pustulosa yang akut dan berat.¹ Psoriasis pustulosa generalisata dapat timbul pada semua usia, sering terjadi pada usia 15-30 tahun dan jarang terjadi pada usia dibawah 10 tahun.² Manifestasi klinis PPG ditandai dengan munculnya erupsi pustula steril, berukuran 2-3 mm, dengan distribusi generalisata yang terasa nyeri dan didahului dengan gejala sistemik berupa demam tinggi.^{1,2} Pada awalnya kelainan kulit berupa makula eritema dengan sejumlah pustula yang kemudian menyatu membentuk *lake of pus*. Erupsi timbul terutama pada badan, ekstremitas, bantalan kuku, telapak tangan, dan telapak kaki.¹ Diagnosis PPG dapat ditegakkan dengan anamnesis, gambaran klinis yang khas dan pemeriksaan histopatologi.³ PPG dapat menyebabkan komplikasi yang mengancam jiwa seperti pada keadaan hipokalsemia, superinfeksi bakteri, sepsis, dan dehidrasi.¹

Etiologinya hingga saat ini belum diketahui dengan pasti, namun dikaitkan dengan predisposisi genetik.^{1,4} PPG diduga dipicu oleh infeksi, stres psikis, iritasi pengobatan topikal, dan penghentian mendadak terapi kortikosteroid sistemik.^{1,4-6} Selain itu, PPG dapat juga diinduksi oleh perubahan hormonal, seperti pada kehamilan.⁴ Kasus PPG pada kehamilan telah banyak dilaporkan.⁴ Beberapa kasus dilaporkan sebagai impetigo herpetiformis (IH).^{7,8} Gambaran klinis IH serupa dengan

PPG sehingga sering tumpang tindih dalam penegakan diagnosisnya.⁷ PPG dan IH dapat dibedakan dari anamnesis. PPG yang diinduksi oleh kehamilan, selalu memiliki riwayat penyakit psoriasis pustulosa sebelumnya diluar periode kehamilan dan biasanya memiliki riwayat keluarga dengan penyakit psoriasis.^{1,2} Hal ini berbeda dengan IH, yang hanya dipicu oleh adanya perubahan hormonal selama kehamilan, postpartum, masa *post menopause* ataupun penggunaan kontrasepsi hormonal. IH tidak timbul diluar periode kehamilan dan tidak ditemukan riwayat keluarga dengan penyakit psoriasis.^{1,8}

PPG yang diinduksi oleh kehamilan biasanya terjadi pada trimester ketiga kehamilan, namun dapat juga terjadi pada usia kehamilan lebih awal. Gambaran klinis berupa gejala sistemik dan lesi yang timbul sesuai dengan gambaran klinis PPG.¹ Penyakit ini pada kehamilan dapat menyebabkan abortus spontan, lahir mati dan kelahiran prematur, sehingga prioritas perhatian dalam pengelolaannya adalah pencegahan komplikasi maternal dan pemantauan keselamatan janin.^{1,8}

Berdasarkan data rawat inap Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin (IKKK), Rumah Sakit dr. Hasan Sadikin (RSHS) Bandung, selama dua tahun terakhir, pada periode Januari 2013-Desember 2014 terdapat 4 kasus PPG yang diinduksi kehamilan dan 2 kasus IH. Berikut dilaporkan satu kasus psoriasis pustulosa generalisata pada seorang wanita G2P0A1 berusia 21 tahun.

Laporan Kasus

Seorang wanita, 21 tahun, suku Sunda, Islam, pendidikan terakhir SMA (tamat), ibu rumah tangga, dirawat dua kali di bagian IKKK RSHS di bulan September 2014 selama 14 hari dan November 2014 selama 30 hari. Pasien dirawat dengan keluhan utama timbulnya bercak kemerahan disertai beruntus-beruntus berisi cairan keruh yang telah ada sebelumnya pada lengan atas kanan dan kiri meluas ke perut, dada dan hampir seluruh tubuh yang terasa nyeri.

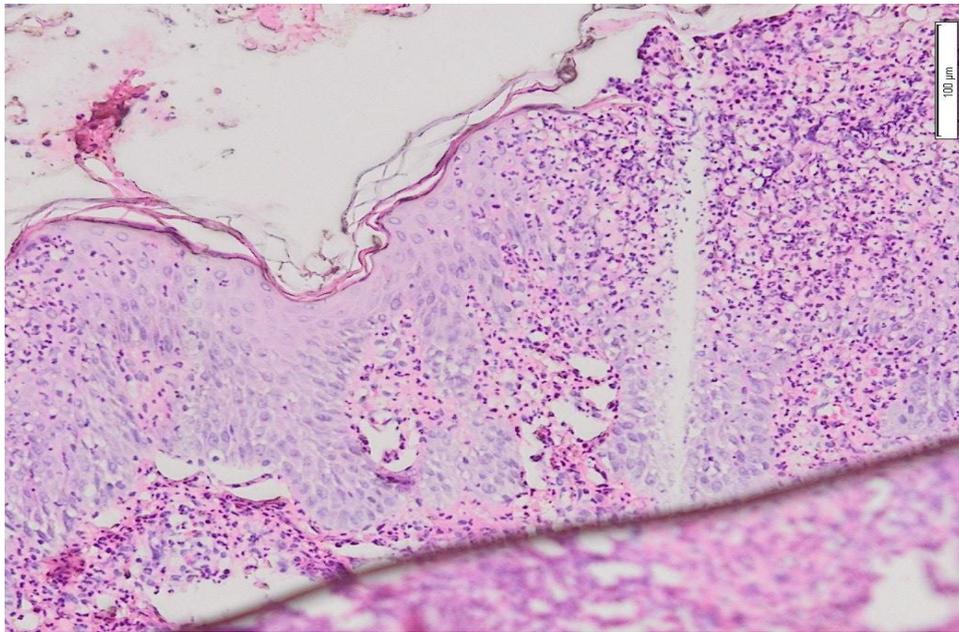
Pada perawatan pertama, sejak tujuh hari sebelum masuk rumah sakit pasien mengeluhkan kelainan kulit berupa bercak kemerahan disertai beruntus-beruntus berisi cairan keruh di lengan atas kanan yang kemudian menyatu membentuk kumpulan beruntus yang luas. Keluhan disertai demam dan nyeri pada bagian kulit yang mengalami kelainan sejak dua hari sebelum beruntus-beruntus muncul. Keluhan tidak disertai rasa gatal. Saat itu pasien sedang hamil kedua dengan usia kehamilan 26-27 minggu.

Pasien merasa cemas kehamilan saat ini akan mengalami keguguran seperti kehamilan pertamanya. Riwayat sering berketombe pada rambut diakui. Riwayat adanya keluhan bercak tebal menimbulkan, berlapis dengan dasar kulit kemerahan disertai sisik seperti mika yang hilang timbul di daerah siku, lutut, lengan ataupun bokong pernah dialami saat berusia 15 tahun. Riwayat keluarga dengan keluhan berupa beruntus-beruntus berisi cairan keruh di seluruh tubuh seperti yang dikeluhkan pasien diakui, yaitu nenek pasien. Sejak enam tahun terakhir pasien sudah tujuh kali di rawat inap dengan keluhan yang sama,

didiagnosis dengan psoriasis pustulosa generalisata berdasarkan hasil biopsi dan mendapatkan terapi metotreksat tablet 3x2,5 mg hingga 3x5 mg, selang 12 jam/minggu.

Hasil pemeriksaan fisik didapatkan tanda vital dan status gizi dalam batas normal. Status generalis pada ekstremitas atas dan bawah terdapat *Pitting nail* (+/+). Status dermatologikus didapatkan lesi dengan distribusi generalisata, pada hampir seluruh bagian tubuh kecuali kulit kepala berambut, kedua telapak tangan dan telapak kaki, multipel, sebagian konfluens, sebagian bentuk bulat, sebagian tidak teratur, ukuran terkecil 0,1x0,1x0,1 cm dan ukuran terbesar 6x5x0,2cm, batas tegas, sebagian besar menimbulkan, kering, berupa makula eritema, dengan pustula pada permukaannya, skuama kolaret, krusta pustulosa dan *lake of pus* (+) pada lengan atas kanan kiri. Pada payudara dan pinggang tampak lesi multipel, diskret, bentuk memanjang, ukuran terkecil 3x0,2x0,1 cm hingga ukuran terbesar 7x0,2x0,1cm, batas tegas, menimbulkan, kering, berupa *strie gravidarum*.

Hasil mikroskopis langsung dari pustula di lengan kanan atas dengan pewarnaan Gram ditemukan banyak sel polimorfonuklear (PMN) dan tidak ditemukan bakteri Gram negatif maupun Gram positif. Hasil urinalisis rutin didapatkan leukosit banyak, sel epitel banyak, bakteri (+), kristal (+). Pemeriksaan histopatologis didapatkan gambaran *psoriasiform* ringan pada epidermis, adanya eksosistosis sel radang PMN pada epidermis mulai dari lapisan spinosum sampai lapisan korneum membentuk mikroabses *Kogoj* dan



Gambar 1. Tampak reaksi psoriasiformis ringan epidermis, ekosisosis sel radang PMN pada epidermis mulai dari stratum spinosum membentuk *spongiosiformis pustule of kogoj* sampai lapisan stratum korneum membentuk mikroabses Monroe

Monroe, pada papila dermis tampak pelebaran pembuluh darah disertai sebaran masif sel radang PMN, sehingga disimpulkan sebagai PPG. Hasil pemeriksaan histopatologis dapat dilihat pada Gambar 1. Diagnosis kerja pada pasien ini adalah psoriasis pustulosa generalisata pada G2P0A1 26-28 minggu.

Pasien mendapatkan terapi topikal berupa kompres terbuka dengan larutan NaCl 0,9% 2x sehari pada lesi pustula dan krim hidrokortison 2,5% 2x/hari pada wajah. Penderita dikonsulkan ke bagian Ilmu Kedokteran Jiwa untuk mencari faktor pencetus, didapatkan adanya gangguan penyesuaian, mendapatkan terapi amitriptilin 1x12,5mg/hari per oral (PO).

Pengobatan yang diberikan deksametason dengan dosis 10 mg/hari IV (5mg-0-5mg) disertai pemberian ranitidin 2x50mg/hari IV (50mg-0-50mg). Perbaikan

klinis didapatkan berupa mulai mengeringnya lesi lama dan tidak timbul lesi baru, setelah hari ke-3 pemberian deksametason. Penderita diperkenankan pulang pada hari ke-13 perawatan, dengan pengobatan rawat jalan berupa metil prednisolon 32 mg/hari PO untuk tiga hari pertama, selanjutnya dosis diturunkan menjadi 16 mg/hari PO dan diberikan juga sulfat ferrosus tablet 300mg satu tablet/hari PO, kalsium laktat tablet 500mg satu tablet/hari PO.

Penderita kontrol ke RSHS setiap satu minggu sekali. Mulai hari ke-7 rawat jalan dosis metil prednisolon diturunkan menjadi 12mg/hari PO, namun pada hari ke-19 rawat jalan keluhan beruntus-beruntus muncul kembali, awalnya di lengan dan kemudian meluas hampir ke seluruh tubuh, sehingga pasien kembali dirawat inap.

Pada rawat inap ke-2, penderita juga mengeluhkan adanya keputihan yang banyak,

terasa gatal, berwarna putih seperti susu pecah dan tidak berbau menyengat yang dirasakan sejak 1 minggu SMRS. Penderita didiagnosis kerja sebagai psoriasis pustulosa generalisata + kandidiasis vulvovaginalis + G2P0A1 gravida 34-35 minggu. Penderita mendapatkan terapi topikal berupa kompres terbuka dengan Nacl 0,9% 2x/hari untuk lesi pustula, krim Decubal[®] 2x/hari untuk kulit yang kering dan terapi sistemik berupa deksametason 10 mg/hari IV (10-0-0 mg), ranitidin 2x50 mg IV serta flukonazol 150 mg tab PO (*single dose*). Penderita masih mengeluhkan adanya keputihan hingga hari ke-7 paska pemberian flukonazol, Penderita mendapatkan diagnosis kerja berupa bakterial vaginosis dan diberikan terapi metronidazol 2x500 mg/hari PO, selama tujuh hari. Hasil pemeriksaan kadar kortisol serum pagi 1,09 mg/dL, penderita didiagnosis sebagai hipokortisol ec. supresi adrenal eksogen. Lesi kulit baru masih timbul sehingga dosis deksametason dinaikan menjadi 2x10mg (15-0-5 mg)/hari IV.

Pada hari ke-20 perawatan penderita mengalami ketuban pecah dini, dan dilakukan terminasi kehamilan dengan sectio caesaria keesokan harinya atas indikasi gawat janin. Penderita melahirkan bayi perempuan, berat badan lahir 2005 gram, skor apgar 1 menit= 5, skor apgar 5 menit= 9. Penderita sempat mengalami kejang tonik klonik dua kali masing-masing selama 1 menit, satu jam setelah operasi di ruangan pemulihan dan 5 jam setelah operasi di bangsal rawat inap. Penderita kemudian dikonsultasikan ke bagian Neurologi, didiagnosis sebagai bangkitan parsial tidak spesifik dan diberikan terapi diazepam 5mg IV serta disarankan untuk melakukan CT Scan dan EEG.

Penderita mengalami perbaikan klinis setelah persalinan dan diperkenankan untuk pulang pada hari ke-30 perawatan setelah mendapatkan penurunan bertahap dosis deksametason, mulai 15mg/hari hingga 10 mg/hari. Saat penurunan dosis deksametason mulai dilakukan, lesi mulai muncul kembali dan didapatkan hasil pemeriksaan fisik



Gambar 2. (2a) Tampak striae atrofi dan (2b) *Moon face* dan hipertrikosis akibat efek samping penggunaan kortikosteroid jangka panjang



Gambar 3. (3a) Lesi kulit sebelum pengobatan. Tampak *lake of pus* ditunjukkan tanda panah. (3b) Perbaikan lesi setelah pengobatan, lesi menyembuh dengan makula hiperpigmentasi.

generalis berupa kepala: *moonface* (+), hipertrikosis(+), ekstremitas atas dan bawah: telangiectasi (+), dada: striae atrofi (+). Kemudian penderita mendapatkan dosis inisial siklosporin 50 mg, setelah didapatkan hasil pemeriksaan laboratorium darah dan urin yang normal. Terapi saat pulang mendapatkan metil prednisolon 64 mg/hari PO yang diturunkan bertahap dan siklosporin kaplet 1x50mg/hari. Hingga pengamatan hari ke 14 rawat jalan, perbaikan klinis tidak optimal, masih ditemukan lesi kulit baru. Keluhan *moon face* dan striae atrofi makin menonjol dikeluhkan pasien.

Dosis siklosporin dinaikan menjadi 2x100 mg/hari PO dengan metil prednisolon diberikan dengan *tapering off*, penurunan sebesar 10-20 mg metil prednisolon per minggu. Pengamatan hari ke 25 rawat jalan, yaitu satu minggu setelah pemberian siklosporin dosis 2x100 mg/hari didapatkan perbaikan klinis berupa tidak timbulnya lesi kulit baru dan mengeringnya sebagian lesi. Metil prednisolon dihentikan setelah penurunan bertahap pada pengamatan hari ke-101.

Diskusi

Psoriasis pustulosa generalisata merupakan varian dari psoriasis pustulosa yang dapat terjadi akut,^{1,2} subakut, ataupun kronis.² PPG dapat timbul pada semua usia, namun paling sering terjadi pada usia 15-30 tahun.¹ PPG pada kasus ini terjadi pada seorang wanita berusia 21 tahun.

Sebagian besar pasien PPG, menderita psoriasis vulgaris sebelum manifestasi klinis PPG timbul.² Manifestasi klinis PPG dipicu oleh berbagai faktor seperti infeksi,¹ hipokalsemia yang disebabkan hipoparatiroidisme, penghentian mendadak kortikosteroid sistemik,^{2,4} kortikosteroid topikal poten yang diberikan secara oklusif, penghentian mendadak obat siklosporin^{1,2} dan iritasi terapi topikal, seperti *tar coal* dan *dithranol*.¹ Pasien sudah mengalami gejala PPG berulang sejak 6 tahun yang lalu, diawali dengan gejala psoriasis vulgaris berupa plak eritema di daerah predileksi yang berulang, dan kelainan kulit timbul biasanya karena dipicu oleh stres psikis dan infeksi.

Psoriasis pustulosa generalisata juga dapat diinduksi oleh kehamilan.^{1,2,4} Murase dkk, melaporkan 23% kasus psoriasis mengalami perburukan saat kehamilan dan 65% kasus mengalami perburukan saat periode *post partum*.⁹ Pada kedua penelitian ini, perburukan terjadi pada usia kehamilan trimester ketiga.^{9,10} Psoriasis yang timbul pada kehamilan juga dapat terjadi pada usia kehamilan lebih awal,^{1,2} pada periode nifas,^{1,2,11} dan penggunaan kontrasepsi hormonal.¹ Pada kasus ini, terjadi pada seorang ibu dengan G2P1A0 yang telah timbul gejala PPG sejak usia kehamilan 12-14 minggu dan berulang pada tiap trimester kehamilan hingga kelahiran dan masa nifas.

Psoriasis pustulosa pada kehamilan didefinisikan oleh beberapa peneliti sebagai impetigo herpetiformis (IH),^{2,4} namun sebagian peneliti lainnya membedakan kedua diagnosis ini.¹ IH didefinisikan pertama kali oleh Von Hebra pada tahun 1872 sebagai dermatosis pustulosa primer pada wanita hamil, sedangkan PPG pertama kali dideskripsikan oleh Von Zumbusch pada tahun 1910.⁴ Hingga saat ini masih banyak perdebatan diantara para peneliti dalam mendefinisikan IH dan psoriasis pustulosa dalam kehamilan.¹

Pasien dengan diagnosis IH tidak memiliki riwayat psoriasis sebelum kehamilan,^{1,12} terdapat kecenderungan mengalami gejala psoriasis pustulosa pada setiap kehamilan, tidak memiliki faktor pencetus lain,¹ tidak memiliki riwayat keluarga yang menderita psoriasis dan akan mengalami resolusi yang cepat setelah

melahirkan.^{1,11,12} Kasus ini bukan IH karena pasien telah mengalami gejala PPG sejak usia 15 tahun, telah berulang sebanyak 4 kali di luar masa kehamilan, dan terus berlanjut setelah masa nifas. Pasien juga memiliki riwayat keluarga yang mendukung PPG yaitu nenek pasien juga memiliki kelainan kulit berulang dan kronis berupa pustula generalisata.

