

Syifa' **MEDIKA**

JURNAL KEDOKTERAN DAN KESEHATAN

Kebutuhan Transfusi Terkait Dengan Pola Fraktur Panggul Pada Anak-Anak

Ismiarto YD, Perdana MFN

Uji Daya Hambat Isolat Bakteri Endofit Tanaman Kayu Jawa

Lannea Coromandelica (Houtt.) Merr. Terhadap Candida Albicans

Eka Astuty, Sitti Rahma Sari

Tingkat Pengetahuan Dan Sikap Wus Terhadap Minat Pemeriksaan Iva

Di Puskesmas Ch. M. Tiahahu

Elpira Asmin

Pola Fraktur Metatarsal Dengan Kelainan Metatarsus Aduktus Pada Kasus Kecelakaan Bermotor

Denny Maulana Siahaan, Yoyos Dias Ismiarto, Herry Herman

Modulasi Aktivitas Ciprofloxacin Terhadap *Pseudomonas Aeruginosa*

Oleh N-Asetilsistein Dan Vitamin C

Dini Agustina, Laksmi Indreswari, Farmitalia Nisa Trisianti, Kardiana Izza El Milla,

Bagus Hermansyah, Septa Surya Wahyudi, Jauhar Firdaus

Hubungan Derajat Keparahan Dermatitis Atopik Pada Bayi Dan Anak

Dengan Kualitas Hidup Keluarga

Liza Chairani, Nia Ayu Saraswati, Rihani Hastuti, Tasya Dwi Vayari

Koeksistensi Kanker Paru Dan Tuberkulosis

Nur Prasetyo Nugroho, Sarah Fatma Wati

Perbandingan Daun Teh Hijau Dan Daun Pare Terhadap Penurunan Kolesterol

Putri Erllyn, Nyayu Fitriani, Salma Kamarudin, Bella Juni Safira, Aprilia Sartika

KEBUTUHAN TRANSFUSI TERKAIT DENGAN POLA FRAKTUR PANGGUL PADA ANAK-ANAK

Yoyos Dias Ismiarto¹, Muhammad Fatikh Nanda Perdana¹

¹Departemen Orthopaedi dan Traumatologi, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/
RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung

Submitted : January 2020

Accepted : September 2020

Published : September 2020

ABSTRAK

Cedera panggul pada anak-anak jarang terjadi dan sering diabaikan bahkan hingga hari ini. Patah tulang panggul biasanya hasil dari trauma berenergi tinggi. Trauma berenergi tinggi tidak jarang membutuhkan tindakan transfusi. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menentukan kebutuhan transfusi dikaitkan dengan pola fraktur panggul pada anak-anak. Ini adalah studi retrospektif *cross sectional* dengan metode observasi analitik dengan populasi fraktur panggul pada anak-anak antara Januari 2012 dan September 2018 di Rumah Sakit Umum Hasan Sadikin Bandung. Diidentifikasi sebanyak 30 anak-anak dengan fraktur panggul dalam jangka waktu ini. Data yang diekstraksi meliputi jenis kelamin, usia, mekanisme cedera, rincian pola fraktur panggul, cedera terkait (kepala, dada, perut / genitourinari, ekstremitas, atau tulang belakang), dan persyaratan transfusi darah selama rawat inap. Ada 30 pasien yang memenuhi kriteria inklusi untuk penelitian ini, 22 pria (73,3%) dan 8 wanita (26,7%). Usia rata-rata adalah 15,18 tahun (kisaran 7-19 tahun). 8 pasien dikategorikan sebagai fraktur cincin panggul Torode Zieg tipe IIIA (26,7%), 12 pasien dikategorikan sebagai tipe IIIB (40%), dan sisanya 10 pasien dikategorikan sebagai tipe IV (33,3%). Transfusi darah diberikan pada 8 pasien, dengan kadar hemoglobin ≤ 7 . Korelasi antara pola fraktur panggul dengan kebutuhan transfusi yang dianalisis dengan korelasi spearman $R = 0,360$ ($p < 0,05$). Kesimpulannya adalah pola dan tingkat keparahan fraktur cincin panggul memiliki korelasi dengan peningkatan kebutuhan transfusi pada populasi anak. Semakin parah pola cedera cincin panggul, semakin tinggi kemungkinan diperlukan transfusi darah.

Kata Kunci: transfusi darah, fraktur panggul, pediatrik, klasifikasi torode zieg

ABSTRACT

Pelvic injuries in children are rare and overlooked frequently even today. Pelvic fractures usually result from high-energy trauma and high-energy trauma often require transfusion. The aim of this study was to determine whether the need of transfusion is associated with pelvic fracture pattern in pediatric patients. This is cross sectional retrospective study with analytic observational method with population of pelvic fractures in pediatric patients between January 2012 and September 2018 in Hasan Sadikin General Hospital Bandung. A total of 30 pediatric patients with pelvic fractures in this time frame were identified. Data extracted included sex, age, mechanism of injury, details of the pelvic fracture pattern, associated injuries (head, chest, abdominal/genitourinary, extremity, or spine), and blood transfusion requirements during the hospitalization. There were 30 patients met inclusion criteria for this study, 22 males (73.3%) and 8 females (26.7%). The average age was 15.18 years (range 7–19 years). 8 patients categorized as Pelvic Ring Injury Torode Zieg type IIIA (26.7%), 12 patients categorized as type IIIB (40%), and the rest 10 patients are categorized as type IV (33.3%). Blood transfusions were administered in 8 patients, with hemoglobin level ≤ 7 . The correlation between pelvic fracture pattern with the need of transfusion analyzed with spearman correlation $R = 0.360$ ($p < 0.05$). The conclusion is pelvic ring fracture pattern and severity have a correlation with the increased transfusion requirements in the pediatric population. The more severe the pattern of the pelvic ring injury, the higher chance of the blood transfusion required.

Keywords: blood transfusion, pelvic fracture, paediatric, torode zieg classification

Korespondensi: yosismiarto@yahoo.com

Pendahuluan

Cedera panggul pada anak-anak jarang terjadi dan sering diabaikan bahkan hingga saat ini, sehingga perlu dilakukannya diagnosis dini yang terstruktur dan memadai. Patah tulang panggul dilaporkan berkisar antara 2% dan 8% dari semua patah tulang pada orang dewasa dan anak-anak, serta 1% hingga 3% dari patah tulang pada anak-anak.¹⁻⁵ Patah tulang panggul berkontribusi sekitar 2,4% sampai 7,5% dari perawatan rumah sakit di antara pasien anak-anak diikuti oleh kejadian trauma tumpul.⁵ Demetriades et al, dalam penelitiannya terhadap 16.630 pasien trauma tumpul, menemukan bahwa “orang dewasa dua kali lebih mungkin menderita patah tulang panggul dibandingkan pasien anak-anak.”⁶

Meskipun jarang terjadi patah tulang panggul pada anak-anak, patah tulang panggul dikaitkan dengan jumlah kematian yang tidak proporsional. Angka kematian yang dilaporkan baru-baru ini berkisar dari 2% hingga 12%. Sebagian besar kematian ini dapat dikaitkan dengan cedera terkait, terutama sistem saraf pusat, daripada cedera panggul itu sendiri. Ini berbeda dengan orang dewasa dengan patah

tulang panggul yang parah, yang penyebab kematiannya adalah kehilangan darah (eksanguinasi).⁷

Patah tulang panggul biasanya terjadi akibat trauma energi tinggi, meskipun mekanisme spesifik dari cedera sering bervariasi berdasarkan kelompok umur. Meskipun pada kejadian patah tulang panggul pada pasien dewasa mekanismenya lebih disebabkan karena kecelakaan kendaraan bermotor dengan pasien sebagai pengemudi atau penumpang, kecelakaan antara pejalan kaki dan mobil menyebabkan sebagian besar kejadian patah tulang panggul pada anak-anak.⁵ Semakin tinggi energi akan menghasilkan pola yang lebih rumit, dan mungkin akan meningkatkan kebutuhan untuk melakukan transfusi darah karena kemungkinan kehilangan darah yang lebih besar.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menentukan apakah pola fraktur panggul dalam klasifikasi Torode Zieg dikaitkan dengan persyaratan transfusi pada pasien anak.

Metode Penelitian

Desain penelitian ini adalah analitik observasional, dengan pendekatan studi retrospektif *cross*

sectional fraktur panggul pada pasien anak periode Januari 2012 sampai September 2018. Pencarian database indeks medis / bedah dilakukan dengan menggunakan kata kunci pelvis, *acetabulum*, sakral, pubis ramus, atau fraktur iliaka.

Dari 139 pasien awal, 109 dikeluarkan karena usia lebih dari 19 tahun. Sehingga didapatkan sebanyak 30 pasien anak dengan fraktur panggul yang ditegakkan berdasarkan catatan klinis dan operatif, serta studi pencitraan (radiografi, *Computed Tomography scan*, dan *Magnetic Resonance Imaging*).

Data yang diekstraksi dari grafik berupa jenis kelamin, usia, mekanisme cedera, rincian pola fraktur panggul, cedera terkait (kepala, dada, perut / panggul, ekstremitas, atau tulang belakang), dan persyaratan transfusi darah selama rawat inap.

Pengelompokan patah tulang panggul berdasarkan klasifikasi Torode

Zieg yang dibagi menjadi lima, tipe I (*avulsion fracture*), tipe II (*iliac wing fracture*), tipe IIIA (*simple anterior ring fracture*), tipe IIIB (*stable anterior and posterior ring fracture*), dan tipe IV (*unstable ring disruption fracture*). Pada penelitian ini, patah tulang yang membutuhkan transfusi pada tipe IIIA, IIB, dan IV. Kriteria transfusi diukur berdasarkan kadar hemoglobin (Hb) \leq 7g/dL.

Hasil Penelitian

Selama periode penelitian 6 tahun dari 2012 hingga 2018, ada 139 pasien dengan diagnosis fraktur pelvis atau asetabular di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung. Dari jumlah tersebut, hanya 30 pasien yang memenuhi kriteria inklusi untuk penelitian ini.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	N=30
Usia (tahun)	
Mean±Std	15.16±3.878
Median	17.00
Range (min-max)	7.00-19.00
Jenis Kelamin	
Laki-laki	22(73.3%)
Perempuan	8(26.7%)
Cedera Terkait	
Tidak ada	8(26.7%)
Abdominal/genitourinari	1(3.3%)
Dada (toraks)	1(3.3%)
Ekstremitas	10(33.3%)
Kepala	4(13.3%)
Kepala dan Ekstremitas	5(16.7%)
Tulang Belakang	1(3.3%)
Pola Patah Tulang Panggul (Klasifikasi Torode-Zieg)	
IIIA	8(26.7%)
IIIB	12(40.0%)
IV	10(33.3%)
Kebutuhan Transfusi Darah	
Mean±Std	1.13±1.978
Median	0.00
Range (min-max)	0.00-5.00

Ada distribusi jenis kelamin yang tidak sama, dengan 22 laki-laki (73,3%) dan 8 perempuan (26,7%). Usia rata-rata pada saat cedera adalah 15,18 tahun (kisaran 7-19 tahun). Semua mekanisme cedera adalah kecelakaan motor (100%). Tidak ada mekanisme cedera lain seperti jatuh dari ketinggian, cedera remuk, dan cedera olahraga. Dari total 30 pasien, 8 pasien dikategorikan sebagai Pelvic Ring Injury Torode Zieg tipe IIIA (26,7%), 12 pasien dikategorikan sebagai Pelvic Ring Injury Torode Zieg klasifikasi tipe IIIB (40%), dan sisanya 10 pasien dikategorikan sebagai Pelvic Ring Injury Klasifikasi Torode Zieg tipe IV (33,3%).

Transfusi darah diberikan pada 8 pasien (26,67%) dengan kadar hemoglobin ≤ 7 g / dL, dengan rata-rata 1,13 unit.

Cedera terkait diklasifikasikan berdasarkan region tubuh. Cedera terkait yang paling sering adalah wajah / kepala dan ekstremitas. Ada 4 pasien (13,3%) dengan trauma wajah / kepala dan 10 pasien (33,3%) dengan trauma ekstremitas. Ada 1 pasien (3,3%) dengan trauma perut / genitourinarius, 1 pasien (3,3%) dengan trauma dada, dan 1 pasien (3,3%) dengan trauma tulang belakang. Ada 5 pasien (16,7%) dengan beberapa cedera kepala dan trauma ekstremitas, dan ada juga 8 pasien (26,7%) tanpa cedera terkait.

Tabel 2. Analisis Korelasi antara Pola Patah Tulang Panggul dengan Kebutuhan Transfusi Darah

	Korelasi	R	p Value
Korelasi antara Pola Patah Tulang Panggul dengan Kebutuhan Transfusi Darah	<i>Spearman</i>	0.360	0.05**

Deskripsi: significance value $p \leq 0.05$. Tanda ** menunjukkan signifikan or signifikan secara statistik R: koefisien korelasi

Sesuai dengan Tabel II, hasil analisis statistik uji korelasi Spearman antara variabel Pola Fraktur Pelvis dan Kebutuhan Transfusi Darah diperoleh nilai p sebesar 0.05 (nilai $p \leq 0.05$) dan nilai $R = 0.360$ untuk korelasi antara Pola Fraktur Pelvis dan Kebutuhan Transfusi Darah, sehingga hasil ini menunjukkan korelasi yang signifikan atau signifikan dengan kekuatan korelasi lemah.

Pembahasan

Pasien anak dengan cedera cincin panggul yang tidak stabil lebih mungkin membutuhkan transfusi darah selama dirawat di rumah sakit. Hampir seperempat dari pasien menerima transfusi darah, yang rata-rata sekitar 7 unit. Ini adalah jumlah yang signifikan, terutama untuk populasi anak-anak.

Dalam penelitian ini, pasien yang membutuhkan transfusi darah adalah 26,67% dari total 30 pasien dengan rata-rata 1,13 unit paket darah. Dari semua pasien yang membutuhkan transfusi

darah, 4 pasien (50%) dikategorikan sebagai Pelvic Ring Injury Torode Zieg tipe IIIB dan 4 pasien (50%) dikategorikan sebagai Pelvic Ring Injury Torode Zieg tipe IV.

Patah tulang panggul pada anak-anak biasanya ditangani secara nonoperatif, dengan imobilisasi dan kontrol rasa sakit diikuti dengan menjaga berat badan. Dalam sebuah penelitian terhadap 166 pasien anak-anak dengan fraktur panggul oleh Silber et al, 97% (161 dari 166) dirawat secara non operatif. Dalam penelitian ini 22 pasien (73,33%) dirawat secara konservatif, dan 8 pasien (26,67%) menjalani operasi dengan 4 pasien adalah Pelvic Ring Injury Torode Zieg tipe IIIB (50%) dan sisanya 4 pasien adalah Pelvic Ring Injury Torode Zieg tipe IV (50%).

Dalam penelitian ini, kecelakaan kendaraan bermotor (motor) lebih sering terjadi daripada kecelakaan pejalan kaki / sepeda vs mobil. Ini berbeda dengan Silber et al dan Torode

dan Zieg yang melaporkan bahwa kecelakaan pejalan kaki / sepeda vs mobil merupakan cedera yang paling banyak.^{7,9} Ada 81 kendaraan per 1000 orang di Indonesia. Dari data kecelakaan lalu lintas yang dikumpulkan dan diselidiki oleh Kemenhub RI (Kementerian Perhubungan Republik Indonesia), selama 10 tahun dari 2007 hingga 2016 telah terjadi 64 kecelakaan lalu lintas, atau ± 6 kecelakaan per tahun.¹⁰ Kecelakaan ini terjadi karena kurangnya kesadaran masyarakat akan peraturan lalu lintas. Tingkat kedisiplinan masyarakat dalam mengemudi juga masih rendah, sehingga melahirkan budaya ketidakdisiplinan di masyarakat. Kurangnya kesadaran orang-orang dalam hukum lalu lintas dapat dilihat dari perilaku seperti meningkatnya pelanggaran lalu lintas oleh pengendara. Hal itu dapat dilihat dari banyaknya pelanggaran rambu-rambu lalu lintas, terutama di Kota Bandung tahun 2014 dengan jumlah pelanggaran 39.205.¹¹ Inilah sebabnya mengapa kecelakaan kendaraan bermotor merupakan penyebab utama cedera cincin panggul di Indonesia, khususnya di Bandung.

Dari analisis korelasi pola fraktur panggul dengan kebutuhan transfusi darah, dapat disimpulkan bahwa

terdapat korelasi antara masing-masing variabel Pola Fraktur panggul dengan Kebutuhan Transfusi Darah. Dari nilai koefisien korelasi (R), diperoleh informasi bahwa arah korelasi positif dengan kekuatan korelasi kecil (tidak ketat). Dengan menggunakan analisis statistik Spearman, nilai R untuk nilai korelasi Pola Fraktur Pelvis dengan Kebutuhan Transfusi Darah adalah 0,360; nilai $p = 0,05$; ini menunjukkan bahwa ada korelasi yang signifikan dengan arah korelasi positif dan kecil (tidak ketat) antara Pola Fraktur panggul dan Kebutuhan Transfusi Darah. Penurunan stabilitas fraktur cincin panggul berkorelasi dengan meningkatnya kebutuhan transfusi.

Simpulan dan Saran

Pola dan keparahan fraktur cincin panggul berkorelasi dengan peningkatan kebutuhan transfusi pada populasi anak. Semakin parah pola cedera cincin panggul, semakin tinggi kemungkinan diperlukan transfusi darah.

Daftar Pustaka

1. Giannoudis PV dan Pape HC. Damage control orthopaedics in unstable pelvic ring injuries. *Injury*. 2004; 35(7):671–677.

2. Grotz MR, Allami MK, Harwood P, Pape HC, Krettek C, Giannoudis PV. Open pelvic fractures: epidemiology, current concepts of management and outcome. *Injury*. 2005; 36(1):1–13.
3. McCormack R, Strauss EJ, Alwattar BJ, Tejwani NC. Diagnosis and management of pelvic fractures. *Bulletin of the NYU Hospital for joint diseases*. 2010; 68(4):281–291.
4. Mohanty K, Musso D, Powell JN, Kortbeek JB, Kirkpatrick AW. Emergent management of pelvic ring injuries: an update. *Canadian Journal of Surgery*. 2005; 48(1):49–56.
5. Mucha P Jr dan Farnell MB. Analysis of pelvic fracture management. *Journal Trauma*. 1984; 24(5):379–386.
6. Demetriades D, Karaiskakis M, Velmahos GC, Alo K, Murray J, Chan L. Pelvic fractures in pediatric and adult trauma patients: are they different injuries? *Journal Trauma*. 2003; 54(6):1146–1151.
7. Silber JS dan Flynn JM. Changing patterns of pediatric pelvic fractures with skeletal maturation: implications for classification and management. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2002; 22(1):22–26.
8. Lewallen LW, McIntosh AL, Sems SA. Pediatric Pelvic Ring Injuries. *Orthopaedics*. 2018; 41(5): e701-e704.
9. Torode I dan Zieg D. Pelvic fractures in children. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 1985; 5(1):76–84.
10. Saputra AD. Studi Tingkat Kecelakaan Lalu Lintas Jalan di Indonesia Berdasarkan Data KNKT (Komite Nasional Keselamatan Transportasi) dari Tahun 2007-2016. *Warta Penelitian Perhubungan*. 2018 Jul 1;29(2):179-90.
11. Sadono S. BUDAYA TERTIB BERLALU-LINTAS: Kajian Fenomenologis atas Masyarakat Pengendara Sepeda Motor di Kota Bandung. *LONTAR: Jurnal Ilmu Komunikasi*. 2018 Feb 23;3(3).