Perubahan hormonal dan imunitas selama kehamilan berperan penting dalam mencetuskan psoriasis.¹³ Kadar sitokin yang dihasilkan sel Th2 mengalami penurunan progresif selama kehamilan trimester dua dan tiga, yang akan menyebabkan peningkatan sel Th1. Sel Th1 akan memproduksi mediator proinflamasi seperti IL2, IFN- γ dan IL 12 yang menyebabkan kerusakan jaringan, antara lain pada epidermis dan dermis pasien psoriasis.¹⁴

Estrogen selama kehamilan juga menstimulasi produksi IL-2, IL-10, IFN- γ dan menghambat produksi TNF pada sel mononuklear di peredaran darah tepi. Progesteron pada kehamilan bersifat immunosupresif, yang akan menurunkan respon proliferasi sel T. Selama kehamilan terjadi perubahan rasio estrogen dan progesteron, yang akan mempengaruhi keadaan sistem imunitas selama kehamilan.⁹ Fluktuasi hormonal yang terjadi menyebabkan gangguan proliferasi keratinosit dan memicu inflamasi di epidermis dan dermis, namun mekanisme pastinya masih memerlukan penelitian lebih dalam.³ Boyd dkk menyatakan progesteron berperan langsung dalam proliferasi keratinosit.¹⁵ Murase dkk menyatakan adanya perbaikan klinis psoriasis

selama kehamilan yang disebabkan peningkatan kadar estrogen.⁹ Pada kehamilan ini, pasien mengalami rekurensi penyakit sebanyak 5 kali. Selain karena fluktuasi hormonal yang fisiologis terjadi, rekurensi pada pasien juga disebabkan faktor lain yaitu stres psikis dan adanya infeksi. Kehamilan saat ini merupakan kehamilan kedua bagi pasien, dengan riwayat abortus sebelumnya sehingga pasien sangat mengkhawatirkan kehamilannya. Selain itu infeksi pada genitalia interna yaitu kandidiasis vulvovaginalis dan bakterial vaginosis menjadi salah satu pemicu perburukan klinis PPG pada rawat inap kedua.

Manifestasi klinis PPG diawali dengan demam beberapa hari disertai mialgia dan mual¹⁰ sebelum erupsi kulit timbul, kemudian diikuti timbulnya secara mendadak erupsi pustula steril generalisata berukuran 2-3 cm.⁴ Dasar pustula berupa makula eritema yang kemudian menyatu, menandakan bertambah beratnya penyakit.¹ Lesi dapat menyebar terutama di badan, ekstremitas bagian fleksor dan dapat juga menyerang telapak tangan, telapak kaki, serta genitalia.²

Pustula yang timbul dapat menyatu dan membentuk kumpulan pus yang disebut *lake of pus*, kemudian akan mulai mengering dalam beberapa hari meninggalkan skuama kolaret atau krusta dan makula hiperpigmentasi.¹ Pustula baru dapat timbul saat makula eritema muncul dan didahului gejala prodormal berupa demam yang menonjol.² Gambaran klinis ini menimbulkan pola gejala yang khas pada PPG berupa demam dan erupsi pustula yang muncul bergantian.¹ Pada pasien ini didapatkan

manifestasi klinis khas PPG berupa keluhan prodormal yaitu demam dan nyeri pada lesi dua hari sebelum erupsi pustulosa generalisata timbul. Pustula dengan dasar kulit eritema awalnya timbul di lengan, badan dan meluas ke hampir seluruh tubuh, namun tidak terdapat pustula pada telapak tangan dan telapak kaki. Lesi pustula kemudian meluas membentuk *lake of pus*. Setelah terapi kompres terbuka dilakukan, pustula mengering dalam satu hingga dua hari meninggalkan skuama kolaret dan makula hiperpigmentasi. Lesi baru yang akan timbul selalu didahului dengan makula eritema disertai gejala demam dan nyeri.

Kelainan yang timbul pada PPG dapat juga menyerang kuku seperti *pitting nail*, *oil drop* dan *salmon patches*, hiperkeratosis subungual, onikolisis dan *splinter haemorrhages*.¹ *Pitting nail* dilaporkan sebagai kelainan kuku terbanyak yang terjadi pada psoriasis.¹⁶ Kelainan ini menandakan adanya keratinisasi abnormal pada kuku, dimulai dengan adanya fokus-fokus sel parakeratosis di matriks kuku yang kemudian menjalar ke lempeng kuku seiring dengan pertumbuhan kuku. Saat mencapai lempeng kuku superfisial, fokus sel parakeratosis akan mengalami deskuamasi dan terlepas, sehingga menunjukkan gambaran lekukan dangkal pada lempeng kuku.¹⁷ Pada pasien ini hanya ditemukan *pitting nail* sebagai kelainan kuku, yang telah ada sejak keluhan awal PPG timbul. Mukosa bukal dan lidah dapat mengalami kelainan, berupa *geographic tongue* dan *fissure tongue* yang menetap.² Pada pasien ini tidak pernah ditemukan adanya keterlibatan mukosa

dan lidah.

Pemeriksaan laboratorium PPG pada kehamilan biasanya akan ditemukan leukositosis dengan neutrofilia dan limfopenia, peningkatan laju endap darah, anemia defisiensi zat besi serta hipoalbuminemia. Kelainan lain yang dapat ditemukan berupa hipoparatiroid, hipokalsemia dan penurunan kadar vitamin D.¹ Pada kasus ini didapatkan leukositosis dan hipoalbuminemia ringan serta anemia. Pustula pada PPG bersifat steril, namun jika ditemukan bakteri maka diperkirakan adanya infeksi sekunder. Hasil pemeriksaan mikroskopis dengan pewarnaan Gram dari pus di lengan atas kanan pasien tidak didapatkan adanya bakteri, sehingga tidak ada infeksi sekunder dan tidak membutuhkan terapi antibiotik.

Gambaran histopatologis PPG didapatkan adanya akantolisis pada epidermis. Neutrofil kemudian berkumpul di stratum korneum hingga bagian atas stratum spinosum. Neutrofil yang berkumpul dalam rongga epidermis yang mengalami akantolisis, disebut *spongiform pustule of Kogoj* dan abses *Monroe*.¹⁸ Selain itu, dapat ditemukan parakeratosis, pemanjangan *rete ridges* serta infiltrat limfosit dan neutrofil pada dermis.^{1,2} Hasil pemeriksaan histopatologis pasien didapatkan gambaran psoriasiform ringan pada epidermis, adanya eksositosis sel radang PMN pada epidermis mulai dari lapisan spinosum membentuk *spongiform pustule of Kogoj* sampai lapisan korneum membentuk mikroabses *Monroe*, pada papila dermis tampak pelebaran pembuluh darah disertai sebaran masif sel

radang PMN. Gambaran ini sangat khas sesuai gambaran histopatologi PPG.

Diagnosis banding PPG adalah *subcorneal pustular dermatosis* (SCPD), merupakan suatu kelainan kulit yang berulang dan kronis ditandai dengan adanya lesi pustula kecil, kendur dan diskret dengan dasar kulit eritema. SCPD banyak terjadi pada usia tua.¹⁸ Lesi kulit terutama mengenai batang tubuh dan meluas ke hampir seluruh tubuh. Telapak tangan dan telapak kaki dapat terkena. Lesi dapat berbentuk anular, sirsinar atau *bizarre*. Lesi pustula akan pecah dalam beberapa hari lalu mengering dan meninggalkan skuama, krusta dan makula hiperpigmentasi. Gejala prodromal dan kelainan laboratorium rutin jarang ditemukan pada SCPD.^{1,18} Gambaran histopatologi SCPD akan ditemukan pustula subkorneum yang terisi leukosit PMN, dengan sedikit eosinofil dan jarang ditemukan adanya akantolisis. Infiltrat neutrofil dan eosinofil terdapat didalam dermis.¹⁹ Karakteristik SCPD tidak ditemukan pada pasien ini, sehingga diagnosis SCPD dapat disingkirkan.

Terapi pilihan pertama pada PPG dalam kehamilan meliputi siklosporin, kortikosteroid sistemik dan terapi topikal. Terapi topikal dapat berupa kortikosteroid topikal dan kalsipotrien topikal.¹³ Kortikosteroid topikal berperan sebagai vasokonstriksi dan antiinflamasi lokal serta mengurangi proliferasi epidermis, sehingga dapat diberikan untuk mengurangi eritema, skuama dan rasa gatal pada kasus PPG ringan dan sedang.^{1,20} Hidrokortison 1-2,5% dapat diberikan sebagai kortikosteroid potensi rendah yang merupakan pilihan kortikosteroid

topikal yang aman untuk pemakaian jangka panjang.²⁰ Pasien diberikan hidrokortison 2,5% sebagai terapi topikal, terutama pada lesi di wajah.

Kortikosteroid sistemik dapat langsung diberikan pada kasus PPG berat dalam kehamilan.¹³ Umumnya dibutuhkan dosis sebesar 15-30 mg/hari, namun terkadang dibutuhkan hingga 60-80 mg/hari. Dosis dapat diturunkan perlahan untuk mencegah eksaserbasi.¹ Pada pasien awalnya diberikan dosis deksametason 10 mg/hari yang setara dengan prednison 1 mg/kgbb (73 mg). Dosis deksametason kemudian dinaikan menjadi 20mg/hari, setelah tidak didapatkan perbaikan klinis. Peningkatan dosis tetap tidak memberikan hasil optimal, sehingga diduga adanya refrakter terhadap pengobatan kortikosteroid sistemik. Siklosporin mulai diberikan untuk mengurangi efek samping kortikosteroid pada pasien ini sebagai *sparing therapy*, dengan dosis 0,8 mg/kgbb/hari. Dosis kortikosteroid sistemik mulai diturunkan bertahap, namun hingga satu minggu terapi belum didapatkan perbaikan klinis.

Kortikosteroid disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) termasuk dalam obat kategori C bagi ibu hamil dan menyusui. Obat jenis ini telah dibuktikan tidak terdapat efek samping penggunaannya pada penelitian hewan, namun belum terbukti terhadap manusia.¹³ Dampak kortikosteroid sistemik pada janin hingga saat ini masih dalam perdebatan. Beberapa penelitian menyatakan adanya hubungan pemberian kortikosteroid sistemik selama kehamilan trimester pertama dengan kejadian bibir sumbing.^{21,22} Hal ini

masih menjadi perdebatan mengingat banyak faktor perancu seperti adanya obat lain yang dikonsumsi, penyakit komorbid yang diderita hingga paparan lingkungan dan faktor genetik.²¹ Kejadian malformasi *orofacial* tidak terbukti disebabkan pemberian kortikosteroid di trimester kedua dan ketiga. Risiko *orofacial cleft* meningkat dari 1 per 1000 kehamilan menjadi 3 dari 1000 kehamilan dari ibu yang mendapatkan terapi kortikosteroid sistemik selama kehamilan.⁶ Penelitian retrospektif telah membuktikan adanya hubungan antara penggunaan kortikosteroid sistemik selama kehamilan dengan kejadian berat badan lahir rendah, *low gestational age* dan prematur.²² Dampak berupa berkurangnya berat badan, panjang badan dan lingkar kepala pada bayi-bayi prematur dari kehamilan terpapar kortikosteroid juga pernah dilaporkan.^{23,24} Pada kasus ini, pasien melahirkan anak perempuan cukup bulan dengan berat badan 2005 gram, yang termasuk dalam berat badan lahir rendah disertai gangguan pertumbuhan janin saat kehamilan. Diduga dampak ini merupakan efek samping dari pemberian kortikosteroid sistemik jangka panjang yang diterima pasien sejak usia kehamilan memasuki trimester kedua hingga persalinan. Tidak ditemukan malformasi pada bayi pasien.

Penggunaan kortikosteroid sistemik lebih dari 3-4 minggu akan meningkatkan risiko timbulnya efek samping lokal. Efek yang timbul dapat berupa atrofi, purpura, striae, hipopigmentasi, hiperpigmentasi dan erupsi akneiformis.²⁵ Pasien mengalami striae hipertrofi pada lengan, paha, dan perut. Selain efek pemberian kortikosteroid, pengaruh

hormonal pada kehamilan turut berperan menimbulkan striae gravidarum. Selain itu, pada payudara pasien juga terdapat striae atrofi yang merupakan efek samping pemberian kortikosteroid.

Efek samping lain dari pemberian kortikosteroid sistemik dapat berupa gangguan metabolik seperti meningkatnya nafsu makan, hiperglikemia, peningkatan lipolisis berupa dislipidemia dan gangguan menstruasi. Efek mineralokortikoid dapat timbul berupa hipertensi, gagal jantung kongestif, hipokalemia, peningkatan berat badan dengan manifestasi *moon face* dan *buffalo hump*. Osteoporosis dan hipokalsemia merupakan gangguan tulang yang dapat terjadi. Ulkus peptikum, katarak, psikosis, neuropati perifer dan timbulnya infeksi oportunistik juga merupakan efek samping yang sering timbul.²⁵ Gejala *moonface* ditemukan pada pasien pada hari ke-27 rawat inap kedua. Efek samping tersebut didapatkan setelah pasien mendapatkan terapi kortikosteroid lebih dari tiga bulan.

Efek samping dapat timbul pada pemberian kortikosteroid sistemik jangka panjang, antara lain insufisiensi kelenjar adrenal tipe eksogen sekunder.^{20,25} Penggunaan kortikosteroid sistemik lebih dari tiga minggu dengan dosis diatas kadar fisiologis menyebabkan supresi aksis HPA. Kortikosteroid *long-acting*, pemberian dosis terbagi dan pemberian dosis selain pagi hari akan lebih meningkatkan resiko terjadinya supresi aksis HPA.²⁵ Deteksi adanya supresi HPA aksis diketahui dengan adanya kadar kortisol serum pukul delapan pagi

<10 mg/dl.²⁰ Kadar kortisol fisiologis adalah 5-30 mg/dL, dapat meningkat hingga 60 mg/dl jika ada stres fisik.²⁵ Pada kasus ini ditemukan kadar kortisol serum pagi sebesar 1,09 mg/dl. Hal ini mengindikasikan adanya insufisiensi adrenal karena kortikosteroid eksogen. Pasien belum menunjukkan tanda-tanda klinis krisis adrenal seperti atralgia dan mialgia, gangguan mood, sakit kepala, lemah dan letargi ataupun tanda-tanda krisis berat seperti anoreksia, mual dan muntah, hipotensi postural, hipokalemia dan kehilangan sejumlah besar sodium.

Faktor risiko seperti hipertensi, dislipidemia, ulkus peptikum dan infeksi sistemik perlu diidentifikasi sebelum memulai terapi karena dapat meningkatkan risiko terjadinya efek samping.²⁰ Hasil anamnesis, pemeriksaan fisik dan laboratorium penunjang menunjukkan bahwa pasien tidak memiliki faktor-faktor risiko tersebut.

Dosis prednison 30-40 mg/hari dapat efektif untuk terapi PPG jika dikombinasikan dengan siklosporin A (CsA) yang dimulai dengan dosis rendah.¹³ Siklosporin digunakan pada kasus refrakter terhadap kortikosteroid dosis tinggi.²⁶ Dosis CsA 2-4 mg/kgbb/hari sebagai monoterapi yang diberikan selama masa laktasi masih aman pada dosis tertentu. CsA akan ditemukan pada ASI dengan kadar yang beragam. Kadar aman yang diterima bayi tidak lebih dari 0,1mg/kgbb/hari.²⁷ Perlu pemantauan kadar ureum dan kretinin bayi. Pemakaian jangka panjang CsA tidak disarankan pada ibu menyusui.²⁸

Mekanisme CsA belum diketahui dengan pasti, namun pada penyakit PPG

diduga efektif karena efeknya terhadap sel T. CsA pertama kali ditemukan oleh Borel dari laboratorium Sandoz di Basel, Switzerland pada tahun 1970. Siklosporin merupakan imunomodulator yang bekerja menghambat kalsineurin.²⁵ CsA akan membentuk suatu kompleks dengan *cyclophilin A* (CyPA), yang akan berikatan dengan kalsineurin yang merupakan *serine/threonine protease*.²⁰ Inhibisi kalsineurin akan menurunkan aktivitas faktor transkripsi *nuclear factor of activated T cells* (NFAT-1) yang berfungsi mengatur transkripsi gen sitokin terutama IL-2. IL-2 bertugas untuk mengaktifasi dan memproliferasi sel *T-helper* (CD4) dan sel T sitotoksik (CD8). Saat kadar IL-2 menurun maka jumlah CD4 dan CD8 pun berkurang di epidermis. Siklosporin juga memiliki efek langsung pada *antigen presenting cells* (sel langerhan), sel mast dan keratinosit. Selain itu CsA menghambat produksi IFN γ dan menurunkan produksi *intercellular adhesion molecule 1* (ICAM 1) sehingga bersifat sebagai antiinflamasi.²⁵

Pada kasus psoriasis sedang hingga berat, CsA menjadi pilihan terapi pertama jika sudah tidak bisa mentoleransi, memiliki kontraindikasi, dan gagal terhadap terapi sistemik lain. CsA sangat efektif diberikan pada kasus psoriasis eritroderma dan psoriasis pustula generalisata.²⁶ Idealnya, CsA diberikan 3-6 bulan hingga paling lama 12 bulan. Siklosporin tersedia dalam bentuk *original formula* (Sandimun[®]) atau formula mikroemulsi (Neoral[®]). Hasil penelitian dengan pemberian kapsul Neoral[®] pada pasien psoriasis, didapatkan 51% dan 79% pasien dengan dosis titrasi memberikan hasil

75% perbaikan setelah 8-16 minggu pengobatan.²⁶ Pasien ini mendapatkan kapsul Neoral[®] 0,8 mg/kgbb/hari setelah terdapat rekalsitrasi terhadap terapi kortikosteroid dosis tinggi. Neoral diberikan dengan kombinasi metil prednisolon yang diturunkan bertahap sebagai tatalaksana insufisiensi adrenal. Dosis Neoral dinaikan menjadi 2,5 mg/kgBB/hari yaitu 2x100 mg/hari PO setelah satu minggu pemberian dosis awal tidak ada perbaikan klinis.

Beberapa efek samping dapat terjadi pada pemberian CsA seperti disfungsi renal, hipertensi, sakit kepala, tremor, parestesia, hipestesia, mialgia, letargi, gangguan gastrointestinal seperti mual, ketidaknyamanan perut dan diare. Kelainan laboratorium yang dapat muncul antara lain hiperkalemia, hiperurisemia, hipomagnesemia dan hiperlipidemia. Gejala efek samping akan timbul setelah pemakaian dua bulan dan akan hilang setelah penghentian obat. Setelah pemakaian CsA selama 1 bulan, pasien tidak menunjukkan gejala efek samping ataupun kelainan pada hasil laboratorium.