UJI DAYA HAMBAT ISOLAT BAKTERI ENDOFIT TANAMAN KAYU JAWA *Lannea coromandelica* (Houtt.) Merr. TERHADAP *Candida albicans*

Eka Astuty¹, Sitti Rahma Sari²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Pattimura

²Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, UIN Alauddin Makassar

Submitted : January 2020

Accepted : April 2020

Published : September 2020

ABSTRAK

Candida albicans adalah jamur patogen yang bersifat komensal dalam saluran pencernaan dan genitourinari, merupakan mikroflora pada oral dan konjungtiva, namun dapat menyebabkan infeksi ketika sistem kekebalan tubuh terganggu. Bakteri endofit yang berasosiasi dengan tanaman obat memiliki peran dalam jalur metabolisme dan mendapatkan beberapa informasi genetik untuk menghasilkan senyawa bioaktif spesifik mirip dengan tanaman inang serta diketahui memiliki aktivitas antimikroba spektrum luas yang potensial. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis daya hambat bakteri endofit asal tanaman kayu jawa terhadap *Candida albicans*. Penelitian ini merupakan penelitian *true experimental laboratory*. Uji daya hambat dari dua belas isolat bakteri endofit terhadap *Candida albicans* dalam penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode difusi cakram. Hasil pengukuran zona hambat menunjukkan semua isolat bakteri endofit mampu menghambat pertumbuhan *Candida albicans*. Diantara dua belas isolat tersebut, isolat bakteri endofit KJA3 yang memiliki daya hambat paling besar (20,75 mm). Dari hasil penelitian kami juga menunjukkan bahwa penelitian lebih lanjut tentang karakterisasi kurva pertumbuhan dari bakteri endofit diperlukan untuk mengidentifikasi fase pertumbuhan ketika metabolit sekunder diproduksi

Kata kunci: anticandida, bakteri, endofit, kayu jawa

ABSTRACT

Candida albicans is a commensal fungal pathogen in the digestive tract and genitourinary and is an oral and conjunctival microflora. However, it can cause infection when the immune system is compromised. Endophytic bacteria associated with medicinal plants have a role in metabolic pathways and obtain some genetic information to produce specific bioactive compounds similar to host plants and are known to have potential broad-spectrum antimicrobial activity. This study aims to analyze the inhibition of endophytic bacteria from kayu jawa plants against *Candida albicans*. This research is a *true experimental laboratory* research. The inhibitory test of twelve endophytic bacterial isolates against *Candida albicans* in this study was carried out using the disc diffusion method. Inhibition zone measurement results showed that all endophytic bacterial isolates were able to inhibit the growth of *Candida albicans*. Among the twelve isolates, KJA3 endophytic bacterial isolate which has the greatest inhibition (20.75 mm). Our results also show that further research on the characterization of growth curves of endophytic bacteria is needed to identify the growth phase when secondary metabolites are produced.

Keyword : anticandidal, bacteria, endophyte, kayu jawa

Korespondensi : ekarachman@gmail.com

Pendahuluan

Dari perkiraan 1,5 juta spesies jamur, sekitar 300 telah dilaporkan virulen terhadap manusia. Jamur patogen ini dapat menyebabkan infeksi invasif yang mengancam jiwa (fungaemia, meningitis), kondisi kronis (aspergillosis paru, asma), dan infeksi superfisial berulang (kandidiasis oral dan vagina). Secara global, jamur patogen dapat menyerang jutaan orang setiap tahun, dan jumlah keseluruhan kematian diperkirakan sekitar 1.350.000 kematian per tahun. Spesies yang termasuk dalam genera *Candida*, *Aspergillus*, dan *Cryptococcus* adalah penyebab infeksi invasif yang paling umum, dengan *Candida* bertanggung jawab atas penyakit jamur invasif yang paling umum di negara-negara berkembang—kandidiasis.¹

Candida albicans adalah jamur patogen yang bersifat komensal dalam saluran pencernaan dan genitourinari dan merupakan mikroflora pada oral dan konjungtiva. Namun, dapat menyebabkan infeksi ketika sistem kekebalan tubuh terganggu. Infeksi ini dapat bersifat superfisial dan mempengaruhi kulit atau selaput lendir atau dapat menyerang aliran darah dan menyebar ke organ dalam.² Meskipun obat anti jamur yang digunakan dalam

perawatan klinis telah beragam dan banyak, namun hanya beberapa kelompok agen anti jamur yang saat ini tersedia untuk mengobati infeksi mukosa atau sistemik yang disebabkan oleh *Candida* spp.³

Tanaman obat dikenal sebagai sumber senyawa bioaktif yang berharga. Bakteri endofit yang berasosiasi dengan tanaman obat memiliki peran dalam jalur metabolisme dan mendapatkan beberapa informasi genetik untuk menghasilkan senyawa bioaktif spesifik mirip dengan tanaman inang dan diketahui memiliki aktivitas antimikroba spektrum luas yang potensial.⁴ Oleh karena itu, bakteri endofit dapat menjadi agen kontrol alami yang potensial terhadap beragam penyakit jamur atau memiliki potensi antimikroba.⁵ Tanaman yang memiliki sejarah etnobotani merupakan sumber mikroba endofit. Oleh karena itu, penting untuk mempelajari dan mengeksplorasi tanaman obat dan mikroba endofit yang hidup didalamnya, salah satunya adalah tanaman kayu jawa *Lannea coromandelica* (Houtt.) Merr. yang telah lama dimanfaatkan dalam pengobatan terhadap berbagai penyakit terutama di wilayah Asia.

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis daya hambat bakteri endofit asal tanaman kayu jawa terhadap *Candida albicans*.

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium murni untuk menguji daya hambat bakteri endofit terhadap *Candida albicans*.

Isolat bakteri endofit yang digunakan dalam penelitian ini terdiri atas dua belas isolat yaitu KJA1, KJA2, KJA3, KJA4, KJA5, KJB1, KJB2, KJB3, KJB4, KJD1, KJD2, dan KJD3 yang diisolasi dari tanaman kayu jawa. Isolat patogen *Candida albicans* yang digunakan untuk uji daya hambat dalam penelitian ini berasal dari koleksi Laboratorium Mikrobiologi, Jurusan Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, UIN Alauddin Makassar.

Uji daya hambat dalam penelitian ini menggunakan metode difusi cakram. Suspensi patogen uji disebar menggunakan swab steril di atas media MHA (*Mueller Hinton Agar*), cawan

petri diputar dengan sudut 60° pada saat dilakukan swab hingga suspensi merata di permukaan MHA dan sebanyak 40 µl bakteri endofit diteteskan pada kertas cakram kosong dan diletakkan di atas permukaan MHA. Setelah inkubasi selama 24 jam dilakukan pengamatan dan pengukuran diameter zona hambat yang terbentuk. Pengukuran zona hambat dilakukan dengan menggunakan jangka sorong untuk menentukan aktivitas anticandida.

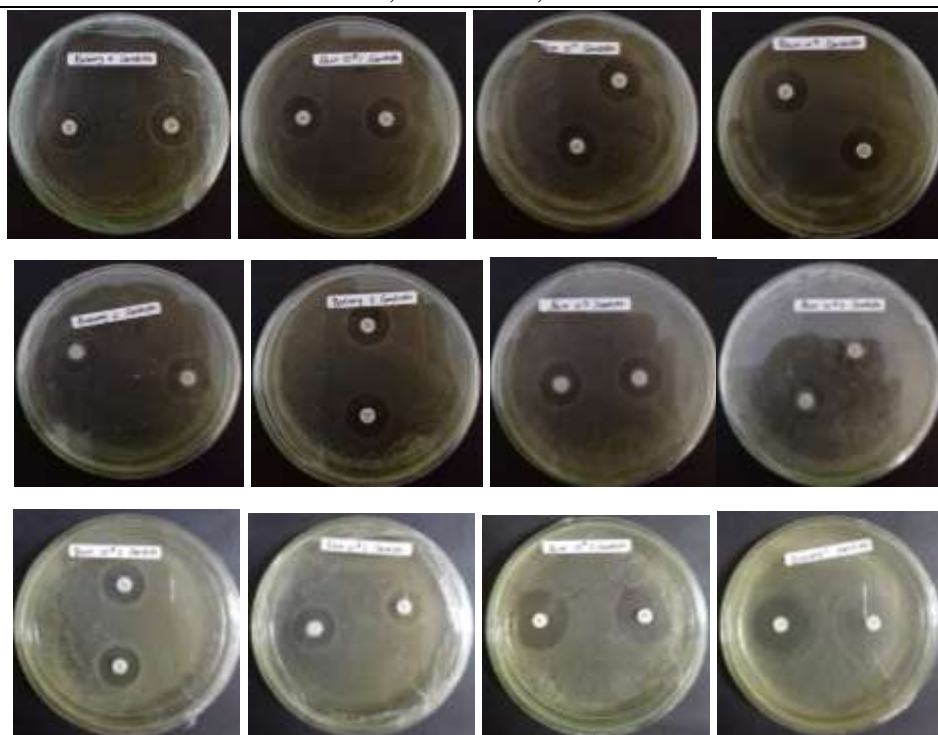
Hasil eksperimen dari uji daya hambat dinyatakan sebagai rata-rata ± standar deviasi (SD) dari dua ulangan. Hasilnya diproses menggunakan perangkat lunak Microsoft Excel 2007.

Hasil Penelitian

Uji daya hambat dari dua belas isolat bakteri endofit terhadap *Candida albicans* dalam penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode difusi cakram. Hasil pengukuran zona hambat menunjukkan semua isolat bakteri endofit mampu menghambat pertumbuhan *Candida albicans*.

Tabel 1. Hasil uji daya hambat bakteri endofit kayu jawa (*Lannea coromandelica*) terhadap *Candida albicans*

Kode Isolat	Zona Hambat (mm) ± SD
KJA1	12,25 mm ± 0,353
KJA2	12,25 mm ± 0,353
KJA3	20,75 mm ± 0,353
KJA4	11 mm ± 0,707
KJA5	12,5 mm ± 0
KJB1	19,75 mm ± 1,06
KJB2	13,25 mm ± 0,353
KJB3	12 mm ± 0,707
KJB4	13 mm ± 1,414
KJD1	9,75 mm ± 2,474
KJD2	11,5 mm ± 0
KJD3	12,25 mm ± 0,353



Gambar 1. Penampakan zona hambat (zona bening) dari dua belas isolat bakteri endofit kayu jawa (*Lannea coromandelica*) terhadap *Candida albicans* (Sumber: koleksi pribadi)

Pembahasan

Sebagian besar jenis tumbuh-tumbuhan dapat digunakan sebagai obat-obatan dan dikenal dengan istilah obat tradisional, sehingga penelitian tentang penggunaan tumbuh-tumbuhan berkhasiat dan menganalisis senyawa

kimia yang berfungsi sebagai obat sangat diperlukan. Tumbuhan kayu jawa (*Lannea coromandelica* (Houtt) Merr) adalah salah satu tumbuhan yang telah lama digunakan sebagai ramuan obat tradisional untuk penyembuhan. Majumder *et al.*, dalam penelitiannya

menyatakan bahwa ekstrak metanol kulit batang *L. Coromandelica* (Houtt.) Merr. memiliki aktivitas antibakteri.⁶ Joseph Stalin *et al.* dalam penelitiannya juga telah melaporkan bahwa hasil penapisan fitokimia ekstrak kloroform kayu jawa mengandung senyawa kimia golongan alkaloid, steroid, dan tanin.⁷ Ekstrak etanol dan kombinasi air-alkohol kulit batang kayu jawa juga dilaporkan menunjukkan potensi hepatoprotektif (efek memulihkan/mengobati) karena kandungan senyawa dihidroflavonol pada kulit batangnya. Ekstrak etanol dari kulit batang tanaman kayu jawa (*L. coromandelica*) memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Helicobacter pylori*.⁸ Beberapa peneliti telah mengisolasi berbagai endofit dari berbagai bagian tanaman dan diketahui memiliki kemampuan menghambat pertumbuhan mikroorganisme patogen. Namun, sejauh ini belum dilaporkan adanya isolasi bakteri endofit dari tanaman Kayu Jawa (*Lannea coromandelica*) serta pengujian terhadap senyawa aktif yang dihasilkan.

Dalam penelitian ini, dua belas isolat bakteri endofit asal tanaman kayu jawa memiliki kemampuan dalam

menghambat pertumbuhan *Candida albicans*, hal ini terlihat dari terbentuknya zona hambat disekitar *paper disk*. Dari dua belas isolat bakteri endofit tersebut, isolat KJA3 yang memiliki daya hambat paling efektif dibandingkan isolat lain karena memiliki luas zona hambat paling besar (20,75 mm ± 0,353). Das *et al.* dalam penelitiannya yang juga mengevaluasi efek anticandida dari isolat bakteri endofit dari tanaman *D. uniformis* terhadap 5 spesies *Candida*, *C. albicans* (KACC 30003), *C. albicans* (KACC 30062), *C. glabrata* (KBNO6P00368), *C. saitoana* (KACC 41238), dan *C. geochares* (KACC 30061) dimana dua dari bakteri endofit menunjukkan aktivitas anticandida yang kuat terhadap spesies *C. albicans*, *C. saitoana*, dan *C. glabrata*; tiga lainnya menunjukkan aktivitas anticandida yang kuat terhadap dua spesies *C. albicans*.⁹ Namun hasil berbeda diperoleh Harrizul *et al.* dalam penelitiannya, dimana sekitar empat belas isolat bakteri endofit dari daun, kulit kayu, dan kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) telah diisolasi.¹⁰ Ada dua isolat bakteri yang aktif melawan *Escherichia coli* dan lima isolat bakteri yang aktif melawan *Staphylococcus aureus*. Tidak ada isolat bakteri yang aktif melawan *Candida*

albicans. Bakteri endofit telah diketahui sebagai gudang metabolit sekunder (senyawa bioaktif) baru dan sebagian besar bakteri endofit tersebut menghasilkan senyawa dinamis yang beragam dengan aktivitas biologis yang bersifat khusus dan spesifik.¹¹ Beberapa senyawa bioaktif tersebut termasuk dalam beberapa kelas struktural seperti alkaloid, steroid, terpenoid, flavonoid, peptida, kina, dan fenol.¹²

Simpulan dan Saran

Dari penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa dua belas isolat endofit asal tanaman kayu jawa mampu menghambat pertumbuhan *Candida albicans*. Diantara dua belas isolat tersebut, isolat bakteri endofit KJA3 yang memiliki daya hambat paling besar.

Dari hasil penelitian kami juga menunjukkan bahwa penelitian lebih lanjut tentang karakterisasi kurva pertumbuhan dari bakteri endofit diperlukan untuk mengidentifikasi fase pertumbuhan ketika metabolit sekunder diproduksi. Lebih lanjut, isolasi metabolit sekunder dari endofit bakteri juga diperlukan untuk mendapatkan produk bernilai tinggi. Karena begitu banyak senyawa antimikroba diisolasi dari endofit yang hanya menempati

sebagian kecil dari total spesies endofit, jelas ada peluang besar untuk menemukan produk alami antimikroba yang andal dalam endofit, yang dapat digunakan sebagai antibiotik yang efektif secara klinis di masa depan.

Daftar Pustaka

1. Brown GD, Denning DW, Gow NAR, Levitz SM, Netea MG, White TC. 2012. Hidden Killers: Human Fungal Infections. *Science Translational Medicine*. 4(165):165rv13-165rv13.
2. Spampinato C. dan Leonardi D. 2013. *Candida* Infections, Causes, Targets, and Resistance Mechanisms: Traditional and Alternative Antifungal Agents. *BioMed Research International*. 1–13.
3. Kathiravan et al. 2012. The Biology and Chemistry of Antifungal Agents: A Review. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 20(19):5678–5698.
4. El-Deeb B, Fayez K, Gherbawy Y. 2013. Isolation and Characterization of Endophytic Bacteria from *Plectranthus tenuiflorus* Medicinal Plant in Saudi Arabia Desert and their Antimicrobial Activities. *Journal of Plant Interactions*. 8(1):56–64.
5. Tabbene et al. 2011. Anti-*Candida* Effect of Bacillomycin D-like Lipopeptides from *Bacillus Subtilis* B38: Anti-*Candida* Compounds from *B. Subtilis* sp. B38. *FEMS Microbiology Letters*. 316(2):108–114.
6. Majumder R, Jami SI, Alam MEK, Alam MB. 2013. Antidiarrheal Activity of *Lannea coromandelica* Linn. Bark Extract. *American-*

- Eurasian Journal of Scientific Research*. 8(3):128–134.
7. Joseph Stalin D, Babu DB, Kumar SS. 2013. An Investigation on the Phytochemistry and in vitro Cytotoxic Effects of the Aqueous Extract of *Lannea coromandelica* Bark. *Pharma Science Monitor*. 4(4):251–259.
 8. Rahmadani F. 2015. Uji Aktivitas Antibakteri dari Ekstrak Etanol 96% Kulit Batang Kayu Jawa (*Lannea coromandelica*) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori*, *Pseudomonas aeruginosa*. [Skripsi]. UIN Syarif Hidayatullah, Jakarta.
 9. Gitishree D, Seonjoo P, Jinhee C, Kwang HB. 2019. Anticandidal Potential of Endophytic Bacteria Isolated from *Dryopteris Uniformis* (Makino). *Jundishapur J Microbiol*. 12(1):e69878.
 10. Harrizul et al. 2016. Isolation of Endophytic Bacteria from Bark, Leaf, and Pericarp of Mangosteen (*Garcinia mangostana* L.) and Testing of The Antimicrobial Activity. *Der Pharmacia Lettre*. 8(4):1-5.
 11. Souza A, Cruz JC, Sousa NR, Procopio AR, Silva GF. 2014. Endophytic Bacteria from Banana Cultivars and their Antifungal Activity. *Genet Mol Res*. 13(4):8661–70.
 12. Yu H, Zhang L, Li L, Zheng C, Guo L, Li W. 2010. Recent Developments and Future Prospects of Antimicrobial Metabolites Produced by Endophytes. *Microbiol Res*. 165:437–449.

TINGKAT PENGETAHUAN DAN SIKAP WUS TERHADAP MINAT PEMERIKSAAN IVA DI PUSKESMAS CH. M. TIAHAHU

Elpira Asmin

Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Pattimura

Submitted : January 2020

Accepted : April 2020

Published : September 2020

ABSTRAK

Angka kematian paling banyak pada wanita usia subur (WUS) masih didominasi oleh kanker serviks. Diagnosa kanker serviks dapat diperiksa dengan metode inspeksi visual asam asetat (IVA) pada stadium awal. Wanita yang menderita kanker serviks banyak tidak menjalani pemeriksaan IVA, yaitu sekitar 50%. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan tingkat pengetahuan dan sikap dengan minat WUS terhadap pemeriksaan IVA di Puskesmas Ch. M. Tiahahu Kota Ambon. Penelitian dengan observasional analitik menggunakan pendekatan *cross sectional*. Penelitian dilakukan pada bulan November 2018 dengan populasinya, yaitu WUS yang menetap di Ambon. Cara pengambilan sampel menggunakan *purposive sampling*. Hasilnya menunjukkan bahwa tingkat pengetahuan dan sikap WUS sebagian besar dalam kategori kurang, yaitu 81,8 % dan 69,3%. Hal ini berpengaruh terhadap minat pemeriksaan IVA WUS hanya 40,9 %. Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa bahwa tingkat pengetahuan ($p = 0,002$) dan sikap ($p = 0,001$) berpengaruh terhadap minat WUS melakukan pemeriksaan IVA. Disarankan kepada petugas kesehatan di Puskesmas Ch. M. Tiahahu agar lebih sering mengsosialisasikan tentang kanker serviks dan IVA minimal 2 kali dalam satu bulan kepada WUS di wilayah kerjanya.

Kata kunci : wanita usia subur, kanker serviks, inspeksi visual asam asetat

ABSTRACT

The highest mortality rate in women of childbearing age is still dominated by cervical cancer. The diagnosis of cervical cancer can be checked visual inspection of acetic acid method at an early stage. Many women with cervical cancer do not undergo its testing, which is around 50%. The aim of this study was to determine the relationship of the level of knowledge and attitudes with the interest of women of childbearing age to the inspection of acetic acid visual inspection in the Puskesmas Ch. M. Tiahahu Ambon City. Research with analytic observational using cross sectional approach. The study was conducted in November 2018 with a population of women of childbearing age who settled in Ambon. How to take samples using purposive sampling. The results showed that the level of knowledge and attitudes of women of childbearing age were mostly in the poor category at 81.8% and 69.3%. This affects the interest of them visual inspection of acetic acid method examination by only 40.9%. From the results of the study it can be concluded that the level of knowledge ($p = 0.002$) and attitude ($p = 0.001$) influences the interest of their conducting its examination. It is recommended to health workers in Puskesmas Ch. M. Tiahahu to socialize more often about cervical cancer at least 2 times a month to them in his work area.