Psoriasis pustulosa generalisata merupakan penyakit kulit yang berat yang melibatkan gejala sistemik, memiliki komplikasi yang mengancam jiwa seperti superinfeksi bakteri, sepsis, hipokalsemia dan dehidrasi.¹ PPG pada kehamilan dapat menjadi ancaman besar bagi keselamatan ibu dan janin. Ancaman terhadap janin dapat terjadi IUGR, berat badan lahir rendah, dan persalinan prematur. Sedangkan bagi ibu dapat mengalami preeklampsia, eklamsia, gagal ginjal atau gagal jantung. Komplikasi pada janin yang terjadi pada kasus ini berupa

IUGR dan berat badan lahir rendah. Komplikasi pada ibu tidak ditemukan, sehingga *prognosis quo ad vitam* adalah *ad bonam*. *Prognosis qua ad functionam* adalah *dubia ad malam* karena sudah terdapat fungsi kulit yang terganggu seperti stria atrofi. PPG dapat timbul kembali jika didapatkan faktor pemicu, sehingga *prognosis quo ad sanationam* adalah *dubia ad malam*.

Simpulan

Perubahan hormonal pada kehamilan dapat mencetuskan psoriasis pustulosa generalisata (PPG) dan siklosporin efektif serta aman sebagai terapi utama pada PPG dalam kehamilan, terutama pada kasus rekalsitran terhadap kortikosteroid.

Daftar Pustaka

- Gudjonsson, J.E., Elder, J.T. 2012. Psoriasis. Dalam: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller SA, penyunting. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Edisi ke-8. New York: McGraw Hill; h.197-31
- Griffiths, C.E., Barker, J.N. 2010. Psoriasis. Dalam: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, penyunting. Rook's textbook of dermatology. Edisi ke-8. New York: Blackwell; h.20.1-60
- Ruiz, V., Manubens, E., Puig, L. 2014. Psoriasis in pregnancy: a review. *Actas Dermosifiliogr*; 105(8):734-43.
- Kerkhof, P.C.M., Schalkwijk, J. 2008. Psoriasis. Dalam: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, penyunting. *Dermatology*. Edisi ke-2. Edinburg: Mosby, h. 9.1-9.
- Ceovic, R., Lipozencic, J., Pasic, A., Kostavic, K. 2009. Psoriasis in pregnancy: a review of most important literature data. *Acta Dermato C*; 17 (3):193-97
- Bae, C.Y., Voorhees, A.S., Hsu, S., Korman, N.J., *et al.* 2011. Review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: from the medical board of national psoriasis foundation. *J Am Acad Dermatol*; 67:459-77
- Yan, F.B. 2008. Impetigo herpetiformis: a case report and review of literature. *Egypt Derm Onl*; 4(1): 1-5
- Lim, K.S., Tang, M.B.Y., Ng, P.P.L. 2005. Impetigo herpetiformis-a rare dermatosis of pregnancy associated with prenatal complications. *Ann Acad Med Singapore*; 34:565-8
- Murase, J., Chan, K.K., Garite, T.J., Cooper, D.M., Weinstein, G.D. 2005. Hormonal effect on psoriasis in pregnancy and post partum. *Arch Dermatol*; 141:601-6.
- Raychaudhuri, S.K., Mavarakis, E., Raychaudhuri, S.P. 2014. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmun reviews*; 13:490-5.
- Heyman, W.R. 2005. Dermatoses of pregnancy update. *J Am Acad Dermatol*; 34:565-8.
- Henson, T.H., Tull, M., Bushore, D., Talanin, N.Y. 2000. Recurrent pustular rash in a pregnant woman. *Arch Dermatol*; 136:1055-60
- Robinson, A., Voorhees, A.S., Hsu, S., *et al.* 2012. Treatment of pustular psoriasis: from the medical board of the national psoriasis foundation. *J Am Acad Dermatol*; 67:279-88.
- Bandoli, G., Johnson, D.L., Jones, K.L., Lopez, J., Salas, E., Mirrasoul, N., *et al.* 2010. Potentially modifiable risk factors for adverse pregnancy outcomes in women with psoriasis. *Br J Dermatol*; 163:334-9.
- Boyd, A., Morris, L. 1996. Philips Ch, Menter A. Psoriasis and pregnancy: Hormone and immune system interaction. *Int J Dermatol*; 35:169-72
- Kurtovic, N., Halilovic, E.K. 2013. Prevalence of nail abnormality in patients with psoriasis. *Our Dermatol Online*; 4 (3):272-274
- Jiaravuthisan, M.M., Sasseville, D., Vender, R.B., Murphy, F., Muhn, C.Y. 2007. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol*; 57:1-27.

18. Trautinger, F., & Honigsmann, H. 2012. Subcorneal pustular dermatosis (Sneddon-Wilkinson disease). Dalam: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffer DA, penyunting. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Edisi ke-8. New York: McGraw Hill; h.562-5.
19. Mobini, N., Tussaint, S., Kamino, H. 2005. Noninfectious erythematous, papular, and squamous disease. Dalam: Elder DE, Johnson B, Elentsas R, penyunting. Lever's histopathology of the skin. Edisi ke-9. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, h.180-214.
20. Callen, J.P. 2012. Immunosuppressive and immunomodulatory drugs. Dalam: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffer DA, penyunting. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Edisi ke-8. New York: McGraw Hill
21. Pradat, P., Robert-Gnasia, E., Di Tanna, G.L., Rosano, A., Lisi, A. 2003. First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts. Birth Defect Res A Clin Mol teratol; 67:968-70.
22. Wapner, R.J., Sorokin, Y., Mele, L., Johnson, F., Dudley, D.J., Spong, C.Y., et al. 2007. Long term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. N Engl J Med; 357:1190-8.
23. O'Shea, T.M., & Doyle, L.W. 2001. Perinatal glucocorticoid therapy and neurodevelopmental outcome: an epidemiologic perspective. Semin Neonatol; 6:293-307
24. Rodri'guez-Pinilla, E., Prieto-Merino, D., Dequino, G., Meji'as, C., Fern'andez, P., Marti'nez-Fri'as, M.L. 2006. Grupo del ECEMC. Antenatal exposure to corticosteroids for fetal lung maturation and its repercussion on weight, length and head circumference in the newborn infant. Med Clin (Barc); 127:361-7.
25. Wolverton, S.W. 2013. Systemic Corticosteroids. Dalam: Wolverton SW, penyunting. Comprehensive dermatologic drug therapy. Edisi ke-3. Edinburg:Elseviers Inc, h.143-68
26. Bhutani, T., Lee, C.S., Koo, J.Y.M. 2013. Cyclosporine. Dalam:Wolverton SW, penyunting. Comprehensive dermatologic drug therapy. Edisi ke-3. Edinburg:Elseviers, h.199-211.
27. Nyberg, G., Haljamae, U., Frisenette-Fich, C., Wennegren, M., Kjellmer, I. 1998. Breast feeding during treatment with cyclosporine. Transplantation; 65:253-5
28. Moretti, M.E., Sgro, M., Johnson, D.W., Sauve, R.S., Woolgar, M.J., Taddio, A., et al. 2003. Cyclosporine excretion into breast milk. Transplantation, 75:2144-6

Gambaran Pola Sidik Jari dan Sudut Axial Triradius Digital (ATD) pada Anak Sekolah Dasar Negeri 144, Talang Betutu, Palembang, Sumatera Selatan

Trisnawati Mundiyo
Staf Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang

Submitted: September 2016 | Accepted: December 2016 | Published: March 2017

Abstrak

Pola sidik jari, sulur tangan dan sudut triradius setiap orang memiliki keunikan dan khas untuk setiap individu. Tidak akan ada individu yang sama. Penelitian ini bertujuan mengetahui bagaimana pola sidik jari dan sudut ATD pada anak SD N 144, Talang Betutu, Palembang. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan sampel diperoleh 72 orang secara total smping. Gambar pola sidik jari dan sudut ATD responden diperoleh dengan cara meletakkan ke sepuluh jari tangan dan kedua telapak tangan responden di bantalan cap tinta kemudian diletakkan pada lembar observasi untuk dilakukan analisis. Hasil penelitian didapatkan 4 pola sidik jari pada responden yaitu radial loop, ulnar loop, whorl, dan tented arch. Frekuensi terbanyak adalah pola whorl (62,8%), dan yang paling sedikit adalah tented arch (4,2%). Responden dengan sudut ATD <30° pada tangan kanan sebesar 5,6% dan tangan kiri sebesar 3%, dengan distribusi sudut ATD terbanyak dengan besaran 30-50° yaitu sebesar 93,1%.

Kata kunci: Dermatoglifi, sidik jari, sudut ATD

Abstract

Everybody has an specific and unqiely a finger print and ATD angle. The aim of this study was to identify a finger print and ATD angle in students of public elementary school 144 Talang Betutu, Palembang. This study was a descriptive observational study. Sample size were 72 peoples, was obtained using total sampling method. We collected data finger print and ATD angle from each sample were obtained using endorsing ink and plain white paper. The results showed that there were four fingerprint pattern are radial loop, ulnar loop, whorl and tented arch. The study showed that whorl was the high frequency about 62,8% and tented arch only 4,2%. The ATD angle in right hand was < 30° (5,6%) and the left hand 3%, with the most of ATD angle was 30° - 50° about 93,1%.

Keywords: Dermatoglyphic, finger print pattern, ATD angle

Pendahuluan

Dermatoglifi adalah ilmu yang mempelajari tentang sidik jari yang terdiri dari: *arch*, *whorl*, dan *loop*, sulur pada tangan serta triradius.¹ Pola sidik jari sangat beragam dan dipengaruhi oleh faktor genetik, sehingga sangat penting dalam ilmu forensik, antropologi, etnologi, genetik, studi evolusi dan ilmu kedokteran.^{2,3} Sudut Axial Triradius Distal (ATD) merupakan sudut yang

terbentuk antara titik A, titik T, dan titik D. Titik triradius adalah titik yang dibentuk oleh tiga sulur yang mengarah ketiga arah dengan sudut 120°.⁴ Setiap individu memiliki pola yang unik, tidak ada individu yang sama dan memiliki keberagaman.^{1,2,5} Adanya perbedaan pola sidik jari dan sudut ATD pada setiap individu, dan beragamnya pola oleh karenanya penelitian ini dilakukan.

Metode Penelitian

Penelitian yang dilakukan adalah penelitian deskriptif. Penelitian dilakukan pada tanggal 12 Maret 2016 di SD Negeri 144, Talang Betutu, Palembang. Populasi penelitian adalah seluruh anak kelas V dan VI SD Negeri 144, Talang Betutu, Palembang dengan pengambilan sampel secara *total sampling*. Data penelitian berupa data primer dari pola sidik jari dari kesepuluh jari dan pola palmar dari telapak tangan dengan menggunakan bantalan cap tinta dan dicapkan pada lembar observasi. Hasil cap dianalisis dengan alat bantu kaca pembesar (lup).

Hasil

Penelitian ini memperoleh 100 orang siswa SD Negeri 144, Talang Betutu, Palembang. Setiap responden diminta memberikan cap 10 jari tangan dan cap kedua telapak tangan. Dari 100 data penelitian, terdapat 28 data yang di *drop out* dikarenakan tidak dapat di analisis. Penilaian pola sidik

jari dan titik tri radius untuk penilaian sudut ATD dilakukan oleh satu orang.

Distribusi pola sidik jari responden dijabarkan pada tabel 1. Pola sidik jari dihitung berdasarkan jumlah jari tangan sehingga dari 1 orang terdapat 10 pola sidik jari.

Tabel 1. Distribusi pola sidik jari

Pola sidik jari	Frekuensi (jari tangan)	Persentase (%)
<i>Radial loop</i>	23	3,2
<i>Ulnar loop</i>	215	29,8
<i>Double loop</i>	0	0,0
<i>Whorl</i>	452	62,8
<i>Tented arch</i>	30	4,2
<i>Arch</i>	0	0,0
Total	720	100

Pada penelitian ini, dari tabel 1 hanya ditemukan 4 pola sidik jari yaitu *radial loop*, *ulnar loop*, *whorl*, dan *tented arch*. Frekuensi terbanyak adalah pola *whorl* (62,8%). Pola sidik jari yang paling sedikit ditemui adalah *tented arch* (4,2%).

Tabel 2. Distribusi jumlah pola sidik jari

Jumlah pola sidik jari	Frekuensi (orang)	Persentase (%)	
1 pola	<i>Whorl</i>	10	1,4
2 pola	<i>Whorl + radial loop</i>	2	2,8
	<i>Whorl + ulnar loop</i>	44	61,1
3 pola	<i>Ulnar loop + tented arch</i>	2	2,8
	<i>Whorl + radial loop + ulnar loop</i>	3	4,2
	<i>Radial loop + ulnar loop + tented arch</i>	1	1,4
4 pola	<i>Whorl+ulnar loop + tented arch</i>	8	11,1
	<i>Whorl+radial loop + ulnar loop + tented arch</i>	2	2,8
Total		72	100

Tabel 3. Distribusi sudut ATD responden

Besar Sudut ATD	Tangan kiri		Tangan kanan	
	Frekuensi (orang)	Persentase (%)	Frekuensi (orang)	Persentase (%)
<30°	4	5,6	3	4,2
30°-50°	64	88,9	67	93,1
>50°	4	5,6	2	2,8
Total	72	100,0	72	100,0

Seseorang dapat memiliki 1, 2, 3, atau lebih pola sidik jari. Distribusi jumlah pola sidik jari dapat dilihat pada tabel 2.

Pada tabel 2 dapat dilihat bahwa terdapat lebih banyak variasi pola sidik jari pada seseorang, ada yang memiliki 1 pola, 2 pola, 3 pola, dan bahkan 4 pola. Variasi pola sidik jari yang paling banyak adalah *whorl* dan *ulnar loop* (61,1%).

Distribusi sudut ATD responden dijabarkan pada tabel 3. Pada tabel 3 ini terlihat bahwa terdapat responden dengan sudut ATD <30° pada tangan kanan sebesar 5,6% dan tangan kiri sebesar 3%. Distribusi sudut ATD terbanyak adalah dengan sudut ATD dengan besaran 30-50° yaitu sebesar 93,1%.

Pembahasan

1. Distribusi Pola Sidik Jari

Pada penelitian ini, hanya ditemukan 4 pola sidik jari yaitu *radial loop*, *ulnar loop*, *whorl*, dan *tented arch*. Frekuensi terbanyak adalah pola *whorl* (62,8%). Pola sidik jari yang paling sedikit ditemui adalah *tented arch* (4,2%). Hasil ini hampir sama dengan yang dilaporkan Eboh di Nigeria bahwa didapatkan pola yang banyak secara

berurutan yaitu *loop* (55.8%), *whorl* (28.6%) dan *arch* (15.7%).⁶

Dermatoglifi diturunkan secara poligenik. Sekali suatu pola dermatoglifi telah terbentuk, maka pola itu akan tetap selamanya, tidak dipengaruhi oleh umur, pertumbuhan dan perubahan lingkungan. Pola dasar dermatoglifi manusia semuanya berpola *loop ulnar*. Namun ada tujuh gen lain yang turut berperan, sehingga terjadi variasi pola dermatoglifi.⁷

2. Distribusi Jumlah Pola Sidik Jari

Pada penelitian diperoleh variasi pola sidik jari pada responden dengan 1 pola, 2 pola, 3 pola, dan bahkan 4 pola. Variasi pola sidik jari yang paling banyak adalah *whorl* dan *ulnar loop* (61,1%). Hal ini kemungkinan karena pada manusia rata-rata pola sidik jari pada tangan manusia yaitu 65-70% pola *loop* dan 25-30% dengan pola *whorl*, sedangkan pola *arch* hanya sekitar 5%. Pada kedua jari tangan dapat memiliki > 1 pola sidik jari, yaitu *Ulnar Loop*, *Radial Loop*, *Whorl*, *Arch*, *Tented Arch*, dan *Double Loop*.⁸ Pola dasar sidik jari manusia semuanya berpola *Ulna Loop* namun adanya tujuh

gen lain yang turut berperan, sehingga timbul variasi pola sidik jari.⁷ Hasil penelitian ini hampir sama dengan hasil penelitian Sintaningtyas bahwa orang normal memiliki pola sidik jari yang paling tinggi adalah *ulnar loop* (54,7%), kemudian *whorl* (20,7%), *arch* (13,7%), dan yang paling rendah *radial loop* (11%).⁹

3. Distribusi sudut ATD responden

Hasil penelitian didapat responden dengan sudut ATD $<30^\circ$ pada tangan kanan sebesar 5,6% dan tangan kiri sebesar 3%. Distribusi sudut ATD terbanyak adalah dengan sudut ATD dengan besaran $30-50^\circ$ yaitu sebesar 93,1%. Hasil ini sama dengan yang didapatkan Iriane di Indonesia, bahwa Sudut ATD pada anak normal berkisar $45 - 49^\circ$.¹⁰ Sudut ATD merupakan sudut yang terbentuk antara titik A, titik T, dan titik D. Titik triradius adalah titik yang dibentuk oleh tiga sulur yang mengarah ketiga arah dengan sudut 120° . Cara perhitungan besar sudut ATD yaitu dengan menentukan letak triradius pada telapak tangan mulai dari pangkal jari ke II sampai dengan pangkal jari ke V. Titik triradius diberi nama mulai dari jari ke II = a, jari ke III = b, jari ke IV = c, jari ke V = d. Titik pada pertengahan pangkal telapak tangan adalah titik (T). Titik A dan D dihubungkan pada titik T, membentuk sudut ATD pada telapak tangan.⁴

Simpulan

1. Pola sidik jari pada siswa SD Negeri 144, Talang Betutu, Palembang adalah *radial loop*, *ulnar loop*, *whorl*, dan *tented arch*. Frekuensi terbanyak adalah pola *whorl* (62,8%) dan yang paling sedikit ditemui adalah *tented arch* (4,2%).
2. Distribusi sudut ATD terbanyak adalah dengan sudut ATD dengan besaran $30-50^\circ$ yaitu sebesar 93,1%.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih kami ucapkan kepada pimpinan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang dan Kepala Sekolah SD Negeri 144 Talang Betutu, Palembang atas pemberian izin pengambilan data penelitian, sdr. Resy Asmalia dan sdr. Indri Ramayanti serta mahasiswa angkatan 2015 dalam proses pengambilan data.

Daftar Pustaka

1. Medland, S.E., Loesch, D.Z., Mdzewski, B., Zhu, G., Montgomery, G.W., Martin, N.G. 2007. *Trait in Humans: Finger Ridge Count Shows Significant Multivariate Linkage to 5q14.1*. PLoS Genetics; 3(9): e165. 1736-1744.
2. Zhang, et.al. 2010. *Dermatoglyphics from All Chinese Ethnic Groups Reveal Geographic Patterning*. PLoS One; 5 (1): e8783: 1-12.
3. Dhall, J.K., & Kapoor, A.K. 2016. *Fingerprint Ridge Density as a Potential Forensic Anthropological Tool for Sex Identification*. Journal Forensic Sci, March 2016, Vol. 61, No. 2: 424-429.

4. Aida, N dkk. 2014. Analisis Sudut ATD pada Narapidana. Jurnal Biologi Universitas Andalas, Padang, Indonesia
5. Stigler, S.M. 1995. *Galton and Identification by Fingerprints*. The Genetics Society of America: University of Chicago, Chicago. Genetics; 140: 857-860.
6. Eboh DEO. 2013. *Fingerprint patterns in relation togender and blood group among students of Delta State University, Abraka, Nigeria*. Journal of Experimental and Clinical Anatomy | Vol. 12 | Issue 2 | Jul-Dec 2013: 82-86.
7. Chastanti, I. 2009. *Pola Multifaktor Sidik Jari pada Penderita Obesitas Di Daerah Medan dan Sekitarnya*. USU Respiratory
8. Suryo. 2010. *Genetika Manusia*. UGM Press. Yogyakarta.
9. Sintaningtyas, L.J. 2010. Pola Dermatoglifi Tangan pada Pasien Skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Daerah Surakarta. Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia
10. Iriane, V.M dkk. 2003. *Perbedaan Bentuk Lukisan Sidik Jari, Ridge Count, Palmar Pattern dan Sudut A-T-D antara Orang Tua Anak Sumbing dengan Orang Tua Anak Normal di Timor Tengah Selatan, Nusa Tenggara Timur*. Majalah Kedokteran Universitas Brawijaya Vol.XIX, No.2. Di akses 5 Maret 2016.

Aktivitas Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Etanol Daun *Andrographis Paniculata* dan *Vernonia Amygdalina*

Nyayu Fitriani¹, Kamalia Layal², Kamila³

^{1,2}Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang

³Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang

Submitted: December 2016 | Accepted: January 2017 | Published: March 2017

Abstrak

*Diabetes mellitus merupakan sekelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia kronik yang diakibatkan oleh defek pada sekresi insulin, aksi insulin atau keduanya. Daun *Andrographis paniculata* dan *Vernonia amygdalina* merupakan tanaman yang dapat digunakan sebagai pengendali kadar gula dalam darah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas kombinasi ekstrak kedua daun dibandingkan dengan acarbose dalam menurunkan kadar gula darah postprandial tikus diabetes. Penelitian ini adalah penelitian eksperimental, dengan pre dan post test control group design. Tikus diinduksi dengan aloksan kemudian diobati dengan kombinasi ekstrak dengan dosis yang berbeda selama 7 hari. Sebanyak 25 ekor tikus dibagi dalam 5 kelompok, yaitu kelompok yang diberikan aquadest (kontrol negatif); acarbose 75mg/kgBB (kontrol positif), kombinasi ekstrak etanol daun *Andrographis paniculata* 500mg/kgBB dan daun *Vernonia amygdalina* 100mg/kgBB; kombinasi ekstrak etanol daun *Andrographis paniculata* 1000mg/kgBB dan daun *Vernonia amygdalina* 200mg/kgBB; dan kombinasi ekstrak etanol daun *Andrographis paniculata* 2000mg/kgBB dan daun *Vernonia amygdalina* 400mg/kgBB. Analisis data kadar gula darah tikus menggunakan uji T- berpasangan dan PostHoc. Hasil penelitian didapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara semua kombinasi ekstrak daun *Andrographis paniculata* dan daun *Vernonia amygdalina* dengan acarbose dalam menurunkan kadar gula darah postprandial tikus wistar yang diinduksi aloksan ($p > 0,05$). Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa kombinasi ekstrak etanol daun *Andrographis paniculata* dan daun *Vernonia amygdalina* efektif dalam menurunkan kadar gula darah postprandial tikus diabetes.*

Kata kunci: Aloksan, Daun *Andrographis paniculata*, Daun *Vernonia amygdalina*, Gula darah postprandial

Abstract

*Diabetes mellitus is a group of metabolic diseases which is characterized by chronic hyperglycemia resulting from defect in insulin secretion, defect on insulin action, or both. *Andrographis paniculata* and *Vernonia amygdalina* leaves can be used as blood sugar control herbs. The study aims to determine the effectiveness of the combination of the two leaves extract in decreasing postprandial blood sugar levels of diabetic rats. This experimental study with pre and post test control group design. The rats were first induced by Alloxan then given the ethanol extract at different doses for 7 days. The samples were divided into 5 groups, that were given Aquadest (negative control), Acarbose 75 mg/kgBB (Positive control), combination of *Andrographis paniculata* leaf 500 mg/kgBB and *Vernonia amygdalina* leaf 100 mg/kgBB, combination of *Andrographis paniculata* leaf 1000 mg/kgBB and *Vernonia amygdalina* leaf 200 mg/kgBB, combination of *Andrographis paniculata* leaf 2000 mg/kgBB and *Vernonia amygdalina* leaf 400 mg/kgBB. The data were analysis using paired T-test and PostHoc. The results showed that there was no significant differences between any combination of *Andrographis paniculata* leaf and *Vernonia amygdalina* leaf extract with acarbose to decrease postprandial blood sugar levels of diabetic rats ($p > 0.05$). It can be concluded that the combination of the ethanol extract of *Andrographis paniculata* leaf and *Vernonia amygdalina* leaf effective in lowering postprandial blood sugar levels of diabetic rats.*

Key words : Alloxan, *Andrographis paniculata* leaf, *Vernonia amygdalina* leaf, Postprandial blood sugar

Pendahuluan

Diabetes melitus merupakan penyakit degeneratif yang menduduki peringkat ke-4 setelah penyakit kardiovaskuler, serebrovaskuler dan geriatrik berdasarkan prioritas penelitian nasional. Diabetes mellitus juga merupakan penyakit yang hingga saat ini masih belum dapat disembuhkan, tetapi dapat dikendalikan agar tidak terjadi komplikasi lebih lanjut.¹ Hasil Riset Kesehatan Dasar di Indonesia tahun 2013 diperkirakan jumlah penderita diabetes melitus adalah sekitar 6,9% atau dengan perkiraan jumlah 12.191.564 pada penduduk usia ≥ 15 tahun. Untuk provinsi Sumatera Selatan, proporsi dan perkiraan jumlah penduduk usia ≥ 15 tahun yang terdiagnosis 0,9% atau diperkirakan 49.318 jiwa dan merasakan gejala diabetes melitus 0,4% atau diperkirakan 21.919 jiwa.²

Salah satu tatalaksana keadaan hiperglikemia pada penderita diabetes melitus tipe-2 adalah pemberian penghambat enzim alfa glukosidase (acarbose). Pemberian penghambat enzim alfa glukosidase dapat menurunkan kadar glukosa darah postprandial, karena mekanisme kerja obat ini memperlambat pemecahan dan penyerapan karbohidrat kompleks.³ Saat ini di Indonesia banyak masyarakat lebih tertarik dengan pengobatan alternatif yang dipercaya memiliki efek menurunkan kadar gula darah pada pasien diabetes melitus yakni dengan memanfaatkan tanaman sambiloto dan daun afrika.

Sambiloto (*Andrographis paniculata*) dikenal sebagai "King of Bitters". Tanaman sambiloto memiliki rasa yang sangat pahit

yang berasal dari *andrographolide* yang dikandungnya. Semua bagian tanaman sambiloto bisa dimanfaatkan sebagai obat, termasuk bunga dan buahnya. Khasiat sambiloto sebenarnya sudah dikenal luas sejak zaman dulu, baik oleh orang Indonesia maupun bangsa-bangsa di dunia.⁴ Di Indonesia sendiri, sambiloto dikenal sebagai salah satu obat untuk menurunkan kadar gula dalam darah.⁵ Daun sambiloto memiliki kandungan diantaranya diterpene lakton dan glikosidanya, seperti *anndrographolide*, *deoxyandrographolide*, *11, 12-didehydro-14 eoxyandrographolide*, *neoandrographolide*, dan flavonoid. Kandungan *andrographolide* pada ekstrak sambiloto tersebut dapat merangsang pelepasan insulin dan menghambat absorpsi glukosa melalui penghambatan enzim alfa glukosidase dan alfa-amilase.⁶ Kadar optimal ekstrak etanol herba sambiloto yang dapat menurunkan kadar glukosa tikus adalah dengan dosis 2 g/kgBB.⁷

Selain sambiloto, tanaman yang diduga berkhasiat dalam menurunkan kadar gula darah adalah daun afrika (*Vernonia amygdalina*). Di Tenggara dari Nigeria, daun afrika telah lama digunakan dalam pengendalian kadar glukosa dalam darah.⁸ Tahun 2008 di Asia Tenggara, terutama di Malaysia dan Singapura daun afrika selatan sudah banyak digunakan untuk pengobatan diabetes melitus.⁹ Hasil uji skrining fitokimia yang dilakukan penelitian sebelumnya, diketahui bahwa daun afrika mengandung senyawa kimia golongan alkaloid, tannin, saponin, dan flavonoid, polifenol, dan vitamin C.¹⁰ Kandungan dari ekstrak daun afrika yang mampu menghambat aktivitas enzim

alfa glukosidase adalah alkaloid.¹¹ Pemberian ekstrak etanol daun afrika 80 mg/200gr BB tikus secara oral selama 14 hari dapat menurunkan kadar glukosa darah postprandial dan meningkatkan kadar insulin puasa pada tikus diabetes melitus.¹²

Penelitian terhadap masing-masing daun ini sebagai antihiperqlikemia telah banyak dilakukan, namun saat ini belum ada penelitian yang mengkombinasikan kedua daun ini. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas kombinasi ekstrak etanol daun sambiloto (*Andrographis paniculata*) dan daun afrika (*Vernonia amygdalina*) pada tikus diabetes dalam menurunkan kadar gula darah postprandial.

Bahan dan Metode

Bahan Uji

Daun sambiloto (*Andrographis paniculata*) dan daun afrika (*Vernonia amygdalina*) diperoleh dari kabupaten Musi Banyuasin, Sumatera Selatan. Acarbose didapatkan dari PT. Dexa Medica, Palembang, Sumatera Selatan.

Hewan Uji

Hewan percobaan yang digunakan adalah Tikus Wistar Jantan berusia 2-3 bulan dan memiliki berat badan 180-200 gram yang diperoleh dari *Animal Breeding* Biologi ITB. *Ethical approval* diperoleh dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang.

Proses Induksi

Sebanyak 25 tikus dipuasakan selama 18 jam, setelah itu dilakukan penyuntikkan

aloksan sebanyak 150 mg/kgBB secara intraperitoneal.¹³ Setelah dilakukan penyuntikan, tikus diberi pakan tikus *ad libitum* dan larutan glukosa. Pemeriksaan glukosa darah tikus mulai dilakukan pada hari ke-3 setelah proses induksi.

Tikus yang dijadikan subjek penelitian yaitu tikus dengan kadar glukosa darah >135 mg/dL.¹⁴ Tikus dibagi ke dalam 5 kelompok, setiap kelompok terdiri dari 5 tikus.

Pembuatan Kombinasi Ekstrak

Serbuk simplisia daun sambiloto dan daun afrika dimaserasi menggunakan etanol 70% selama 3 hari. Kemudian didapatkan filtrat dari hasil maserasi yang selanjutnya dipekatkan dengan soxhlet sehingga didapatkan ekstrak kental.

Sediaan uji berupa ekstrak kental daun sambiloto dan daun afrika ditimbang menggunakan timbangan digital sesuai dosis yang dibutuhkan kemudian dilarutkan dalam air dengan menambahkan tween 80 sebanyak 2% dari volume sediaan untuk mendapatkan sediaan oral yang homogen.

Proses Pengambilan Sampel Darah

Pengambilan darah pada tikus melalui V. Lateralis ekor dengan cara tikus dipegang, dijulurkan dan dipotong 0,2 cm dari pangkal ekor dengan gunting yang steril. Kemudian dilakukan pengecekan kadar gula darah menggunakan glukometer.

Studi Penelitian

Sebanyak 25 ekor tikus diabetes diambil secara random dan dibagi menjadi 5 kelompok. Semua pemberian sediaan uji

dilakukan selama 7 hari, selanjutnya masing-masing kelompok diberi perlakuan dosis tunggal sebagai berikut :

Kelompok 1 : DM + Aquadest (kontrol negatif)

Kelompok 2: DM + Kombinasi ekstrak etanol daun sambiloto 500 mg/kgBB dan daun afrika 100 mg/kgBB (KSA 500/100)

Kelompok 3: DM + Kombinasi ekstrak etanol daun sambiloto 1000 mg/kgBB dan daun afrika 200 mg/kgBB (KSA 1000/200)

Kelompok 4 : DM + Kombinasi ekstrak etanol daun sambiloto 2000 mg/kgBB dan daun afrika 400 mg/kgBB (KSA 2000/400)

Kelompok 5 : DM + Acarbose

Setiap kelompok mendapatkan perlakuan dengan frekuensi yang sama yaitu satu kali dalam sehari selama 7 hari berturut-turut yang diberikan melalui sonde. Pada hari ke-8, tikus dipuasakan 6-8 jam kemudian diberi makan. Dua jam setelah makan dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah postprandial (*posttest*).

Analisis Data

Analisis statistik menggunakan program SPSS versi 18. Hasil yang didapat, dianalisis dengan paired t-test, *One Way Anova* dan dilanjutkan dengan uji *Post Hoc*. Semua hasil ditampilkan sebagai means±SD. Nilai $p < 0,05$ menunjukkan signifikan secara statistik.

Hasil

Efektivitas dari kombinasi ekstrak daun sambiloto dan daun afrika terhadap penurunan kadar gula darah postprandial dapat dilihat pada Tabel 1. Hasil penelitian

didapatkan bahwa semua kelompok yang diberikan kombinasi ekstrak daun sambiloto dan daun afrika serta kelompok yang diberikan acarbose terjadi penurunan kadar gula darah post prandial yang bermakna pada tikus yang diinduksi aloksan setelah diberikan perlakuan selama 7 hari ($p < 0.05$). Data disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Analisis Efektivitas Kombinasi Ekstrak Daun Sambiloto dan Daun Afrika dengan Acarbose terhadap Kadar Glukosa Darah Postprandial Tikus Diabetes pada Masing-masing Kelompok (mg/dL)

Kelompok	Pre-Test	Post-Test
DM + Aquades	319.50±118.59	482.50±21.75 ^a
DM + KSA 500/100	413.00±124.75	234.00±96.34 ^b
DM + KSA 1000/200	314.50±113.39	153.00±90.54 ^b
DM + KSA 2000/400	531.25±53.61	249.25±55.57 ^b
DM + Acarbose	588.50±54.31	289.25±44.50 ^b

^a $p > 0.05$ menggunakan paired t-test dibandingkan dengan Pre-Test; ^b $p < 0.05$ menggunakan paired t-test dibandingkan dengan Pre-Test; KSA: Kombinasi ekstrak daun sambiloto dan daun afrika

Tabel 2 menunjukkan kadar gula darah postprandial pada tikus diabetes yang diberikan kombinasi ekstrak etanol daun sambiloto dan daun afrika dengan tiga tingkatan dosis yang berbeda didapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna dalam menurunkan kadar gula darah postprandial tikus diabetes dibandingkan dengan pemberian acarbose ($p > 0,05$). Sedangkan, pada kelompok yang diberikan aquadest didapatkan perbedaan bermakna efektivitasnya dengan acarbose dalam menurunkan kadar gula darah 2 jam postprandial tikus wistar yang diinduksi aloksan ($p < 0,05$).

Tabel 2. Efektivitas dari kombinasi ekstrak daun sambiloto dan daun afrika terhadap kadar gula darah postprandial tikus

Kelompok	Kadar Gula Darah Postprandial (mg/dL)
Kontrol negatif	482,50±21.75
DM + KSA 500/100	234,00±96.34 ^{a,b}
DM + KSA 1000/200	153.00±90.54 ^{a,b}
DM + KSA 2000/400	249.25±55.57 ^{a,b}
DM + Acarbose	289.25±44.50 ^b

diabetes setelah pengobatan selama 1 minggu Uji one way ANOVA dilanjutkan dengan LSD post-hoc test, ^a p>0.05 VS acarbose, ^b p<0.05 VS kontrol negatif, KSA: Kombinasi ekstrak daun sambiloto dan daun afrika

Pembahasan

Keadaan hiperglikemia pada tikus yang digunakan sebagai subjek penelitian didapatkan dari hasil induksi menggunakan aloksan dengan dosis 150 mg/kgBB secara intraperitoneal. Aloksan bereaksi dengan merusak substansi esensial didalam sel beta pankreas sehingga menyebabkan berkurangnya granul-granul pembawa insulin didalam sel beta pankreas. Pembentukan oksigen reaktif merupakan faktor utama dalam kerusakan tersebut. Pembentukan oksigen reaktif diawali dengan proses reduksi aloksan dalam sel langerhans yang dapat membangkitkan radikal superoksida.¹⁵

Pemilihan dosis yang digunakan untuk kombinasi ekstrak daun sambiloto dan daun afrika pada penelitian ini berdasarkan penelitian sebelumnya. Kadar optimal ekstrak etanol herba sambiloto yang dapat menurunkan kadar glukosa tikus adalah dengan dosis 2 g/kgBB.⁷ Selanjutnya penelitian mengenai efek ekstrak etanol daun afrika terhadap kadar glukosa darah

menyebutkan dosis daun afrika 400 mg/kgBB mampu menurunkan kadar glukosa dalam darah secara bermakna (p<0,05).¹⁶ Sehingga dosis yang digunakan pada penelitian ini ditentukan berdasarkan dosis efektif dari kedua daun tersebut dan juga dengan cara memperkecil dosis pada penelitian sebelumnya.