Keywords: women of childbearing age, cervical cancer, visual inspection of acetic acid

Korespondensi : elpiraasmin@gmail.com

Pendahuluan

Angka kematian paling banyak pada Wanita Usia Subur (WUS) masih didominasi oleh kanker serviks.¹ Di dunia, dari 500.000 morbiditas kanker serviks ada sekitar 50% per tahun wanita yang meninggal dunia. Angka morbiditas kanker serviks dunia terdiri dari 19,7% wanita yang berasal dari Indonesia.² Di Indonesia, wanita yang menderita kanker serviks hanya sekitar 30% yang dapat terdeteksi secara dini dan masih stadium awal, selebihnya telah mengalami stadium lanjut. Di Maluku, pada tahun 2016 ditemukan 35 kasus kanker serviks, lebih rendah dari tahun 2014 (43 kasus) dan tahun 2015 (47 kasus). Data tersebut sebagai bukti bahwa skrining di Maluku masih rendah yaitu di bawah 5 %, jika dibandingkan dengan target skrining idealnya harus mencapai 80 %. Menurut Gayatri, pasien dapat bertahan hidup pada stadium I sebesar 70%, stadium II sekitar 37,4%, stadium III, sekitar 12,4 % kemudian 0 % untuk stadium lanjut. Tingginya mortalitas dan kasus kanker serviks karena WUS tidak memeriksakan diri lebih dini sehingga menyebabkan keterlambatan diagnosa.³

Diagnosa kanker serviks diperiksa melalui inspeksi visual asam asetat (IVA) pada stadium awal. Wanita yang

menderita kanker serviks banyak tidak menjalani pemeriksaan IVA yaitu sekitar 50%.⁴ Pemeriksaan IVA adalah pemeriksaan dini untuk mendeteksi kanker serviks yang praktis, cepat, murah dan dapat dilakukan oleh WUS di puskesmas setempat. Semakin cepat terdeteksi adanya sel kanker maka semakin cepat dilakukan pengobatan dan harapan hidup WUS semakin lama. Metode IVA menggunakan larutan asam asetat 3-5% yang dioles pada serviks/leher rahim, kemudian diamati perubahan warnanya. Jika terjadi perubahan warna (menjadi putih) maka dapat dipastikan bahwa ada lesi prakanker.⁵ Metode IVA memiliki tingkat sensitifitas sekitar 56-94% serta memiliki spesifisitas 74-94%. Skrining yang dilakukan setiap 5 tahun dapat membantu menurunkan 83,6% kasus kanker serviks.⁶

Tahun 2008 adalah tahun pertama dilakukan pemeriksaan/skrining kanker serviks dengan metode IVA. Terhitung mulai tahun 2008 hingga tahun 2016 di Indonesia, skrining dengan metode IVA hanya mencapai 4,34% dari 37,5 juta wanita. Hal ini menunjukkan bahwa Indonesia belum mencapai target skrining kanker serviks yaitu sebesar 50% pada wanita usia 30-50 tahun. Karena itu perlu dikaji kesulitan yang

ditemukan dalam skrining kanker serviks yang menyebabkan wanita enggan melakukan pemeriksaan.⁴

Hasil wawancara pada 10 orang WUS di Puskesmas Ch. M. Tiahahu Kota Ambon, ada 6 WUS yang mengetahui tentang kanker serviks, 2 orang diantaranya yang mengetahui tentang pemeriksaan IVA dan sisanya tidak mengetahui baik tentang kanker serviks maupun tentang pemeriksaan IVA. Selain itu, dari 2 orang yang mengetahui pemeriksaan IVA tidak diperiksa karena takut. Mengetahui korelasi tingkat pengetahuan serta sikap dengan minat wanita usia subur terhadap pemeriksaan IVA di Puskesmas Ch. M. Tiahahu Kota Ambon adalah tujuan penelitian ini.

Metode Penelitian

Penelitian dengan observasional analitik menggunakan pendekatan *cross sectional*. Penelitian dilakukan pada bulan November 2018 dengan populasinya yaitu WUS yang menetap di Ambon. Cara pengambilan sampel menggunakan *purposive sampling*.⁸ Kriteria inklusi yaitu sehat jasmani dan rohani, WUS dengan status menikah, WUS yang datang berkunjung di puskesmas. Kriteria eksklusi adalah WUS yang belum pernah melakukan aktivitas seksual atau menolak untuk menjadi WUS.

Hasil Penelitian

Setelah melalui proses analisis data, hanya 88 WUS yang dapat dianalisis datanya. Hasil analisis data penelitian ditampilkan pada tabel 1.

Tabel 1. Distribusi responden berdasarkan tingkat pengetahuan di Puskesmas Ch. M. Tiahahu Tahun 2018

Tingkat Pengetahuan	Frekuensi (Orang)	Presentase (%)
Baik	16	18,2
Kurang	72	81,8
Total	88	100,0

Tabel 1 menyajikan tingkat pengetahuan WUS mengenai pemeriksaan IVA sebagian besar masih

dalam kategori kurang (81,8%),S edangkan tingkat pengetahuan WUS dalam kategori baik hanya 18,2 %.

Tabel 2. Distribusi responden berdasarkan sikap di Puskesmas Ch. M. Tiahahu Tahun 2018

Sikap	Frekuensi (Orang)	Presentase (%)
Baik	27	30,7
Kurang	61	69,3
Total	88	100,0

Tabel 2 dapat dilihat bahwa sikap WUS terhadap pemeriksaan IVA sebagian besar masih dalam kategori

kurang (69,3%), sedangkan sikap WUS dalam kategori baik hanya 30,7 %.

Tabel 3. Distribusi responden berdasarkan Minat Pemeriksaan IVA di Puskesmas Ch. M. Tiahahu Tahun 2018

Minat pemeriksaan IVA	Frekuensi (Orang)	Presentase (%)
Ya	36	40,9
Tidak	52	59,1
Total	88	100,0

Berdasarkan table 3 dapat dilihat bahwa minat WUS untuk melakukan pemeriksaan IVA masih sedikit

(40,9%), sedangkan WUS yang tidak memiliki minat melakukan pemeriksaan IVA lebih banyak yaitu 59,1 %.

Tabel 4. Hasil Analisis Bivariat

Variabel Independen	Minat Pemeriksaan IVA				Jumlah		Nilai p	
	Ya		Tidak		n	%		
	N	%	n	%				
Tingkat Pengetahuan	Baik	12	75,0	4	25,0	16	100,00	0,002
	Kurang	24	33,3	48	66,7	72	100,00	
	Total	36	40,9	52	59,1	88	100,00	
Sikap	Baik	18	66,7	9	33,3	27	100,00	0,001
	Kurang	18	29,5	43	70,5	61	100,00	
	Total	36	40,9	52	59,1	88	100,00	

Tabel 4 menunjukkan bahwa WUS yang memiliki tingkat pengetahuan baik, hanya 75 % yang berminat melakukan pemeriksaan IVA, sedangkan WUS yang memiliki tingkat pengetahuan kurang ada 33,3 % yang berminat periksa dengan IVA. Nilai p= 0,002 artinya tingkat pengetahuan

berhubungan dengan minat pemeriksaan IVA.

WUS yang memilki sikap baik, hanya 66,7 % yang berminat periksa dengan IVA sedangkan WUS yang memiliki sikap kurang baik ada 29,5 % yang berminat melakukan pemeriksaan IVA di Puskesmas Ch. M. Tiahahu.

Nilai $p= 0,001$ artinya sikap berhubungan dengan minat pemeriksaan IVA.

Pembahasan

Kanker serviks biasanya tanpa gejala pada stadium awal sehingga penderita baru sadar ketika ada keluhan dan kanker sudah stadium lanjut. Hal inilah yang menyebabkan kematian akibat kanker sangat tinggi. Kanker serviks dapat diperiksa dengan menggunakan metode IVA atau *pap smear*. Pemeriksaan IVA dapat dilakukan di puskesmas sedangkan *pap smear* dapat dilakukan di Rumah Sakit atau laboratorium oleh dokter. Kedua metode ini dapat mendeteksi lesi prakanker pada serviks atau leher rahim yang dapat ditemukan pada stadium awal sehingga kematian karena kanker serviks dapat dicegah dan angka harapan hidup wanita semakin lama.¹⁸

Pemeriksaan IVA merupakan metode yang dilakukan oleh tenaga kesehatan terlatih di puskesmas dengan apusan asam asetat yang sudah diencerkan pada leher rahim. Leher rahim diamati tanpa menggunakan mikroskop untuk menemukan abnormalitas setelah 1 menit diolesi 3-5% asam asetat. Hasil tes IVA positif jika berubah warna menjadi putih

(*acetowhite*), sedangkan jika tidak terjadi perubahan warna maka hasil tes IVA negatif. Jika ditemukan IVA positif, hal ini menunjukkan adanya lesi prakanker dan dilakukan krioterapi, elektrokauterisasi atau eksisi LEEP/LLETZ. Jika hasil negatif, maka disarankan kepada klien untuk kembali mengulangi pemeriksaan IVA pada waktu tertentu.⁴ pemeriksaan IVA lebih mudah, praktis dan sederhana dilakukan dibanding *pap smear*. Namun, masih banyak wanita yang takut dan enggan memeriksakan diri karena kurangnya pengetahuan tentang pemeriksaan IVA dan sikap yang kurang peduli karena menganggap permasalahan terkait organ vital masih tabu untuk dibicarakan.

Menurut Notoatmodjo, pengetahuan yakni hasil penginderaan/pengamatan seseorang melalui alat indera seperti mata, telinga, peraba dan lainnya pada suatu objek. Frekuensi atau kuantitas perhatian dan persepsi pada objek yang diamati saat penginderaan dapat mempengaruhi pengetahuan seseorang. Jadi semakin sering melakukan penginderaan pada objek maka semakin berkualitas pengetahuan seseorang.⁹

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa mayoritas wanita memiliki tingkat pengetahuan yang masih kurang.

Pengetahuan kurang WUS berkaitan dengan minatnya untuk diperiksa dengan IVA. Kurang baiknya pengetahuan WUS juga disebabkan oleh masih kurangnya WUS mendapatkan informasi tentang skrining kanker serviks dengan IVA, hal ini yang mengakibatkan WUS tidak memiliki minat terhadap pemeriksaan IVA. Hasilnya didukung oleh penelitian yang banyak dilakukan dengan hasil yang lebih rendah yaitu 63,6% WUS tidak melakukan pemeriksaan IVA.^{10,11,12} Hal serupa dinyatakan oleh Susanti bahwa 88,6% WUS tidak melakukan skrining kanker serviks dengan IVA.¹³

Beberapa WUS mengetahui bahwa kanker serviks adalah penyakit mematikan namun banyak dari WUS tidak mengetahui bila ada cara mendeteksi kanker serviks yaitu salah satunya menggunakan IVA. Hal ini juga disebabkan oleh promosi serta sosialisasi yang masih jarang oleh tenaga kesehatan. Kurangnya pengetahuan WUS dapat mempengaruhi sikap WUS.

Sikap adalah respon seseorang dari hasil pengetahuan tentang suatu objek. Sikap biasanya diidentikkan dengan persepsi seseorang atau berupa reaksi terhadap suatu objek yang telah diketahui sebelumnya. Sikap adalah

hasil penghayatan seseorang pada objek tertentu yang belum dituangkan dalam bentuk tingkah laku, masih berupa sudut pandang yang ada dalam benak seseorang.¹⁴ Beberapa hal yang dapat mempengaruhi sikap wanita melakukan skrining metode IVA antara lain rasa malu, takut dan khawatir kesakitan saat diperiksa termasuk pengetahuan tentang skrining kanker serviks.¹⁵

WUS sebagian besar memiliki sikap pada kategori kurang. Ada beberapa alasan WUS enggan untuk melakukan pemeriksaan IVA, yaitu perasaan malu dan cemas karena beranggapan bahwa akan menimbulkan sakit pada vagina saat pemeriksaan dilakukan. Oleh sebab itu untuk mengubah sikap WUS terhadap pemeriksaan IVA, maka diupayakan untuk meningkatkan pengetahuan dan memberikan pemahaman kepada WUS bahwa mencegah dari awal atau deteksi dini suatu penyakit lebih baik dari pada saat datang ke tempat pelayanan kesehatan sudah dalam keadaan parah, dengan jalan penyuluhan rutin di setiap pertemuan atau kegiatan yang ada di setiap desa atau melalui konseling langsung kepada WUS.

Penelitian Lestari juga menemukan sebesar 51,7% WUS memiliki sikap negatif terhadap deteksi

dini kanker serviks¹¹. Penelitian lain mengungkapkan bahwa media film dan dukungan suami dapat meningkatkan minat WUS untuk melakukan pemeriksaan IVA.^{16,17} Sikap berhubungan dengan minat pemeriksaan IVA karena WUS yang memiliki sikap yang baik terhadap pemeriksaan IVA juga lebih siap untuk diperiksa dengan IVA di puskesmas. Sebaliknya jika WUS bersikap kurang maka ada kecenderungan WUS tidak melakukan pemeriksaan IVA.

Simpulan dan Saran

Penulis menyimpulkan bahwa tingkat pengetahuan dan sikap berpengaruh terhadap minat WUS melakukan pemeriksaan IVA. Disarankan kepada petugas kesehatan di Puskesmas Ch. M. Tiahahu agar lebih sering memberikan sosialisasi tentang kanker serviks dan IVA minimal 2 kali dalam satu bulan kepada WUS di wilayah kerjanya.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih saya berikan kepada pimpinan fakultas kedokteran, pimpinan Puskesmas Ch. M. Tiahahu Ambon dan kepada WUS atas kerjasamanya dalam pelaksanaan penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization. 2012. Prevention of Cervical Cancer Through Screening Using Visual Inspection with Acetic Acid (VIA) and Treatment with Cryotherapy. *Int Agency Res Cancer World Health Organ.* II(1):1-33. (Online) di <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/9789241503860/en/>. [diakses tanggal 10 Juli 2018].
2. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Indonesia. 2015. Situasi Penyakit Kanker Indonesia.
3. Gayatri DB, Nurachmah E. 2005. Peluang Ketahanan Hidup 5 Tahun Pasien Kanker Serviks di RSUPN Dr Cipto Mangunkusumo dan RS. Kanker Dharmais Jakarta. *Jurnal Keperawatan Indonesia.* 7(1):1-5.
4. Kementerian Kesehatan Indonesia. 2015. Panduan Program Nasional Gerakan Pencegahan dan Deteksi Dini Kanker Leher Rahim dan Kanker Payudara.
5. Ngan YSH. 2011. Asia Oceania Guidelines for the Implementation of Program for Cervical Cancer Prevention and Control. *Journal of Cancer Epidemiology.* 1(1):1-24.
6. Nuranna L. 2008. Skrining Kanker Servik dengan Metode IVA. *J Dunia Kedokt.*
7. Dahlan MS. 2013. Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan. Jakarta: Salemba Medika.
8. Dahlan MS. 2013. Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel. Jakarta: Salemba Medika.
9. Notoatmodjo S. 2012. Pengertian dan Tingkat Pengetahuan.
10. Dewi AN. 2010. Hubungan Pengetahuan tentang Kanker Serviks dengan Partisipasi Wanita dalam Program Deteksi Dini Kanker Serviks di Kel. Joho Kec.

- Mojolaban Kab. Sukoharjo. [Karya Tulis Ilmiah].
11. Lestari IS. 2016. Faktor-faktor yang mempengaruhi Kesiediaan WUS dalam Melakukan Deteksi Dini Kanker Serviks di Puskesmas Manahan Surakarta.
 12. Yuliwati. 2012. Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Perilaku WUS dalam Deteksi Dini Kanker Leher Rahim Metode IVA di Wilayah Kerja Puskesmas Prembun Kabupaten Kebumen Tahun 2012.
 13. Susanti A. 2011. Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Rendahnya Kunjungan Inspeksi Visual Asam Asetat (IVA) di Wilayah Kerja Puskesmas Halmahera Kecamatan Semarang Timur Tahun 2010.
 14. Were E, Nyaberi Z, Buziba N. 2011. Perceptions of Risk and Barriers to Cervical Cancer Screening at Moi Teaching and Referral Hospital (MTRH), Eldoret, Kenya. *NCBI*. 11(1).
 15. Oktaviana MN. 2015. Hubungan antara Persepsi Kerentanan Individu, Keseriusan Penyakit, Manfaat dan Hambatan dengan Penggunaan Skrining Inspeksi Visual Asam Asetat pada Wanita Usia Subur.
 16. Mulyati S, Suwarsa O, Desy AI. 2015. Pengaruh Media Film terhadap Sikap Ibu pada Deteksi Dini Kanker Serviks. *J Kesehatan Masyarakat*.
 17. Sahr L, Kusumaningrum T. 2018. Persepsi dan Perilaku Wanita Usia Subur dalam Melakukan Tes Inspeksi Visual Asam Asetat. *J Promosi Kesehatan Indonesia*.
 18. Tsikouras P et al. 2016. Cervical Cancer: Screening, Diagnosis and Staging. *JBUON*. 21(2):321.

POLA FRAKTUR METATARSAL DENGAN KELAINAN METATARSUS ADUKTUS PADA KASUS KECELAKAAN BERMOTOR

Denny Maulana Siahaan¹, Yoyos Dias Ismiarto², Herry Herman³

^{1,2,3}Departemen Ortopaedi dan Traumatologi, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Rumah Sakit Hasan Sadikin, Bandung

Submitted : January 2020

Accepted : June 2020

Published : September 2020

ABSTRAK

Metatarsus aduktus adalah salah satu kelainan bentuk kaki yang paling umum dengan insidensi sekitar 3% (1-2/1000 kelahiran). Pola cedera pada kaki dengan kelainan metatarsus aduktus belum pernah dijelaskan sebelumnya. Penelitian ini akan mengamati pola fraktur pada kaki dengan metatarsus aduktus. Kami menentukan metatarsus aduktus secara radiologis menggunakan sudut metatarsus aduktus pada kelompok trauma kaki yang disebabkan kecelakaan sepeda motor di Unit Gawat Darurat Rumah Sakit Hasan Sadikin dari Januari 2014 - Desember 2018. Dari 135 kasus trauma kaki, kami menemukan metatarsus aduktus pada 14 pasien (10,7%). Dominan terjadi pada pria (70,1%). Fraktur soliter terjadi pada 8 pasien, fraktur multipel pada 6 pasien, dengan sebagian besar tulang yang terlibat adalah metatarsal keempat (n=9). Metatarsus aduktus didiagnosis ketika sudut antara aksis longitudinal dari metatarsus ke-2 dan aksis longitudinal dari tarsus kecil adalah lebih dari 14°. Fraktur berhubungan dengan peningkatan konsentrasi beban pada suatu tempat. Metatarsus aduktus menyebabkan beban yang lebih tinggi di area lateral metatarsal yang meningkatkan risiko terjadinya fraktur. Perubahan anatomis pada metatarsus aduktus berhubungan dengan perubahan biomekanik pada kaki sehingga menunjukkan kesesuaian pola fraktur di area lateral metatarsal pada kasus trauma kaki.

Kata Kunci: sudut metatarsus aduktus, kecelakaan bermotor, fraktur metatarsal

ABSTRACT

Metatarsus adductus deformity is one of the most common pediatric foot deformity with an incidence of 3% (1-2/1000 birth). Pattern of injury in metatarsus adductus deformity among foot trauma have not been described before. This study will observe the distinctive pattern of fracture in metatarsus adductus. We determine metatarsus adductus utilizing radiological metatarsus adductus angle method in foot trauma due to motorcycle accident cohort at Hasan Sadikin Hospital Emergency Ward from Januari 2014 – December 2018. From 135 cases of foot trauma, we found metatarsus adductus in 14 patients (10.7%). Predominantly happen at male (70.1%). Solitary fracture were present in 8 patients, multiple fracture in 6 patients, with the most sites of involvement were the fourth metatarsal (n=9). Metatarsus adductus is diagnosed when the angle between the longitudinal axis of the 2nd metatarsus and the longitudinal axis of the lesser tarsus is more than 14°. Fracture is related to load concentration. Metatarsus adductus cause higher load in lateral metatarsal area that represent the risk for developmental of the fracture. The anatomical alteration in metatarsus adductus that relate to biomechanical changes of foot shows suitable pattern of lateral metatarsal fracture in foot trauma cases.