Hasil penelitian ini didapatkan perbedaan yang bermakna terhadap penurunan kadar gula darah postprandial sebelum dan sesudah pada kelompok pelakuan yang diberikan acarbose serta kombinasi ekstrak daun sambiloto dan daun afrika dengan 3 dosis yang berbeda (p<0,05). Acarbose bekerja secara kompetitif menghambat kerja enzim alfa glukosidase di dalam saluran cerna. Enzim alfa glukosidase merupakan enzim yang berfungsi untuk menghidrolis oligosakarida dan disakarida menjadi monosakarida pada dinding usus halus. Pemberian penghambat enzim alfa glukosidase dapat menurunkan kadar glukosa darah postprandial, karena mekanisme kerja penghambat enzim alfa glukosidase adalah memperlambat pemecahan dan penyerapan karbohidrat kompleks.³

Senyawa aktif yang terdapat pada ekstrak daun sambiloto berupa *andrographolide* dan daun afrika berupa alkaloid.^{7,11} Kandungan *andrographolide* pada sambiloto selain dapat menghambat aktivitas enzim alfa glukosidase¹⁷, juga diduga dapat merangsang pelepasan insulin dari sel beta pankreas, sehingga menurunkan glukosa darah mencit yang diinduksi aloksan.⁷ Sedangkan kandungan dari ekstrak daun afrika berupa alkaloid juga mampu

menghambat aktivitas enzim alfa glukosidase sebesar 61,88% pada konsentrasi 2000 ppm sehingga alkaloid aktif berperan sebagai *inhibitor* alfa glukosidase (Pamungkas, 2015).¹¹ Sehingga kandungan senyawa aktif inilah yang dapat menurunkan kadar gula darah postprandial pada kelompok yang diberikan kombinasi kedua ekstrak.

Penelitian ini menunjukkan bahwa senyawa aktif yang terkandung pada daun Sambiloto dan daun afrika berupa *andrographolide* dan alkaloid dapat bersinergis menurunkan kadar gula darah postprandial tikus diabetes. Namun senyawa bioaktif yang ditunjukkan melalui aksi antidiabetes ini masih harus dilakukan penelitian lebih lanjut.

Simpulan

Kombinasi ekstrak etanol daun *Andrographis paniculata* dan daun *Vernonia amygdalina* memiliki efektivitas dalam menurunkan kadar gula darah postprandial pada tikus diabetes. Pada penelitian selanjutnya diharapkan dapat melakukan pemeriksaan fitokimia untuk mengetahui senyawa aktif pada kedua kombinasi ekstrak yang dapat menurunkan kadar gula pada tikus diabetes.

Daftar Pustaka

1. Tjokroprawiro, A. 2003. DM: Klasifikasi, Diagnosis, dan Terapi. Jakarta : PT. Gramedia Pustaka Utama
2. Departemen Kesehatan, 2014. Info DATIN: Situasi dan Analisis Diabetes. Republik Indonesia, Jakarta. Hal 2-8.
3. Soegondo, S. 2009. Farmakoterapi Pada Pengendalian Glikemia Diabetes Melitus Tipe 2. Dalam: Sudoyo. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Interna Publishing, Jakarta, Indonesia. Hal 1884-1890.
4. Prapanza, E. & Marianto, L.M. 2003. Khasiat & Manfaat Sambiloto: Raja Pahit Penakluk Aneka Penyakit. Agro Media Pustaka. Hal: 3-9.
5. Widyawati, T. 2007. Aspek Farmakologi Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees). Majalah Kedokteran Nusantara 40 (3).
6. Subramanian, R. 2008. In Vitro α - Glucosidase and α -Amylase Enzyme Inhibitory Effects Of *Andrographis Paniculata* extract and *Andrographolide*. Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Universiti Sains Malaysia, Penang, Malaysia.
7. Yulinah, E., Sukrasno & Fitri, M.A. 2011. Aktivitas Antidiabetika Ekstrak Etanol Herba Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees (*Acanthaceae*)), JMS ITB 6.
8. Michael, U.A., *et al.* 2010. Antidiabetic Effect Of Combined Aqueous Leaf Extract Of *Vernonia amygdalina* and Metformin In. Journal of Basic and Clinical Pharmacy Vol-001 Issue-003
9. Sembiring, I. G. 2013. Efek Inotropik dan Kronotropik Ekstrak Etanol Daun Afrika (*Vernonia Amygdalina Delile*) Pada Isolat Jantung Tikus. Skripsi, Program Ekstensi Sarjana Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara (tidak dipublikasi).
10. Atangwho, I.J., *et al.* 2010. Extract of *Vernonia amygdalina* Del. (African Bitter Leaf) Can Reverse Pancreatic Cellular Lesion after Alloxan Damage in the Rat. Australian Journal of Basic and Applied Sciences, 4 (5): 711-716.
11. Pamungkas, B.A. 2015. Uji Aktivitas Antidiabetes Campuran Ekstrak Kering Daun Afrika (*Vernonia amygdalina D*) dan Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana L*) Pada Mencit (*Mus musculus*) Yang Di Induksi Aloksan. Skripsi, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya (Tidak Dipublikasi).
12. Andriani, I. 2015. Pemberian Ekstrak Etanol Daun Afrika (*Vernonia amygdalina*) Oral Meningkatkan Kadar Insulin Puasa dan Menurunkan Glukosa Darah Post Prandial Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) jantan diabetes melitus, Program Studi Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Udayana.

13. Sari, Heni Maiela. 2010. Uji Efek Hipoglikemik Ekstrak Etanol Gambir (*Uncaria Gambir Roxb*) Pada Tikus Putih Jantan dengan Metode Induksi Aloksan Dan Toleransi Glukosa. Skripsi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri (UIN) Syarif Hidayatullah. Jakarta, Indonesia.
14. Animalarticle. 2011. *Normal Rat Blood Glucose Level*. <http://www.animalarticle.info/Normal-Rat-Blood-Glucose-Level>, diakses 24/12/2015.
15. Yuriska, A. 2009. Efek Aloksan Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar. Laporan Penelitian, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang (Tidak Dipublikasi).
16. Kusuma, F. 2015. Efek Ekstrak Etanol Daun Afrika (*Vernonia Amygdalina Del.*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Pada Mencit Swiss Webster Jantan. Skripsi, Fakultas Kedokteran Universitas Maranatha. Bandung, Indonesia
17. Rais, *et al.* 2013. Determination Of Andrographolide Isolate Activity To A-Amylase And A-Glucosidase Using Apostolidis And Mayur Method. *Traditional Medicine Journal*, 18(3).

Laporan Kasus: Tumor Krukenberg dengan Metastasis Signet Ring Cell pada Ovarium

Rista Silvana
Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang

Submitted: December 2016 | Accepted: January 2017 | Published: March 2017

Abstrak

Tumor krukenberg merupakan tumor primer yang dapat metastasis ke ovarium, berasal dari ekstragenital/ ekstra-Mullerian tumor (colon, gaster, traktus biliaris, pankreas, dan appendiks) dan payudara. Seorang perempuan 15 tahun, belum menikah, mengeluh perut kembung dan nyeri perut. Intraoperatif tampak massa padat pada ovarium kiri dan kanan dengan kesan Neoplasma Ovarium Padat (NOP) bilateral curiga ganas dan dilakukan salpingooforektomi bilateral. Operasi bersama dengan bagian Bedah, tampak tumor sudah menginfiltrasi kolon sigmoid, dan dilakukan transversostomi. Patologi anatomi didapatkan kesan suatu signet ring cell type mucinous cyst adenocarcinoma bilateral metastasis ke tuba kiri dan jaringan terpisah tanpa keterangan serta ditemukan sel-sel neoplasma pada bilasan peritoneum dengan DD/ Krukenberg tumor malignant, dan disarankan pemeriksaan imunohistokimia CK7, CK20, dan CD 117 dan konfirmasi MRI terhadap organ sekitar. Didiagnosis sementara dengan ca ovarium inadequate staging dan menjalani neoadjuvan kemoterapi Paclitaxel-Carboplatin. Pemeriksaan imunohistokimia kesimpulan sesuai suatu signet ring cell type (poorly differentiated adenocarcinoma) ovarium bilateral dengan asal dari gastrointestinal (Krukenberg tumor malignant). Simpulan, Tumor Krukenberg merupakan metastasis signet ring cell adenokarsinoma pada ovarium. Primer tumor Krukenberg sering berasal dari adenokarsinoma gaster (pilorus) tipe signet ring cell (70%), namun dapat juga berasal dari kolon, appendiks, dan payudara.

Kata kunci : *Tumor Krukenberg, ovarium, signet ring cell*

Abstract

Krukenberg tumor was primary tumor which metastasis to ovaries can be divided into two categories, extragenitalia (extra-Mullerian tumor), such as gastrointestinal tract (colon, stomach, biliary tract, pancreas, and appendics) and breasts. A woman, 15 years old, unmarried, , complained with bloating and abdominal pain. The surgery finding was solid mass in left ovary and right ovary which indicated bilateral malignant polycystic ovarian neoplasm. The surgery then continued by a surgeon. The finding was that the tumor had been infiltrated the sigmoid colon and in the liver was found a nodul. Then transversostomi was done. The result of pathology anatomy examination was a signet ring cell from a bilateral adenocarcinoma type mucinous cyst which had been metastased to left fallopian tube and a different tissue with no information. The result was also neoplastic cells in peritoneal lavage with malignant Krukenberg tumor malignant as the differential diagnosis. The patient was suggested to undergo an immunohistochemistry examination such as CK7, CK20, CD 117 and MRI to other surrounding organs. The provisional diagnosis was inadequate staging ovarian cancer and the patient must undergo a neoadjuvant chemotherapy Paclitaxel-Carboplatin while the immunohistochemistry being processed. The immunohistochemistry examination result was suitable with signet ring cell type (poorly differentiated adenocarcinoma) of both ovaries. The primary tumor was from gastrointestinal tract (Malignant Krukenberg tumor). Conclusion, Krukenberg tumor was a metastases of signet ring cell adenocarcinoma in ovaries.. Primary Krukenberg tumor which metastased from gastric adenocarcinoma (pyloric) type signet ring cell (70%) was more common but the tumors also metastased from colon, appendices, and breasts.

Keywords: *Krukenberg tumor, ovarium, signet ring cell*

Pendahuluan

Pada tahun 1896, Friedrich Krukenberg, seorang ahli ginekologi dan patologi, memperkenalkan tumor Krukenberg, yaitu metastasis *signet ring cell* adenokarsinoma pada ovarium. Insiden tumor Krukenberg 1-2% dari seluruh tumor ovarium. Primer tumor Krukenberg lebih sering berasal dari adenokarsinoma gaster (pilorus) tipe *signet ring cell* (70%), namun dapat juga berasal dari kolon, appendiks, dan payudara. Tumor ini jarang berasal dari empedu, traktus bilier, pankreas, usus halus, ampulla vater, serviks, vesika urinaria/urakus.^{1,2,3,4}

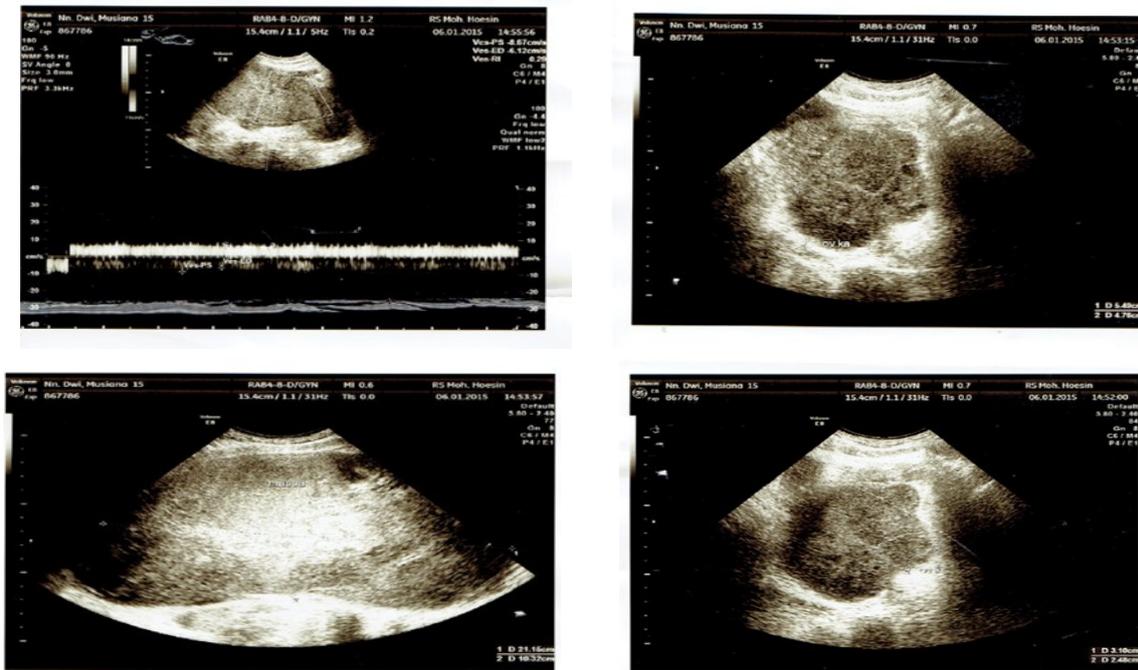
Diagnosis tumor Krukenberg dapat ditegakkan preoperatif, intraoperatif (saat operasi tumor ovarium), atau setelah operasi (melalui konfirmasi histopatologi). Pada tahun 1973, WHO mempublikasi standar diagnosis tumor Krukenberg yaitu metastasis karsinoma traktus digestivus ke ovarium dengan gambaran histopatologi adanya musin dan *signet ring cell* pada 10% bagian tumor.^{2,4} Interval waktu antara diagnosis karsinoma primer dengan munculnya keterlibatan ovarium sekitar 6 bulan. Pada sebagian besar kasus, tumor primer berukuran sangat kecil dan jarang terdeteksi saat pencitraan maupun intraoperatif. Pada kasus ini, pemeriksaan radiografi dan eksplorasi perendoskopi harus dilakukan dengan teliti. Pada pasien ini telah dilakukan pemeriksaan penunjang endoskopi dengan hasil pada gaster dijumpai sedikit lesi di perineal pada antrum dengan kesan gastritis akut ringan.^{2,5,6}

Wanita dengan tumor Krukenberg rata-rata berusia 45 tahun, usia muda berhubungan dengan meningkatnya frekuensi karsinoma gaster *signet ring cell*. Gejala tumor ini sama seperti tumor primer ovarium, yaitu nyeri abdomen dan perut membesar (karena massa ovarium), kadang-kadang disertai dengan perdarahan uterus abnormal, virilisasi (akibat kelebihan produksi hormon oleh stroma ovarium), dan keluhan gastrointestinal seperti mual dan muntah.^{5,7,8}

Laporan kasus

Seorang perempuan 15 tahun, datang dengan keluhan utama nyeri perut. Riwayat perjalanan penyakit ± 3 hari sebelum masuk RS os mengeluh perut kembung dan nyeri di seluruh bagian perut, demam (+), mual (+), muntah (-), BAB (+), flatus (+), nafsu makan menurun (+). Os lalu berobat ke RSUD Kayu Agung dan dirujuk ke RS Mohammad Hoesin (RSMH). Os dikonsulkan dari bagian Bedah RSMH dengan diagnosis ileus obstruktif parsial susp tumor intra abdomen dan atresia ani direncanakan dilakukan operasi setelah dilakukan perbaikan keadaan umum. Riwayat perdarahan dari kemaluan (-), Riwayat trauma (-).

Dari pemeriksaan ginekologi didapatkan abdomen tegang, cembung, defans (+), nyeri tekan (+) di seluruh perut, tympani, bising usus (+) menurun, tanda cairan bebas (-), teraba massa padat, permukaan berdungkul-dungkul, ukuran 6x4 cm, di regio iliaka sinistra, terfiksir, ascites (+). Pada pemeriksaan rectal toucher didapatkan tonus sfingter ani baik, mukosa licin, ampulla rekti kosong, massa



Gambar 1. Ultrasonografi Obgin

intralumen (-), Adnexa Parametrium kanan tegang, Adnexa Parametrium kiri tegang, kavum douglas menonjol.

Pada pemeriksaan penunjang CT scan abdomen didapatkan kesan massa struktur inhomogen ukuran tak terjangkau, sebagian tepi tampak lobulated, pada cavum pelvis sampai abdomen. Struktur uterus sulit dievaluasi. Mencurigakan berasal dari organ ginekologi. Ascites massif. Saran untuk konfirmasi CT-Scan abdomen kontras.

Pemeriksaan penunjang lainnya berupa USG konfirmasi di bagian Obgin. Dari pemeriksaan USG didapatkan kesimpulan neoplasma ovarium padat dextra, massa padat non ginekologi, hidronefrosis kanan, dan ascites massif.

Dari pemeriksaan laboratorium didapatkan penanda tumor CEA 2601.00 ng/mL, dan Ca 125 : 186.20 U/mL.

Setelah dilakukan perbaikan keadaan umum, os menjalani operasi di bagian Bedah.

Pada saat dilakukan eksplorasi intraoperatif, tampak massa padat pada ovarium kiri dan kanan. Konsul intraoperatif ke bagian Obgin. Dilakukan eksplorasi operatif oleh bagian Obgin, tampak massa padat ukuran 19x15 cm yang berasal dari ovarium kiri dengan kesan NOP curiga ganas. Diputuskan untuk melakukan salpingooforektomi sinistra. Tampak massa padat ukuran 9x6 cm berasal dari ovarium kanan dengan kesan NOP curiga ganas, diputuskan untuk melakukan ooforektomi dextra. Jaringan diperiksa di Patologi Anatomi.

Operasi dilanjutkan oleh bagian Bedah, dilakukan eksplorasi tampak tumor sudah menginfiltrasi kolon sigmoid, pada perabaan hepar didapatkan nodul. Diputuskan untuk dilakukan transversostomi.

- Diagnosis prabedah : Ileus obstruktif parsial susp. tumor intra abdomen + atresia ani
- Diagnosis pascabedah : Ileus obstruktif

parsial + NOP bilateral susp. malignant

- Jenis operasi : Salpingooforektomi sinistra + ooforektomi dekstra + laparotomi eksplorasi + transversostomi

Pasien dirawat di bagian Bedah dan rawat bersama dengan bagian Obgin, sambil menunggu hasil pemeriksaan patologi anatomi.