Keyword: *Metatarsus adductus angle, motor vehicle accident, metatarsal fracture.*

Korespondensi: denny.siahaan@gmail.com

Pendahuluan

Metatarsus aduktus adalah suatu kelainan pada sendi tarsometatarsal (sendi Lisfranc) pada kaki yang mengakibatkan kontraktur pada jaringan lunak disekitar sendi.¹ Kelainan ini ditandai dengan posisi kaki teraduksi atau terdeviasi kearah dalam terhadap kaki bagian belakang. Berbeda dengan kelainan kaki yang lain, metatarsus aduktus terbatas hanya pada kaki bagian depan. Kelainan ini terjadi pada satu atau dua kasus per 1000 kelahiran hidup, dan dilaporkan sebagai kelainan kongenital paling sering pada bayi. Tidak banyak penelitian yang membuktikan pengaruh metatarsus aduktus yang menetap pada orang dewasa, namun ditemukan bukti metatarsus aduktus yang berkembang menjadi *hallux valgus*, *skewfoot*, *intoeing*, bahkan berkontribusi terhadap meningkatnya kemungkinan terjatuh akibat tersandung.^{2,3}

Pemeriksaan radiologi foto polos merupakan alat diagnostik standar dan mudah ditemukan pada berbagai pusat pelayanan kesehatan. Marshall *et al.* dalam penelitiannya menunjukkan bahwa foto polos radiologis memiliki reliabilitas yang tinggi dalam mendiagnosis dan menentukan derajat keparahan dari metatarsus aduktus.³

Fraktur pada kaki menjadi salah satu jenis trauma yang paling sering ditangani oleh ahli bedah ortopedi. Statistik menunjukkan terjadi peningkatan yang signifikan terhadap insidensi fraktur pada kaki khususnya pada era industri saat ini. Wilson pada penelitiannya menunjukkan 6% pasien kecelakaan bermotor melibatkan cedera pada kaki.^{4,5}

Motor sudah menjadi bagian dari kehidupan masyarakat Indonesia sehari-hari. Tingkat pertumbuhan kepemilikan motor yang mencapai 270% dalam kurun waktu 10 tahun (2007 – 2017) dan jumlah kendaraan 111.988.683 unit pada tahun 2017, maka tingkat kecelakaan yang melibatkan motor pun semakin tinggi. Di Jawa barat, jumlah kecelakaan motor yang tercatat sepanjang 2016 sebanyak 7.859 kasus.⁶

Jeffer *et al.* dalam penelitiannya menggambarkan pola fraktur yang paling sering terjadi pada kaki yang mengalami kecelakaan motor, dengan hasil dominan melibatkan metatarsal sebesar 49.1%.⁷ Petrisor *et al.* kemudian membagi fraktur pada metatarsal berdasarkan distribusi terjadinya fraktur, didapatkan frekuensi tersering terjadi pada metatarsal ke lima (68%).⁸

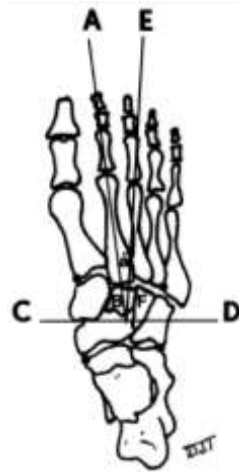
Kelainan ini seringkali diabaikan karena tidak menimbulkan manifestasi

klinis seperti nyeri atau disabilitas, dan terdiagnosis ketika penderita memeriksakan kakinya untuk permasalahan yang lain.^{3,9}

Ada beberapa metode yang dapat digunakan untuk menilai metatarsus aduktus, antara lain secara klinis menggunakan *Bleck heel bisector line* atau penilaian secara radiologis menggunakan *Metatarsus Adductus Angle (MAA)*.^{2,3,10,11}

Metode Penelitian

Seluruh pasien pada penelitian dilakukan pemeriksaan rontgen yang dibantu oleh residen Orthopaedi untuk memposisikan kaki. Setelah itu dilakukan penilaian diskontinuitas pada tulang untuk mendiagnosis fraktur dan penilaian sudut metatarsus aduktus untuk mendiagnosis metatarsus aduktus.



Gambar 1. Teknik mengukur sudut metatarsus aduktus pada bidang horizontal (Sumber: Theodorou *et al.*, 1999).

Garis AB merupakan axis longitudinal dari tulang metatarsal kedua, garis CD merupakan axis pendek melalui tarsal kecil, garis EF merupakan axis longitudinal dari tarsal kecil (tegak lurus dari garis CD), sudut a adalah sudut dari metatarsus aduktus (antara AB dan EF)⁹.

Hasil Penelitian

Dari 135 kasus fraktur metatarsal, dengan distribusi 78 pasien kaki kanan (57,7%), 57 pasien kaki kiri (41,8%), dengan rerata usia 27,6 tahun, laki-laki 88 pasien (65,1%), dan perempuan 47 pasien (34,9%). Kami menemukan metatarsus aduktus pada 14 kasus (10,3%), laki-laki 10 pasien (71,4%), dan perempuan 4 pasien (28,6%). Fraktur soliter didapatkan pada 8

pasien, fraktur *multiple* pada 6 pasien, dengan lokasi pada metatarsal kelima (n=8), metatarsal keempat (n=9), metatarsal ketiga (n=2), metatarsal

kedua (n=1), dan metatarsal pertama (n=0).

Tabel 1. Distribusi pasien metatarsus aduktus yang mengalami fraktur metatarsal

No.	Umur	Jenis Kelamin	Lokasi (MT/Kaki)	Keterlibatan	Sudut Metatarsus Aduktus	Tipe Fraktur
1.	34	M	4	Phalang	21	Kominutif
2.	46	M	5		26	Kominutif
3.	16	M	2,4,5	Phalang	22	Oblique
4.	19	M	4	Phalang	21	Oblique
5.	22	M	5	Phalang	25	Kominutif
6.	24	M	3		30	Oblique
7.	38	F	4		24	Transverse
8.	54	M	3,4	Phalang	21	Transverse
9.	19	F	4,5		25	Kominutif
10.	21	M	4,5		22	Kominutif
11.	29	M	5		25	Kominutif
12.	17	F	5	Phalang	21	Oblique
13.	16	F	4		36	Transverse
14.	20	M	4,5		27	Kominutif

Dari seluruh kasus metatarsus aduktus (tabel 1), ditemukan paling banyak terjadi pada metatarsal ke-4 (64%), diikuti metatarsal ke-5 dan metatarsal ke-3.

Pembahasan

Pada metatarsus aduktus, tulang metatarsal terdeviasi ke sisi medial pada bidang tranversus dalam hubungannya dengan axis longitudinal tarsus kecil, dimana puncak dari deformitas terdapat pada persendian Lisfranc. Seringkali pada kelainan ini ditemukan kondisi kaki bagian depan yang terinversi.

Pemeriksaan radiologis konvensional dianggap cukup bermakna dalam mendiagnosis, menentukan keparahan, dan mempengaruhi rencana penanganan metatarsus aduktus. Pemeriksaan radiografi anteroposterior yang tepat mempengaruhi orientasi yang tepat dan pengukuran sudut metatarsus aduktus yang akurat, dimana nilai normal berkisar 8-14°. ¹¹

Penelitian ini memperlihatkan bahwa pria lebih banyak mengalami kecelakaan dibanding perempuan dengan rasio 2:1. Dengan semakin meningkatnya pengguna kendaraan

motor roda dua, risiko terjadinya kecelakaan yang menimbulkan cedera pada kaki juga semakin meningkat. Beberapa penelitian yang dipublikasi menunjukkan bahwa fraktur tulang metatarsal merupakan gambaran cedera yang paling sering terjadi pada kaki. sekitar 49% dari seluruh fraktur kaki. Namun, belum ada penelitian yang mengukur risiko fraktur metatarsal pada suatu kondisi anatomis tertentu, seperti metatarsus aduktus. Kebanyakan literatur hanya menggambarkan fraktur metatarsal pada suatu populasi tertentu

tanpa menilai kelainan lain pada kaki, seperti hanya pada populasi pengguna kendaraan bermotor roda dua.^{7,14} Pada penelitian ini, metatarsal ke 4 dan 5 merupakan daerah yang paling sering mengalami fraktur. Hal ini berhubungan dengan perubahan biomekanik pada kaki yang meliputi peningkatan tekanan yang lebih besar pada sisi lateral. Penelitian sebelumnya telah membuktikan terdapat hubungan antara fraktur stres pada penderita metatarsus aduktus.^{9,12,15}



Gambar 2. Tampilan radiologi anteroposterior menunjukkan ada nya fraktur pada metatarsal ke 5 dengan sudut metatarsus aduktus 22°
(Sumber: koleksi pribadi)

Terdapat beberapa keterbatasan pada penelitian ini. Pertama, jumlah data yang belum mewakili gambaran kasus yang luas sehingga dibutuhkan data dari berbagai pusat trauma yang lain agar dapat menambah jumlah populasi penelitian. Kedua, karena

penelitian ini bersifat retrospektif, ada sejumlah hasil pemeriksaan radiologi yang tidak adekuat atau tidak memiliki pemeriksaan radiologi, meski secara klinis memiliki karakteristik metatarsus aduktus sehingga menurunkan jumlah populasi yang bisa dinilai. Ketiga, tidak

adanya data pembandingan pada pasien yang tidak mengalami metatarsus aduktus. Keempat, penilaian radiologis anteroposterior *view* tidak dalam posisi berdiri (*load bearing*) sehingga dapat menurunkan derajat sudut metatarsus aduktus.

Simpulan

Meningkatnya populasi penggunaan kendaraan bermotor semakin meningkatkan risiko kecelakaan yang melibatkan cedera pada kaki. Pemeriksaan radiologis yang tepat dapat menentukan kelainan metatarsus aduktus. Perubahan anatomis pada metatarsus aduktus berhubungan dengan perubahan biomekanik pada kaki, hal ini menunjukkan kesesuaian dimana metatarsus aduktus memberikan pola fraktur yang jelas pada daerah lateral metatarsal.