Hasil pemeriksaan patologi anatomi (No.PA 58/A/2015) tanggal 10-01-2015 didapatkan kesan :

- Suatu signet ring cell type mucinous cyst adenocarcinoma bilateral metastasis ke tuba kiri dan jaringan terpisah tanpa keterangan serta ditemukan sel-sel neoplasma pada bilasan peritoneum
- DD/ Krukenberg tumor malignant
- Saran : pemeriksaan imunohistokimia CK7, CK20, dan CD 117. Dan konfirmasi MRI terhadap organ sekitar

Setelah adanya hasil pemeriksaan patologi anatomi tersebut, pasien didiagnosis sementara dengan ca ovarium inadequate staging dan direncanakan menjalani neoadjuvan kemoterapi Paclitaxel-

Carboplatin sambil menunggu hasil pemeriksaan imunohistokimia. Os kemudian menjalani neoadjuvan kemoterapi Paclitaxel-Carboplatin 1 seri.

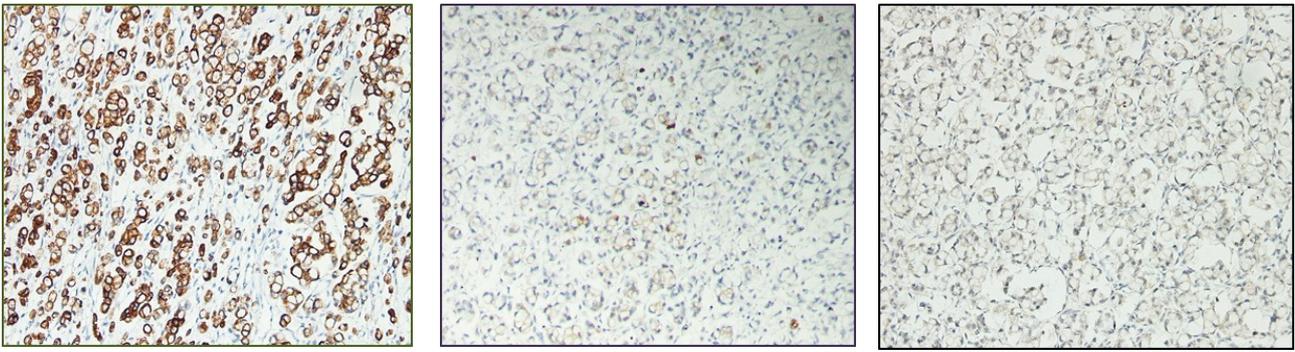
Pemeriksaan imunohistokimia dengan hasil PA No. 58/A/2015 tanggal 21 Januari 2015 dengan (CK 20 positif kuat difuse pada 100% sel-sel tumor), (CK 7 positif lemah fokal pada 20% sel-sel tumor), (CD 117 negatif). Kesimpulan : Sesuai suatu signet ring cell type (poorly differentiated adenocarcinoma) ovarium bilateral dengan asal dari gastrointestinal (Krukernberg tumor malignant).

Dilakukan konsul ke bagian bedah digestif. Hasil konsul : saat ini tidak ada penatalaksanaan khusus dari bagian Bedah Digestif. Transversostomi baik dan lancar. Saran : kemoterapi di bagian Penyakit Dalam (Onkologi medik). Dilakukan konsul ke bagian Penyakit Dalam, pasien alih rawat ke bagian Penyakit Dalam dan direncanakan untuk dilakukan kemoterapi lanjutan di Bagian Penyakit Dalam sambil dilakukan endoskopi dan MRI abdomen.

Pemeriksaan penunjang endoskopi pada pasien ini bertujuan untuk menentukan



Gambar 2. Makroskopis Tumor Krukenberg



Gambar 3. Mikroskopis Tumor Krukenberg

letak lesi primer pada gastrointestinal. Hasil dari endoskopi pada esophagus didapatkan kesan lumen normal, mukosa merah muda, vaskularisasi normal, *Lower Esophageal Sphincter* (LES) baik. Pada gaster didapatkan kesan mukosa merah muda, licin, massa (-), ulkus (-) sedikit di perinea pada antrum. Pada duodenum didapatkan lumen normal, mukosa normal, ulkus (-), massa (-). Kesimpulan dari hasil endoskopi adalah gastritis akut ringan. Pemeriksaan penunjang lain yang dilakukan adalah MRI abdomen dengan hasil masih tampak lesi kistik pada abdomen anterior kiri di luar usus dan di luar ginjal kiri, dan tidak tampak infiltrasi ke ginjal kiri.

Berdasarkan kriteria WHO, diagnosis tumor Krukenberg dapat ditegakkan bila

terdapat metastasis karsinoma traktus digestivus ke ovarium dengan gambaran histopatologi adanya musin dan *signet ring cell* pada 10% bagian tumor.^{15,16} Pada kasus ini, diagnosis tumor Krukenberg dapat ditegakkan karena:

1. Hasil pemeriksaan patologi anatomi (No.PA 58/A/2015) didapatkan kesan metastasis *signet ring cell* carcinoma pada ovarium dan tuba kanan.
2. Pemeriksaan imunohistokimia yang dilakukan untuk membedakan asal tumor primer, dengan hasil CK7/CK20⁺ yang menunjukkan sel-sel karsinoma berasal dari traktus digestivus, menyokong metastasis *signet ring cell*.

Diskusi

Insiden keganasan ovarium berkisar 1-2% dari seluruh kanker pada wanita dan merupakan penyebab kelima kematian akibat kanker di Amerika Serikat. Tumor ovarium ganas dapat terjadi pada semua umur. Pada wanita usia kurang dari 20 tahun, berasal dari germ sel tumor. Sedangkan pada wanita usia 50 tahun berasal dari tumor ovarium epithelial.^{2,9,10}

Tumor ovarium sekitar 15% adalah ganas dan kanker ovarium merupakan penyebab



Gambar 4. Pemeriksaan Endoskopi

kematian wanita nomor lima. Insiden keganasan meningkat dengan pertambahan usia, rata-rata 50-59 tahun. Lebih dari 80% kematian akibat kanker ovarium terjadi antara umur 35-75 tahun. Risiko seumur hidup mengalami kanker ovarium di Amerika Serikat (tidak berubah dalam 30 tahun) adalah 1,4%. Tumor ini sulit didiagnosis dan ditatalaksana dini, kelangsungan hidup 5 tahun hanya sebesar 35-38%, meskipun kemoterapi dan radioterapi sudah semakin baik.^{4,11,12}

Faktor risiko tumor ovarium diantaranya menstruasi yang terlalu awal, menopause yang terlalu terlambat, faktor genetik bahwa risiko tinggi terkena kanker ovarium bila ada mutasi pada gen *BRCA 1* dan gen *BRCA 2*, dan wanita yang memiliki riwayat keluarga tumor ganas ovarium akan 18 kali lebih berisiko terkena tumor ganas ovarium. Riwayat pernah menderita kanker payudara atau kanker lainnya pada usia muda, sindrom Lynch II, tidak pernah melahirkan, melahirkan pertama sekali pada usia > 35 tahun. Paritas, wanita nulipara 2,5x lebih berisiko terkena kanker serviks dan penggunaan bahan kimia eksogen, faktor eksogen.^{2,5,13,14}

Menurut *World Health Organization* (WHO), tumor ovarium dapat berasal dari tiga komponen ovarium, yaitu epitel permukaan ovarium 80% (epitel *coelomic*), *germ cell tumor* 15-20% yang migrasi ke ovarium dari yolk sac dan pluripoten, serta stroma ovarium 5-10% (termasuk *sex cord*). Tumor ovarium juga dapat berasal dari metastasis tumor primer ke ovarium.^{1,15,16}

Penentuan stadium neoplasma ovarium yang paling luas digunakan adalah menurut *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO). Penentuan stadium kanker ovarium mencakup semua penemuan saat operasi, berlawanan dengan kanker serviks dan vulva yang penentuan stadiumnya didasarkan atas temuan klinis non operatif.^{3,5,17}

Tabel 1. Klasifikasi tumor ovarium menurut WHO

<i>Surface epithelial-stromal tumor</i>	<i>Sex cord stromal tumor</i>
Serous tumor Jinak (cystadenoma) Borderline (serous borderline tumor) Ganas (serous adenocarcinoma)	Granulosa tumor Fibromas Fibrothecomas
<i>Mucinous tumor, endocervical-like and intestinal type</i> Jinak (cystadenoma) Borderline (mucinous borderline tumor) Ganas (mucinous adenocarcinoma)	Thecomas Sertoli cell tumor Leydig cell tumor Sex cord tumor dan tubula annular Gynandroblastoma Steroid (lipid) cell tumor
Endometrioid tumor Jinak (cystadenoma) Borderline (endometrioid borderline) Ganas (endometrioid adenocarcinoma)	<i>Germ cell tumor</i> Teratoma <i>Immature</i> <i>Mature</i> : solid, kistika (kista dermoid) Monodermal (struma ovarii, carcinoid) Disgerminoma Yolk sac tumor (endodermal sinus tumor) <i>Mixed germ cell tumor</i>
<i>Clear cell tumor</i> Jinak Borderline Ganas (<i>clear cell</i> adenocarcinoma)	
<i>Transitional cell tumor</i> Brenner tumor <i>Brenner tumor of borderline malignancy</i> <i>Malignant Brenner tumor</i> <i>Transitional cell carcinoma (non-Brenner)</i>	
Epithelial-stromal Adenosarcoma <i>Malignant mixed mullerian tumor</i>	

Dikutip dari Elleson dan Pirog¹

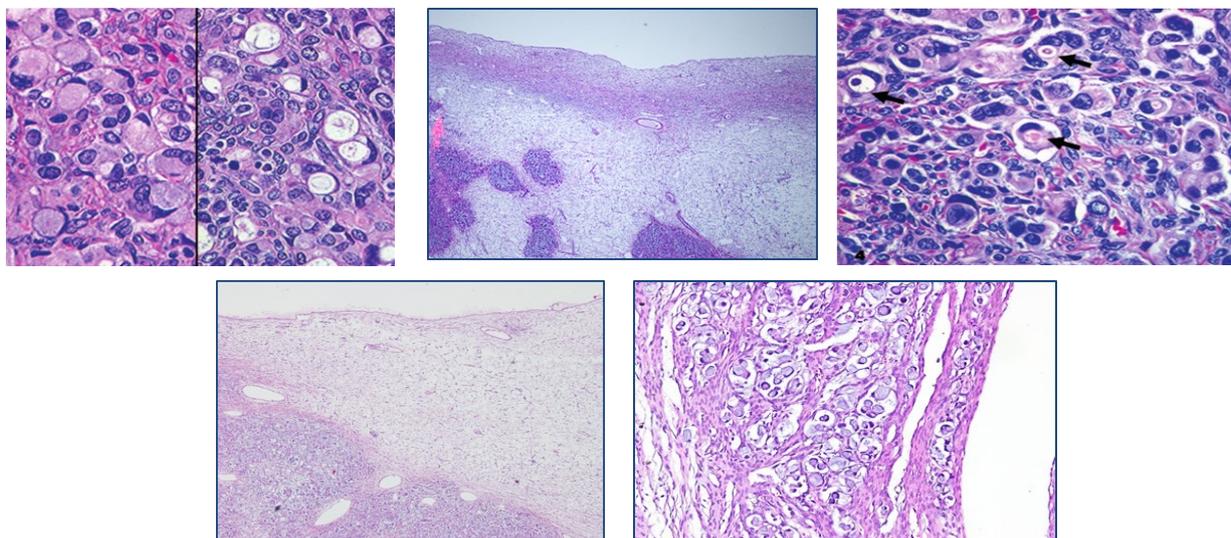
Tumor metastasis ovarium merupakan kelompok tumor ovarium yang penting, karena kesalahan menentukan tumor primer dapat mempengaruhi modalitas terapi dan prognosis pasien. Tumor primer yang dapat metastasis ke ovarium dibagi menjadi dua kategori, yaitu:

1. Ekstragenital (ekstra-Mullerian tumor): traktus gastrointestinal (colon, gaster, traktus biliaris, pankreas, dan appendiks) dan payudara
2. Organ genital lain: uterus, tuba fallopi, ovarium kontralateral, dan peritoneum pelvis^{1,7,18}

Berdasarkan penampakan secara makroskopis, tumor Krukenberg tampak sebagai tumor metastasis ovarium bilateral (80% kasus), berukuran besar, bentuk bulat atau *reniform* (berbentuk seperti ginjal), dengan kontur *bosselated*. Permukaan tumor berwarna kuning atau putih, dan konsistensinya padat. Tumor ini dapat ditemukan berupa kista besar dengan dinding

tipis berisi musin atau cairan serous dan dipisahkan sejumlah kecil jaringan solid. Hal yang terpenting, permukaan kapsul ovarium dengan tumor Krukenberg cukup halus dan terdapat perlengketan atau deposit peritoneum.^{5,10,19}

Penampakan secara mikroskopis, tumor Krukenberg terdiri dari 2 komponen yaitu epithelial dan stromal. Komponen epithelial sebagian besar mengandung musin-laden *signet ring cell* dengan nukleus eksentrik hiperkromatik. Sitoplasma *signet ring cell* dapat eosinofilik dan granular, pucat dan bervakuola, atau terdapat gambaran *bull's eye* (sel target) dengan vakuola musin. Beberapa sel tidak mengandung vakuola musin dan aktivitas mitosis jarang. *Signet ring cell* dapat ditemukan sendiri, kluster, bersarang, atau berangkai dalam tubula, asinus, atau trabekula. Komponen mesenkim tumor Krukenbeg berasal dari stromal ovarium dan terdiri dari sel-sel kumparan padat (*spindle-shaped cell*) dengan sitologi atipia atau aktivitas mitosis minimal.^{5,10,11}



Gambar 5. Mikroskopis signet ring cell dan bull's eye (Dikutip dari Osama⁵)

Gambar 5 merupakan gambaran mikroskopik dari ovarium kiri dan kanan pasien ini. Tampak kortek dengan stroma edematik (panah ungu). Dijumpai massa membentuk struktur sarang-sarang (panah merah). Pada gambar lainnya merupakan gambaran mikroskopik dengan pembesaran 100x, 200x dan 400x dari ovarium kiri dan kanan pasien ini. Tampak massa tersusun atas sel-sel dengan bentuk bulat oval, inti terdesak ke tepi, hiperkromatik, sitoplasma bervakuola dengan musin intra seluler (*Signet ring cell*). Hal ini menunjukkan gambaran mikroskopik dari sitologi bilasan peritoneum. Dijumpai sel-sel dengan inti yang terdesak ke tepi, hiperkromatik, sitoplasma luas dengan genangan musin intraseluler (*signet ring cell*). Diantaranya tampak sel mesothel, sel radang neutrofil, limfosit dan sel plasma.^{6,7,8,12}

Signet ring cell merupakan patognomonik untuk tumor Krukenberg, namun sekitar 10 tahun terakhir ditemukan 13 kasus tumor primer stromal ovarium dengan *signet ring cell*, dan 3 kasus di antaranya adalah karsinoma primer ovarium musinous. Tumor primer ovarium dengan gambaran *signet ring cell* dapat disertai musin atau non musin.^{6,7,8,20}

1. Tumor primer ovarium musinous-*signet ring cell*
 - a. Karsinoma primer musin : terdiri dari sel-sel dengan gambaran *signet ring* fokal, tumor cenderung unilateral dengan pola *comb papillary*.
 - b. Tumor karsinoid musinous (primer atau metastasis dari appendiks) : gambaran sel mirip dengan sel tumor Krukenberg, namun pewarnaan imun

chromogranin dan *synaptophysin* memberikan hasil positif.^{6,7,12}

2. Tumor primer ovarium non musinous-*signet ring cell*.

Beberapa tumor primer yang termasuk tumor primer ovarium non musinous-*signet ring cell* antara lain tumor stromal, tumor sel sklerosing stromal, dan adenokarsinoma *clear cell* ovarium.^{6,7,8,20}

Evaluasi untuk membedakan tumor Krukenberg dan karsinoma primer ovarium penting dilakukan, hal ini menyebabkan perbedaan modalitas terapi dan prognosis penyakit. Pemeriksaan imunohistokimia dapat membantu dalam membedakan tumor metastasis dan tumor primer ovarium. Imunofenotipe *cytokeratins* 7 dan 20 (CK7 dan CK20) adalah yang paling sering digunakan. Tumor primer ovarium hampir selalu imunoreaktif terhadap CK7 (90-100%) dan nonreaktif terhadap CK20. Sebaliknya, pada karsinoma gaster yang metastasis ke ovarium jarang memberikan hasil CK7⁺ (55%) namun CK20⁺ (70% kasus). Adenokarsinoma kolorektal memberikan hasil CK7⁻ namun CK20⁺. Tumor metastasis dari appendiks memberikan hasil CK20⁺ dan juga CK7⁺ (50% kasus). Oleh karena itu, hasil imunohistokimia CK7⁺/CK20⁻ menunjukkan tumor primer dari ovarium, sebaliknya CK7⁻/CK20⁺ atau CK7⁺/CK20⁺ menunjukkan tumor metastasis dari gastrointestinal. Pewarnaan gen musin gaster dengan MUC5AC yang positif penting dilakukan untuk menegakkan diagnosis metastasis karsinoma gaster ke ovarium.^{5,10,13,14}

Berdasarkan hasil pemeriksaan patologi anatomi disertai pemeriksaan imunohistokimia, didapatkan diagnosis pada pasien ini Krukenberg tumor yang bermetastasis signet ring cell ke ovarium. Krukenberg tumor merupakan tumor primer yang sebagian besar lesi primer berasal dari gastrointestinal. Lesi pada tumor primer berukuran sangat kecil dan jarang terdeteksi saat pencitraan maupun intraoperatif. Pemeriksaan radiografi dan eksplorasi perendoskopi harus dilakukan dengan teliti.^{14,15}

Pasien dengan tumor Krukenberg atau tumor metastasis dari traktus gastrointestinal memiliki prognosis yang buruk dan rata-rata meninggal dua tahun setelah diagnosis ditegakkan. Beberapa penelitian menyatakan bahwa prognosis buruk bila tumor primer baru diidentifikasi setelah metastasis ke ovarium ditemukan, dan prognosis menjadi lebih buruk lagi bila tumor primer masih belum dapat ditemukan. Meskipun reseksi tumor primer dilakukan, rata-rata *survival rate* adalah 18,8 bulan dan *survival rate* 3 tahun sekitar 15,8% bila dilanjutkan dengan sitoreduksi tumor ovarium. Kikawa, dkk menyimpulkan bahwa angka harapan hidup cukup rendah pada pasien yang menjalani operasi pengangkatan ovarium bersamaan atau sebelum operasi karsinoma primer dibandingkan dengan pasien menjalani operasi pengangkatan ovarium setelah dilakukan operasi pada primernya.^{12,13,18}

Penatalaksanaan optimal untuk tumor Krukenberg yang direkomendasikan dalam literature belum ditemukan. Reseksi tumor primer dapat dilanjutkan dengan

metastasektomi ovarium atau sitoreduksi massa ovarium. Jun dan Park menyimpulkan reseksi radikal tumor Krukenberg tanpa meninggalkan lesi residu secara makroskopik sulit dilakukan pada banyak kasus, namun tindakan ini akan meningkatkan *survival rate* pasien dari 7,7 menjadi 14 bulan. Penelitian ini juga menyimpulkan bahwa usia pasien saat didiagnosis tumor Krukenberg, status menopause, asal tumor primer, *grading* tumor, dan stadium penyakit tidak berhubungan bermakna dengan *survival rate*, hanya reseksi agresif yang dapat meningkatkan *survival rate*. Yada-Hashimoto, dkk juga melakukan penelitian bahwa bila tumor ovarium metastasis berhasil direseksi komplit, maka *survival rate* dapat bertambah.^{12,14,19,20}

Peng *et al* dalam penelitiannya menyebutkan bahwa faktor-faktor yang berpengaruh terhadap prognosis tumor Krukenberg adalah :

1. Gastrektomi (-) dan ascites, berhubungan dengan *survival rate* lebih rendah pada pasien yang menjalani metastasektomi ovarium. *Survival rate* pasien yang menjalani gastrektomi dan/atau metastasektomi ovarium lebih lama dibandingkan tidak gastrektomi. Jadi, *survival rate* tidak akan meningkat meskipun dilakukan pengangkatan ovarium, karena tumor primer belum dieradikasi.^{15,19,20}
2. *Survival rate* pasien tanpa ascites lebih lama dibandingkan pasien dengan ascites. Pada keganasan gaster, ascites dapat terjadi karena invasi tumor ke peritoneum atau malnutrisi, dan ascites berkaitan dengan metastasis yang telah mencapai

abdomen-pelvis.^{15,19,20}

3. Ekspresi penanda kanker stem sel (*cancer stem cell/CSCs*) yaitu CD44, CD133, atau Sox2 berhubungan dengan *survival rate* yang rendah pada tumor Krukenberg.^{15,19,20}

Beberapa penelitian melaporkan bahwa kemoradiasi *adjuvant* pascaoperasi dapat bermanfaat untuk mencegah rekurensi karsinoma gaster, namun pernyataan ini masih kontroversi. Dalam penelitian Jun dan Park dikatakan *survival rate* 15 pasien yang menjalani kemoterapi >4 siklus tidak berbeda dibandingkan dengan 15 pasien tanpa *adjuvant* kemoterapi, dan *survival rate* juga tidak bergantung dengan jenis regimen kemoterapi.^{12,19}

Simpulan

Tumor Krukenberg merupakan metastasis *signet ring cell* adenokarsinoma pada ovarium. Insiden sekitar 1-2% dari seluruh tumor ovarium. Primer tumor Krukenberg sering berasal dari adenokarsinoma gaster (pilorus) tipe *signet ring cell* (70%), namun dapat juga berasal dari kolon, appendiks, dan payudara. Diagnosis tumor Krukenberg dapat ditegakkan preoperatif, intraoperatif (saat operasi tumor ovarium), atau setelah operasi (melalui konopatifirmasi histopatologi). Penatalaksanaan dengan kemoterapi sesuai konfirmasi histopatologi (immunohistokimia)

Saran

Penegakan diagnosis tumor Krukenberg harus dilakukan sesegera mungkin, sebelum

terjadi metastasis ke organ lain yang dapat memperburuk prognosis dan *survival rate*.

Daftar Pustaka

1. Ellenson, L.H., & Pirog, E.C. 2010. Ovarian tumor. In: Kumar, Abas, Fausto, Aster, eds. Robins and Cotran: Pathologic basis of disease. 8th ed. Philadelphia: Elsevier
2. Lerwill, M.F., & Young, R.H. 2011. Metastatic tumors of the ovary. In: Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM, eds. Blaunstein's pathology of the female genital tract. 6thed. New York: Springer, 943-1011.
3. Fazzari, R., Fedele, F., Pizzi, G., Crisafulli, C., Parisi, A., Caruso, R.A. 2008. Krukenberg tumor of the ovary: a case report with light microscopy, immunohistochemistry and electron microscopy study. *Anticancer Res.* 28:1417-20.
4. Serov, S.F., Scully, R.E., & Sobin, L.H. 1973. Histological typing of ovarian tumours: international histological classification of tumours. Geneva: WHO, 17-54.
5. Osama, M.A., & Nicastrri, A.D. 2006. An in-depth look at Krukenberg tumor: an overview. *Arch Pathol Lab Med.* 130:1725-31.
6. El-Safadi, S., Stahl, U., Tinnerberg, H.R., Hackethal, A., Muenstdt, K. 2010. Primary signet ring cell mucinous ovarian carcinoma: a case report and literature review. *Case Rep Oncol.* 3:451-7.
7. FIGO. 2012. New FIGO ovarian cancer guideline. Society of Gynecologic Oncology. Available from: https://www.sgo.org/wp-content/uploads/2012/09/FIGO-Ovarian-Cancer-Staging_1.10.14.pdf (Cited October 1st Hashimoto, 2014).
8. Ganesh, J.P., Chander, V.R., Kanchana, M.P., Narasimhan, L. 2014. Primary ovarian mucinous carcinoma with signet ring cells – report of a rare case. *J Clin Diagn Res.* 8(6):12-13.
9. Sukur, Y.E., Ozmen, B., Atabekoglu, C.S., Sonmezer, M., Ortac, F. 2011. Signet-ring stromal tumor of the ovary: an extremely rare neoplasm. *J Turkish-German Gynecol Assoc.* 12:59-60.

10. Jiang, Q.P., Liu, S., Xiong, H., Pen, J., Cai, K., Yang, Y.X., *et al.* 2011. Metastatic signet ring cell carcinoma of the bilateral breasts and ovaries from gastrointestinal tract in young breastfeeding female – a case report. *J Cancer*. 2:484-9.
11. Uyeturk, U., Arslan, S.H., Bal, O., Arslan, U.Y., Oksuzoglu, O.B. 2013. Isolated ovarian metastasis of gastric cancer: Krukenberg tumor. *Contemp Oncol*. 17(6):515-9.
12. Jun, Y.S., Park, J.K. 2011. Metachronous ovarian metastases following resection of the primary gastric cancer. *J Gastric Cancer*. 11(1):31-7.
13. Kikkawa, F., Shibata, K., Ino, K. 2002. Preoperative findings in nongynecologic carcinomas metastasizing to the ovaries. *Gynecol Obstet Invest*. 54:221-7.
14. Yada, N., Yamamoto, T., Kaimura, S., Seino, H., Ohira, W., Sawai, K., *et al.* 2003. Metastatic ovarian tumors: a review of 64 cases. *Gynecol Oncol*. 89:314-7.
15. Peng, W., Hua, R., Jiang, R., Ren, C., Jia, Y.N., Li, J., *et al.* 2013. Surgical treatment for patients with Krukenberg tumor of stomach origin: clinical outcome and prognostic factor analysis. *Plos One*. 8(7):1-8.
16. Kiyokawa, T., Young, R.H., & Scully, R.E. 2006. Krukenberg tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 120 cases with emphasis on their variable pathologic manifestation. *Am J Surg Pathol* 30: 277-299
17. Al-Algha, O.M., & Nicastrì, A.D. 2006. An in-depth look at Krukenberg tumor. *Arch Pathol Lab Med* 130: 1725-1730
18. Prat, J. 2005. Ovarian carcinomas, including secondary tumors: diagnostically challenging areas. *Mod Pathol* 18(Suppl 2): S99-111
19. Vang, R., Bagué, S., Tavassoli, F.A., and Prat, J. 2004. Signet-ring stromal tumor of the ovary: clinicopathologic analysis and comparison with Krukenberg tumor. *Int J Gynecol Pathol* 23: 45-51
20. Park, S.Y., Kim, B.H., Kim, J.H., Lee, S., & Kang, G.H. 2007. Panels of immunohistochemical markers help determine primary sites of metastatic adenocarcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 131: 1561-1567

Penggunaan Kontrasepsi Hormonal pada Penderita Kanker Payudara yang dirawat di RSUP Mohammad Hoesin Palembang

Faisal Muttaqien¹, Mulawan Umar²

^{1,2}Departemen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Submitted: November 2016 | Accepted: December 2016 | Published: March 2017

Abstrak

Kanker payudara merupakan kanker padat dengan insidensi tertinggi setelah kanker serviks di Indonesia. Ada banyak faktor risiko kanker payudara, salah satunya adalah penggunaan kontrasepsi hormonal. Tujuan dari penelitian deskriptif ini untuk mengetahui karakteristik penggunaan kontrasepsi hormonal pada pasien kanker payudara di Rumah Sakit Umum Mohammad Hoesin. Data diperoleh dari pasien yang dirawat di Rumah Sakit Mohammad Hoesin dengan diagnosis kanker payudara pada bulan Mei sampai Juni 2015 (94 kasus). Diagnosis ditegakkan berdasarkan temuan patologi anatomi yang didapat dari biopsi atau mastektomi. Informasi tentang penggunaan kontrasepsi hormonal dan karakteristik peserta didapatkan melalui wawancara langsung. Hasil penelitian menunjukkan bahwa berdasarkan data kontrasepsi hormonal, sebagian besar penderita kanker payudara pernah menggunakan kontrasepsi hormonal yaitu sebanyak 56,38%. Jenis kontrasepsi yang paling banyak digunakan yaitu injeksi 3 bulanan (36,17%). Penderita yang mengkonsumsi kontrasepsi pil sebesar 25,53%. Penggunainjeksi 1 bulanan hanya sebesar 6,3% dan kontrasepsi implan sebesar 9,57%. Penderita kanker payudara yang menggunakan kontrasepsi hormonal sebagian besar lamanya ≤ 5 tahun, yaitu pada kontrasepsi pil (62,5%), kontrasepsi injeksi 1 bulanan (83,3%), kontrasepsi injeksi 3 bulanan (58,82%). Pada kontrasepsi implan kelompok pengguna dengan lama ≤ 5 tahun sama dengan kelompok pengguna lebih dari 10 tahun (44,44%). Kesimpulannya sebagian besar pasien dengan kanker payudara menggunakan kontrasepsi hormonal (56,38%) dan yang paling umum digunakan adalah injeksi tiga bulan/Medroxyprogesteron acetat (36,17%). Mayoritas pasien menggunakan kontrasepsi hormonal kurang dari 5 tahun, kecuali pasien yang menggunakan alat kontrasepsi implan.

Kata Kunci: Kanker payudara, faktor resiko, kontrasepsi hormonal

Abstract

Breast cancer is a solid cancer that has the highest incidence after cervical cancer in Indonesia. There are many risk factors of breast cancer, one of which is the using of hormonal contraception. The aim of this descriptive study was to find out characteristics of hormonal contraception use on breast cancer patients in Mohammad Hoesin General Hospital. The study conducted among woman that hospitalized in Mohammad Hoesin Hospital with diagnosis of breast cancer during May to June 2015 (94 cases). The diagnosis was based on pathological anatomy findings after biopsy or mastectomy surgey. Information about hormonal contraception used and participant characteristic collected by in-person interview. The result showed that, based on hormonal contraception data, most of breast cancer patient (56,38%) used the hormonal contraception. The type of contraception that often used are three-monthly injection contraception (36,17%), one-monthly inection (6,3%) and implant (9,57%). The breast cancer pastien that used the hormonal contraception for ≤ 5 years are pill (62,5%), one-monthly injection (83,3%) and three-monthly injection (58,82%). Implant used for less than 5 years has same frequently with more than 10 years user (44,44%). Conclusion, the most of patients used hormonal contraception in their lifetime (56,38%). The most common hormonal contraception was three-months injection/medroxyprogesteron acetat (36,17%). The majority of patiens used hormonal contraception less than 5 years, except patients who used implant contraception.

Keywords: Breast cancer, risk factor, hormonal contraception

PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan kanker solid yang mempunyai insiden tertinggi no.1 di negara barat. Menurut *United States Cancer Statistic*, angka kejadian kanker payudara di Amerika Serikat menempati urutan pertama dari seluruh kanker. Angka kejadiannya adalah 122 per 100.000 penduduk. Pada tahun 2011, sebanyak 220,097 perempuan di Amerika Serikat terdiagnosis kanker payudara^{1,2}, dan sekitar 40.931 wanita dari kasus tersebut meninggal dunia.² Pada tahun 2015 ini diperkirakan sekitar 40.290 wanita di Amerika Serikat meninggal karena kanker payudara.³ Di Indonesia, kanker payudara merupakan kanker dengan insiden tertinggi no.2 setelah kanker leher rahim (serviks) dan diperkirakan dalam waktu singkat akan merupakan kanker dengan insiden tertinggi pada wanita.⁴

Kanker payudara memiliki banyak faktor resiko, salah satunya adalah penggunaan kontrasepsi.⁵ Saat diperkenalkan pada tahun 1960, kontrasepsi hormonal menjadi sebuah perubahan drastis dari metode-metode tradisional sebelumnya. Kontrasepsi ini tersedia dalam berbagai bentuk, oral, injeksi dan implant. Kontrasepsi oral adalah kombinasi estrogen dan progestin atau hanya progestin – mini pil. Kontrasepsi injeksi atau implant hanya mengandung progestin atau kombinasi estrogen dan progesteron.⁶

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa penggunaan kontrasepsi oral kombinasi jangka lama meningkatkan angka kejadian kanker payudara. Sebuah penelitian meta analisis dengan skala besar pertama

pada tahun 1996 oleh *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* menunjukkan bahwa penggunaan kontrasepsi oral dalam 10 tahun terakhir meningkatkan resiko kanker payudara.⁵ Penelitian yang diadakan oleh Hunter dkk pada wanita usia premenopause (25-42 tahun) menunjukkan bahwa penggunaan kontrasepsi oral selama 8 tahun atau lebih meningkatkan resiko kanker payudara dan jenis kontrasepsi oral trifasik (etinil estradiol kombinasi dengan levonorgestrel) memiliki resiko yang signifikan.⁷ Penelitian oleh Beaver dkk pada tahun 2014 menunjukkan bahwa riwayat penggunaan kontrasepsi oral lebih dari 15 tahun meningkatkan resiko kanker payudara dan penggunaan aktif (*current users*) dalam 5 tahun atau lebih juga meningkatkan resiko kanker payudara.⁸

Penggunaan kontrasepsi hormonal berupa injeksi mengandung *Medroxyprogesteron Acetate (MDPA)*, juga terkait dengan resiko kejadian kanker payudara. Penelitian yang dilakukan oleh Li *et al* dari *Fred Huthchinson Cancer Research Center* pada wanita usia 20-44 tahun menunjukkan bahwa penggunaan kontrasepsi injeksi Depo-medroxyprogesterone acetat (MDPA) selama 12 bulan atau lebih meningkatkan resiko 2,2 kali lipat kanker payudara invasif.⁹ Penelitian yang dilakukan Sweeney *et al* juga menunjukkan hubungan kontrasepsi hormonal dengan resiko kanker payudara.¹⁰ Akan tetapi, penelitian yang dilakukan oleh Shapiro *et al* pada wanita penderita kanker payudara usia 20-54 tahun menunjukkan bahwa penggunaan kontrasepsi

injeksi progesteron tidak meningkatkan resiko kanker payudara.¹¹

Belum banyak penelitian mengenai implan sebagai faktor resiko kanker payudara dikarenakan kurang populernya penggunaan implan di negara barat. Penelitian yang dilakukan oleh Sweeney dkk hanya mendapatkan sedikit sampel dan perlu penelitian lebih lanjut agar dapat diambil sebuah kesimpulan.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif. Penelitian ini dilakukan pada bulan Mei sampai Juni 2015 di bangsal rawat inap Rumah Sakit Mohammad Hoesin. Sampel penelitian ini adalah semua pasien yang dirawat inap sub bagian onkologi Rumah Sakit Mohammad Hoesin Palembang dari tanggal 12 Mei 2015 sampai 12 Juni 2015 dengan diagnosis kanker payudara sebanyak 94 orang. Data diperoleh melalui wawancara ke penderita kanker payudara dan temuan patologi anatomi yang didapat dari biopsi atau mastektomi. Data yang telah diperoleh kemudian diolah dan dikelompokkan sesuai variabelnya.

HASIL

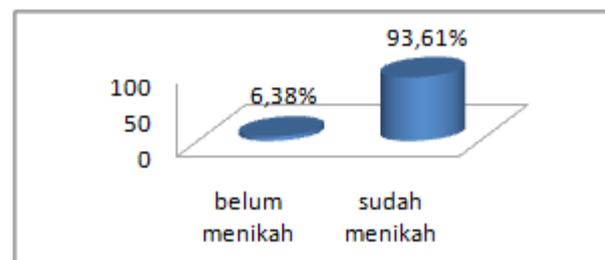
Selama periode Mei – Juni 2015 didapatkan 94 orang sampel penelitian kasus kanker payudara yang dirawat inap di sub bagian Bedah Onkologi RS Dr. Mohammad Hoesin Palembang, dengan kelompok usia terbanyak pada dekade 4 dan 5 (rentang usia 45-54 tahun) sebanyak 39,36%. Usia rata-rata penderita kanker payudara di RS Dr.

Mohammad Hoesin Palembang adalah 47,2 tahun (rentang 40-49 tahun).

a. Distribusi frekuensi penderita kanker payudara berdasarkan tipe status pernikahan

Dari 94 orang pasien kanker payudara, distribusi berdasarkan status pernikahan pasien kanker payudara didapatkan 93,61% pasien sudah menikah dan 6,38% pasien yang belum menikah. Hal ini dapat dilihat pada grafik 1.

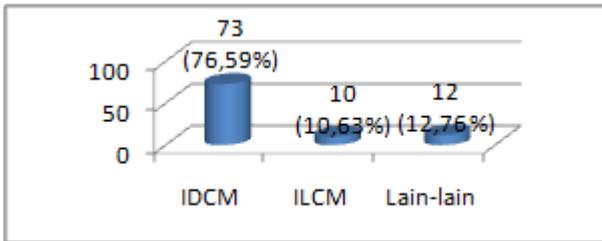
Grafik 1. Distribusi Frekuensi Penderita Kanker Payudara Berdasarkan Status Pernikahan



b. Distribusi frekuensi penderita kanker payudara berdasarkan jenis histologis kanker payudara

Dari 94 orang penderita kanker payudara, didapatkan frekuensi terbanyak jenis histologis kanker payudara penderita adalah *Invasive Ductal Carcinoma Mammae* (IDCM) yaitu sebanyak 76,59%, diikuti dengan jenis *Invasive Lobular Carcinoma Mammae* (ILCM) sebanyak 10,63% dan sisanya merupakan jenis histologis seperti *mixed invasive carcinoma*, *filoides*, *tubular carcinoma*, *metaplastic carcinoma*, *medullary carcinoma*, dan *mucinous carcinoma* dengan jumlah total sebanyak 12,76%. Hal ini dapat dilihat pada grafik 2.

Grafik 2. Distribusi Frekuensi Penderita Kanker Payudara Berdasarkan Jenis Histologis Kanker Payudara



c. Distribusi frekuensi penderita kanker payudara berdasarkan penggunaan kontrasepsi hormonal

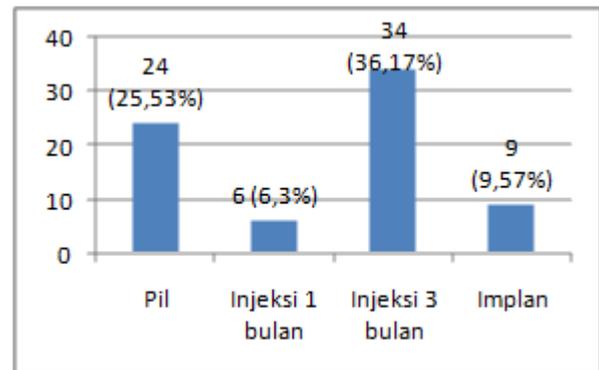
Dari 94 orang penderita kanker payudara, didapatkan penderita yang menggunakan kontrasepsi hormonal lebih banyak dibandingkan penderita tanpa kontrasepsi hormonal. Penderita kanker payudara yang menggunakan kontrasepsi hormonal sebanyak 56,38% dan penderita kanker payudara yang tidak menggunakan kontrasepsi hormonal sebanyak 43,61%. Hal ini dapat dilihat pada grafik 3.

d. Distribusi frekuensi penderita kanker payudara berdasarkan jenis penggunaan kontrasepsi hormonal

Dari 94 orang pasien kanker payudara, didapatkan penderita yang sedang atau pernah

menggunakan kontrasepsi pil sebanyak 25,53%, kontrasepsi injeksi 1 bulan sebanyak 6,3%, kontrasepsi injeksi 3 bulan sebanyak 36,17% dan kontrasepsi implan sebanyak 9,57%. Hal ini dapat dilihat pada grafik 4.

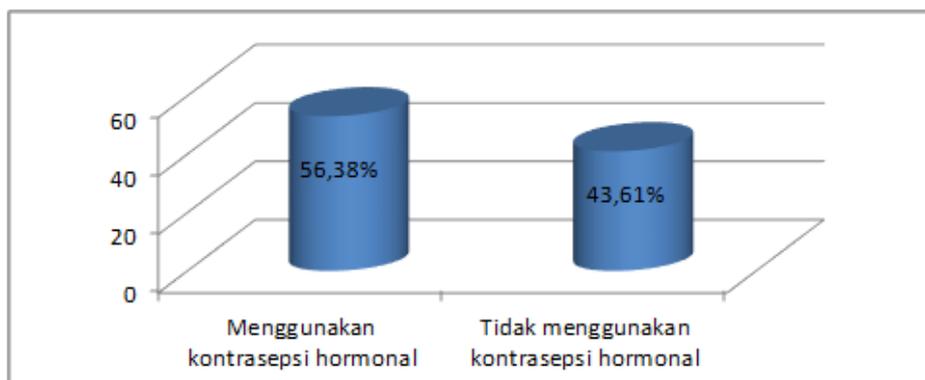
Grafik 4. Distribusi Frekuensi Penderita Kanker Payudara Berdasarkan Jenis Penggunaan Kontrasepsi Hormonal



e. Distribusi frekuensi penderita kanker payudara berdasarkan lama penggunaan kontrasepsi hormonal

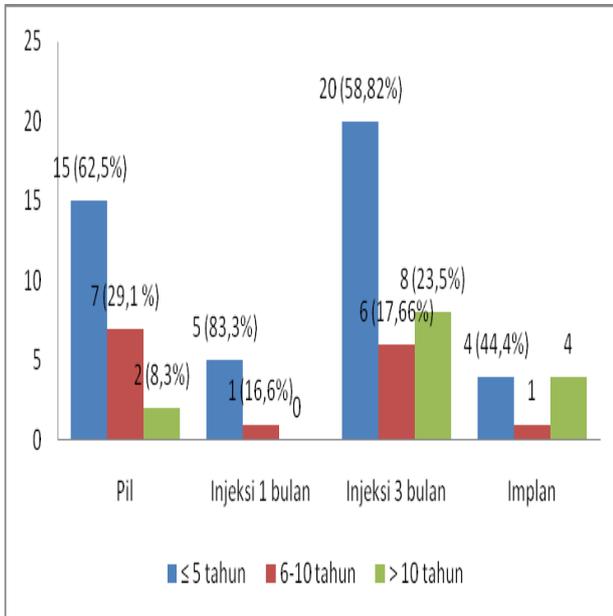
Penderita kanker payudara yang menggunakan kontrasepsi hormonal sebagian besar lamanya ≤ 5 tahun, yaitu pada kontrasepsi pil (62,5%), kontrasepsi injeksi 1 bulanan (83,3%), kontrasepsi injeksi 3 bulanan (58,82%). Pada kontrasepsi implan kelompok pengguna dengan lama ≤ 5 tahun

Grafik 3. Distribusi Frekuensi Penderita Kanker Payudara Berdasarkan Penggunaan Kontrasepsi Hormonal



sama dengan kelompok pengguna lebih dari 10 tahun (44,44%). Hal ini dapat dilihat pada grafik 5.

Grafik 5. Distribusi frekuensi penderita kanker payudara berdasarkan lama penggunaan kontrasepsi hormonal



f. Perbandingan dengan penelitian lain mengenai penggunaan kontrasepsi hormonal pada penderita kanker payudara

Perbandingan dari beberapa penelitian lain mengenai kaitan penggunaan kontrasepsi

hormonal pada penderita kanker payudara dapat dilihat pada Tabel 1.⁶⁻¹⁴

PEMBAHASAN

Kanker payudara merupakan tumor ganas yang berasal dari sel-sel yang terdapat pada payudara. Pada penelitian ini, jenis histopatologi tersering didapatkan adalah *Invasive ductal carcinoma mammae* (IDCM) yaitu sebanyak 76,59%, diikuti dengan *invasive lobular carcinoma mammae* (ILCM) sebanyak 10,63%. Menurut Suyatno dan Pasaribu (2010) bahwa *Invasive ductal carcinoma* merupakan 75 % dari seluruh kanker payudara dan *invasive lobular carcinoma* sebanyak 5 – 10% dari keseluruhan kanker payudara.¹⁶ Lesi *invasive ductal carcinoma* ini ditandai oleh tidak adanya gambaran histologik yang khusus. Tumor ini konsistensinya keras dan terasa berpasir ketika dipotong. Sering terdapat komponen ductal carcinoma insitu (DCIS) di dalam spesimen.¹⁷

Berdasarkan data kontrasepsi hormonal, sebagian besar penderita pernah

Tabel 1. Penelitian Mengenai Kejadian Kanker Payudara Akibat Penggunaan Kontrasepsi

Jenis kontrasepsi hormonal	Muttaqien (2015) n = 94	Shapiro dkk (2000) n = 48	Hunter dkk (2001) N=1344 (usia 25-42)	Marchban ks dkk (2002) n = 4575	Maria dkk (2007) n = 498	Sweeney dkk (2007) n = 2318	Rosenberg dkk (2007) n = 53848	Li dkk (2010) n = 1018 (usia 20-44)	Beaber dkk (2010) n = 985 (usia 20-44)	Bethea dkk (2015) n = 2891
Pil	25,53%	45%	80,65%	76,43%	7,23%	64,87 %	75,5%		87,9%	55,3%
Injeksi - 1 bulan	6,3 %									
3 bulan (MDPA)	36,17 %	66%				3,4%		11,8%		
Implan	9,57%					0,647 %				

menggunakan kontrasepsi hormonal yaitu sebanyak 56,38%. Hasil ini mendekati penelitian Sweeney *et al* (2007) bahwa lebih kurang 60,83% penderita kanker payudara yang menggunakan kontrasepsi hormonal.

Penelitian ini juga didapatkan kontrasepsi yang paling banyak digunakan yaitu injeksi 3 bulanan (36,17%). Penderita yang mengkonsumsi kontrasepsi pil sebesar 25,53%. Pengguna kontrasepsi injeksi 1 bulanan hanya sebesar 6,3% dan kontrasepsi implan sebesar 9,57%. Hal ini berbeda dengan penelitian Sweeney *et al* (2007) dimana sebagian besar penderita menggunakan kontrasepsi pil. Penelitian Sweeney *et al* didapatkan penderita kanker yang menggunakan kontrasepsi hormonal berupa pil sebanyak 64,87%, kontrasepsi injeksi 3,4% dan implan hanya sebanyak 15 orang dari 2318 pasien yang diteliti (0,647%). Hal ini mungkin dikarenakan di negara barat penggunaan kontrasepsi oral lebih populer dibandingkan kontrasepsi injeksi dan implan. Pada negara berkembang justru kontrasepsi injeksi lebih populer, mungkin karena penggunaannya yang lebih simpel dan murah. Menurut data Riskesdas (Riset Kesehatan Dasar) tahun 2013, sekitar 59,3% wanita usia subur menggunakan kontrasepsi. Dari 59,3% itu sebagian besar (82,6%) menggunakan kontrasepsi hormonal yaitu 25,54% menggunakan pil, 46,87% menggunakan suntikan dan 9,75% menggunakan implan.¹⁸ Penelitian ini sama dengan penelitian Shapiro *et al* (2000) di Cape Town, Afrika Selatan, dimana penderita kanker payudara lebih banyak dengan riwayat menggunakan kontrasepsi injeksi (66%)

dibandingkan dengan kontrasepsi pil (45%). Penelitian Maria *et al* (2007) di Indonesia juga menunjukkan bahwa riwayat penggunaan kontrasepsi pil pada penderita kanker payudara tidak tinggi (7,23%).

Pil kontrasepsi memiliki berbagai macam sediaan. Sediaan yang paling sering mengandung hormon sintetik estrogen dan progesteron (kadang disebut sebagai progesteron atau progestin) dan dikenal sebagai kontrasepsi oral kombinasi atau hanya mengandung progesteron yang dikenal sebagai mini pill. Estrogen dan progesteron dibutuhkan untuk perkembangan normal dan fungsi berbagai macam jaringan. Walaupun demikian, estrogen juga memicu perkembangan kanker payudara, melalui aktivasi *growth factor yang mengakibatkan sel membelah*.¹⁹

Di tingkat laboratorium, estrogen menunjukkan terlibat dalam perkembangan dan pertumbuhan kanker payudara. Paparan terhadap estrogen menyebabkan perubahan sel normal payudara menjadi sel kanker pada tingkat kultur sel dan tikus. Progestagen memiliki efek proliferasi dan anti-proliferasi pada sel kanker payudara.¹⁹

Hubungan antara progestin dan jaringan payudara begitu kompleks dan sering kontradiksi. Dalam skala in-vitro dan penelitian hewan, progestin dapat memiliki efek proliferasi, netral atau anti-proliferasi terhadap jaringan payudara. Aktivitas mitosis pada payudara meningkat pada fase luteal dari siklus menstruasi normal dan mungkin berkaitan dengan kadar tinggi progesteron. FNAB (*fine needle aspiration biopsy*) payudara pada pertengahan kedua siklus

menstruasi menunjukkan proliferasi signifikan jaringan payudara pada wanita yang mengkonsumsi kontrasepsi oral kombinasi dibandingkan pada siklus menstruasi yang natural, dan terdapat korelasi yang positif antara kadar serum progesteron atau kadar levonorgestrel dengan proliferasi pada jaringan payudara.²⁰

Growth hormone (GH) dan *insulin-like growth factor 1* (IGF-1) dipercaya memicu proliferasi jaringan payudara. Sebuah studi in-vitro menunjukkan bahwa progesteron mampu menginduksi sekresi *growth factor* ini dari jaringan kanker payudara. Sekresi GH dari sel ganas meningkat sebagai respon terhadap progesteron walaupun reseptor progesteron tidak ada. Progestin sintetik menunjukkan efek yang bervariasi pada *growth factor* ini, tergantung dari tipe progestin, status reseptor pada sel dan status keganasan sel.²⁰

Penderita menggunakan kontrasepsi hormonal sebagian besar lamanya ≤ 5 tahun, yaitu pada kontrasepsi pil (62,5%), kontrasepsi injeksi 1 bulanan (83,3%), kontrasepsi injeksi 3 bulanan (58,82%) dan kontrasepsi implan (44,44%). Penelitian ini hampir serupa dengan penelitian Shapiro *et al* (2000) bahwa penderita kanker payudara dengan riwayat pernah menggunakan kontrasepsi oral paling banyak pada kelompok menggunakan dengan lama 1-4 tahun (38,1%) dan pada kontrasepsi injeksi pada kelompok dengan lama 1-4 tahun (37,1%). Penelitian Marchbanks *et al* (2002) juga menunjukkan bahwa kelompok terbanyak ada pada kelompok dengan lama penggunaan kontrasepsi oral 1-5 tahun.

Penelitian Sweeney *et al* (2007) menunjukkan hal serupa bahwa lebih banyak penderita kanker payudara yang menggunakan kontrasepsi hormonal (pil, injeksi dan implan) dengan lama < 5 tahun. Begitu juga dengan penelitian Rosenberg *et al* (2007), Beaver *et al* (2010), dan Bethea *et al* (2015) menunjukkan bahwa penggunaan kontrasepsi oral pada penderita kanker payudara paling banyak pada kelompok dengan lama penggunaan < 5 tahun. Akan tetapi hal ini berbeda dengan penelitian Hunter dkk (2001) dimana lebih banyak ditemukan penderita kanker payudara yang menggunakan kontrasepsi oral dengan lama pemakaian ≥ 8 tahun (58,1%).

SIMPULAN

Sebagian besar pasien dengan kanker payudara menggunakan kontrasepsi hormonal (56,38%) dan yang paling umum digunakan adalah injeksi tiga bulan/Medroxyprogesteron acetat (36,17%). Mayoritas pasien menggunakan kontrasepsi hormonal kurang dari 5 tahun, kecuali pasien yang menggunakan alat kontrasepsi implan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2014. Breast Cancer Statistics. Available from : <http://www.cdc.gov/cancer/breast/statistics/index.htm> (2 September 2014)
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2014. United States Cancer Statistics (USCC), 2011 top ten cancers. Available from : <http://apps.nccd.cdc.gov/uscs/toptencancers.aspx>
3. US breast cancer statistics (*Last modified on May 11, 2015*). Available from : www.breastcancer.org/symptoms/understand_bc/statistics

4. Rahajeng, E. 2014. Pers Rilis Hari Kanker Sedunia tahun 2014. Tema : "Hilangkan Mitos Tentang Kanker". Available from : <http://pppl.depkes.go.id/berita?id=1295>
5. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. 1996. Breast cancer and Hormonal Contraceptives: Collaborative Reanalysis of Individual Data on 53.297 Women with Breast Cancer and 100.239 Women Without Breast Cancer from 54 Epidemiological Studies. *The Lancet*. Volume 347, No.9017:1713-27. Available from : [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(96\)90806-5/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(96)90806-5/abstract)
6. Wiknjosastro, H., Saifuddin, A.B., Rachimhadho, T. 2007. Kontrasepsi. Dalam: Albar E (Editor). Ilmu Kandungan. Edisi Kedua Cetakan Kelima. Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, Jakarta, Indonesia. Hal.535-72.
7. Hunter *et al.* 2010. Oral Contraceptive Use and Breast Cancer : A Prospective Study of Young Woman. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*19(10):2496-2502
8. Beaber *et al.* 2014. Oral Contraceptive and Breast Cancer Risk Overall and by Molecular Subtype Among Young Woman. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 23(5); 755-64.
9. Li *et al.* 2012. Effect of depo-medroxyprogesterone Acetate on Breast Cancer Risk Among Women 20- 44 years of Age. *American Association for Cancer Research.* 72(8): 2028-35
10. Sweeney, C., *et al.* 2007. Oral, Injected and Implanted Contraceptives and Breast Cancer Risk Among U.S. Hispanic and nonHispanic White Women. *International Journal of Cancer.* Volume 121, Issue 11:2517-2523.
11. Shapiro, S., *et al.* 2000. Risk of Breast Cancer in Relation to the Use of Injectable Progestogen Contraceptives and Combined Estrogen/Progestogen Contraceptives. *American Journal of Epidemiology.* Vol.141(4) : 396-403.
12. Bethea *et al.* 2015. A Case-Control Analysis of Oral Contraceptive Use and Breast Cancer Subtypes in the African American Breast Cancer Epidemiology and Risk Consortium. *Breast Cancer Research.* 17:22.
13. Rosenberg *et al.* 2010. Oral Contraceptive Use and Estrogen/progesterone Receptor Negative Breast Cancer Among AfricanAmerican Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 19(8): 2073-79.
14. Maria *et al.* 2009. Hubungan Kontrasepsi Pil dengan Tumor/Kanker Payudara di Indonesia. *Majalah Kedokteran Indonesia.* Vol: 59, Nomor: 8.
15. Marchbanks *et al.* 2002. Oral Contraceptives and the Risk of Breast Cancer. *New England Medicine Journal.* 346:2025-32
16. Suyatno dan Pasaribu, E.T. 2010. Kanker Payudara. Dalam : *Bedah Onkologi Diagnostik dan Terapi.* Sagung Seto, Jakarta, Indonesia. Hal. 35-82.
17. Informatorium Obat Nasional Indonesia. Departemen Kesehatan Republik Indonesia Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. 2000. *Seagung Seto, Jakarta, Indonesia.* Hal 289.
18. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementrian Kesehatan RI. 2013. *Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas 2013).* Jakarta. Hal 164-67.
19. Subedee, A. 2014. The Risk of Control : Assessing the Link Between Birth Control Pills and Breast Cancer. Available from : <http://sitn.hms.harvard.edu/flash/2014/the-risks-of-control-assessing-the-link-between-birth-control-pills-and-breast-cancer>
20. McNaught,J., and Reid, R.L. 2006. Progesterone-Only and Non-Hormonal Contraception in the Breast Cancer Survivor: Joint Review and Committee Opinion of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada and the Society of Gynecologic Oncologists of Canada. *J Obstet Gynaecol Can.* 28 (7):616-626