Daftar Pustaka

1. Wan SC. 2006. Metatarsus Adductus and Skewfoot Deformity. *Clinics in Pediatric Medicine and Surgery*. 23(1): 23-40.
2. Williams CM, James AM. 2013. Metatarsus Adductus: Development of a Non-surgical Treatment Pathway. *Journal of Paediatrics and Child Health*.
3. Marshall N, Ward E, Williams CM. 2018. The Identification and Appraisal of Assessment Tools Used to Evaluate Metatarsus Adductus: A Systematic Review of Their Measurement Properties. *Journal of Foot and Ankle Research*. 11(1).
4. Rammelt S, Heineck J. 2004. Metatarsal Fracture Injury. *Int. J. Care Injured*. 35:S-B77-S-B86.
5. Wilson LS, Mizel MS, Michelson JD. 2001. Foot and Ankle Injuries in Motor Vehicle Accidents. *Foot Ankle Int*. 22:649-52.
6. Badan Pusat Statistik. 2020. Perkembangan Jumlah Kendaraan Bermotor Menurut Jenis 1949-2017. (Online) di <https://bps.go.id/linkTableDinamis/view/id/1133.html> [diakses tanggal 26 April 2020].
7. Jeffers RF, Tan HB, Nicolopoulos C, Kamath R, Giannoudis PV. 2004. Prevalence and Patterns of Foot Injuries Following Motorcycle Trauma. *Journal of Orthopaedic Trauma*. 18(2):87-91.
8. Petrisor BA, Ekrol I, Court-Brown C. 2006. *The Epidemiology of Metatarsal Fractures*. *Foot & Ankle International*. 27(3):172-174.
9. Theodorou D, Theodorou S, Boutin R, Chung C, Fliszar E, Kakitsubata Y, Resnick D. 1999. Stress Fractures of the Lateral Metatarsal Bones in Metatarsus Adductus Foot Deformity: A Previously Unrecognized Association. *Skelet Radiol*. 28:679–84.
10. Mooney JF. 2014. Lower Extremity Rotational and Angular Issues in Children. *Pediatric Clinics of North America*. 61(6):1175- 1183.
11. Aryan IS, Perera A. 2012. Radiological Assessment of Metatarsus Adductus. *Foot Ankle Surg*. 18:1–8.
12. Wamelink KE, Marcoux JT, Walrath SM. 2016. Rare Proximal Diaphyseal Stress Fractures of the Fifth Metatarsal Associated with Metatarsus Adductus. *The Journal*

- of Foot and Ankle Surgery.* 55(4):788-793.
13. Yoho RM, Carrington S, Dix B, Vardaxis V. 2012. The Association of Metatarsus Adductus to the Proximal Fifth Metatarsal Jones Fracture. *J Foot Ankle Surg.* 51:739–742.
 14. Sharma GK, Dhillon MS, Dhatt SS. 2016. The Influence of Foot and Ankle Injury Patterns and Treatment Delays on Outcomes in A Tertiary Hospital; A One-year Prospective Observation. *Foot (Edinb).* 26:48.
 15. Van der Vlies CH, Ponsen KJ, Besselaar PP, Goslings JC. 2007. Significant Forefoot Varus Deformity Resulting in Progressive Stress Fractures of All Lesser Metatarsal Bones. *The Journal of Foot and Ankle Surgery.* 46(5):394–397.

MODULASI AKTIVITAS CIPROFLOXACIN TERHADAP *Pseudomonas aeruginosa* OLEH N-ASETILSISTEIN DAN VITAMIN C

Dini Agustina¹, Laksmi Indreswari², Farmitalia Nisa Trisianti³, Kardiana Izza El Milla³, Bagus Hermansyah⁴, Septa Surya Wahyudi², Jauhar Firdaus⁵

¹Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember

²Departemen Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Jember

³Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Jember

⁴Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember

⁵Departemen Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Submitted : April 2020

Accepted : July 2020

Published : September 2020

ABSTRAK

Pseudomonas aeruginosa merupakan salah satu bakteri penyebab infeksi yang sulit diobati dengan terapi obat tunggal karena tingkat keberhasilan yang rendah serta kecenderungan menjadi resisten selama pemberian obat tunggal. Salah satu antibiotik yang digunakan adalah ciprofloxacin. Untuk meningkatkan sensitivitas *P. aeruginosa* terhadap ciprofloxacin, kombinasi N-asetilsistein atau vitamin C mungkin diperlukan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kombinasi antara N-asetilsistein dan ciprofloxacin serta antara vitamin C dan ciprofloxacin terhadap pertumbuhan *P. aeruginosa*. Penelitian ini menggunakan uji difusi cakram yang berisi kombinasi konsentrasi ciprofloxacin konstan 1mg/ml dengan N-asetilsistein dalam berbagai konsentrasi 1,25mg/ml, 2,5mg/ml, 5mg/ml, 10mg/ml, dan 20mg/ml dan vitamin C dengan 2,5 mg/ml; 5 mg/ml; 10 mg/ml; 20 mg/ml; dan konsentrasi 40 mg/ml. Dalam kombinasi antara N-asetilsistein dan ciprofloxacin, peningkatan sensitivitas *P. aeruginosa* terjadi pada konsentrasi 10ml/mg pada kombinasi obat, dan dalam kombinasi antara vitamin C dan ciprofloxacin, peningkatan sensitivitas *P. aeruginosa* terjadi pada konsentrasi 2, 5 ml/mg pada kombinasi obat di atas kontrol positif. Regresi logaritmik mengungkapkan konsentrasi minimal N-asetilsistein dan vitamin C masing-masing adalah 9,593 mg/ml dan 1,9 mg/ml dapat meningkatkan sensitivitas *P. aeruginosa* pada ciprofloxacin. Dapat disimpulkan bahwa N-asetilsistein dan vitamin C meningkatkan aktivitas ciprofloxacin untuk menghambat pertumbuhan *P. aeruginosa in vitro*.

Kata kunci: *pseudomonas aeruginosa*, ciprofloxacin, n-asetilsistein, vitamin c

ABSTRACT

Pseudomonas aeruginosa is one of the infectious bacteria that is difficult to treat with single-drug therapy because of the low success rate and the tendency to become resistant during single drug administration. One of the antibiotics used is ciprofloxacin. Increasing the sensitivity of *P. aeruginosa* to ciprofloxacin, a combination of N-acetylcysteine or ascorbic acid may be needed. This study aims to determine the effect of a combination of N-acetylcysteine and ciprofloxacin as well as between ascorbic acid and ciprofloxacin on the growth of *P. aeruginosa*. This study uses a disk diffusion test that contains a combination of a constant concentration of ciprofloxacin 1mg / ml with N-acetylcysteine in various concentrations of 1.25mg / ml, 2.5mg / ml, 5mg / ml, 10mg / ml, and 20mg / ml and ascorbic acid with 2.5 mg / ml; 5 mg / ml; 10 mg / ml; 20 mg / ml; and a concentration of 40 mg / ml. In a combination of N-acetylcysteine and ciprofloxacin, an increase in sensitivity of *P. aeruginosa* occurs at a concentration of 10ml / mg in a drug combination, and in a combination of ascorbic acid and ciprofloxacin, an increase in sensitivity of *P. aeruginosa* occurs at a concentration of 2.5 ml/mg in a drug combination in over positive control. Logarithmic regression revealed a minimum concentration of N-acetylcysteine and ascorbic acid, respectively of 9,593 mg/ml and 1.9 mg/ml could increase the sensitivity of *P. aeruginosa* to ciprofloxacin. It can conclude that N-acetylcysteine and ascorbic acid increase the activity of ciprofloxacin to inhibit the growth of *P. aeruginosa in vitro*.

Keywords: *pseudomonas aeruginosa*, ciprofloxacin, ascorbic acid, n-acetylcysteine

Korespondensi: dini_agustina@unej.ac.id

Pendahuluan

Pseudomonas aeruginosa merupakan bakteri nomor satu yang menyebabkan infeksi nosokomial pneumonia pada pengguna ventilator.¹ Bakteri ini dapat bertahan hidup di air dan tanah sehingga seringkali menyebabkan infeksi yaitu keratitis, osteomyelitis, otitis dan infeksi pada luka bedah dan luka bakar, yang dapat menghasilkan nanah hijau kebiruan.²

Salah satu obat aktif terhadap *Pseudomonas aeruginosa* yaitu Ciprofloxacin yang merupakan golongan kuinolon.³ Fluoroquinolon merupakan obat spektrum luas dan bekerja dengan memblok sintesis DNA bakteri sehingga dapat mencegah proses transkripsi dan replikasi normal bakteri.⁴ Namun berdasarkan data dari US National Surveillance pada tahun 2001 hingga 2006 dilaporkan bahwa *Pseudomonas aeruginosa* resisten terhadap antibiotik ciprofloxacin sebesar 41%-44%.⁵ Hal tersebut disebabkan oleh karena terbentuknya biofilm dan efflux pump.⁶

Biofilm dan efflux pump diprakarsai oleh terbentuknya Reactive Oxygen Species (ROS) yang dihasilkan oleh piosianin *Pseudomonas aeruginosa*

yang berinteraksi dengan oksigen molekuler.⁷ Keberadaan oksigen reaktif tersebut dapat ditanggulangi oleh antioksidan yaitu vitamin C.⁸ Dalam penelitian sebelumnya didapatkan bahwa vitamin C memiliki efek sebagai antibiofilm dan anti efflux pump.^{9,10} Selain itu vitamin C telah terbukti dapat meningkatkan aktivitas antibiotik kloramfenikol dan levofloxacin.^{11,12}

Selain ascorbic acid, N-asetilsistein memiliki juga efek penghambatan pada produksi biofilm dan memiliki kemampuan untuk mengeradikasi pembentukan awal (pre-formed) biofilm.¹³ Kombinasi kedua obat tersebut dapat memungkinkan bahwa kombinasi agen antibiofilm dan antimikrobal akan menjadi sinergis.¹⁴ N-asetilsistein dipertimbangkan sebagai obat non antibiotik yang memiliki sifat antibakterial yang mampu menghambat pertumbuhan bakteri gram positif dan Gram negatif termasuk *Streptococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Enterobacter*. Sifat antibakterial pada N-asetilsistein karena mampu mengurangi pembentukan biofilm berbagai macam bakteri dan mereduksi produksi matriks ekstraseluler polisakarida, selain itu N-

asetilsistein juga berfungsi sebagai agen mukolitik.¹⁵

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek kombinasi dari N-asetilsistein dan ascorbic acid terhadap aktivitas ciprofloxacin dalam pertumbuhan *Pseudomonas aeruginosa* secara in vitro.

Metode Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental laboratoris dengan *quasi experimental design*.¹⁶ Sampel penelitian menggunakan isolat bakteri *Pseudomonas aeruginosa* yang merupakan stok kultur dari Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember. Sampel dibagi dalam 12 kelompok dimana dua kelompok merupakan kelompok kontrol negatif yang berisi akuades dan kontrol positif yang berisi Ciprofloxacin 1mg/ml, 5 kelompok lainnya merupakan perlakuan kombinasi Ciprofloxacin konsentrasi tetap 1mg/ml dengan vitamin C berbagai konsentrasi 2.5mg/ml, 5mg/ml, 10mg/ml, 20mg/ml dan 40 mg/ml dan 5 kelompok lainnya merupakan perlakuan kombinasi ciprofloxacin konsentrasi tetap 1mg/ml dengan N-asetilsistein berbagai konsentrasi 1.25mg/ml, 2.5mg/ml,

5mg/ml, 10mg/ml, 20mg/ml. Penelitian menggunakan uji *disc diffusion*.

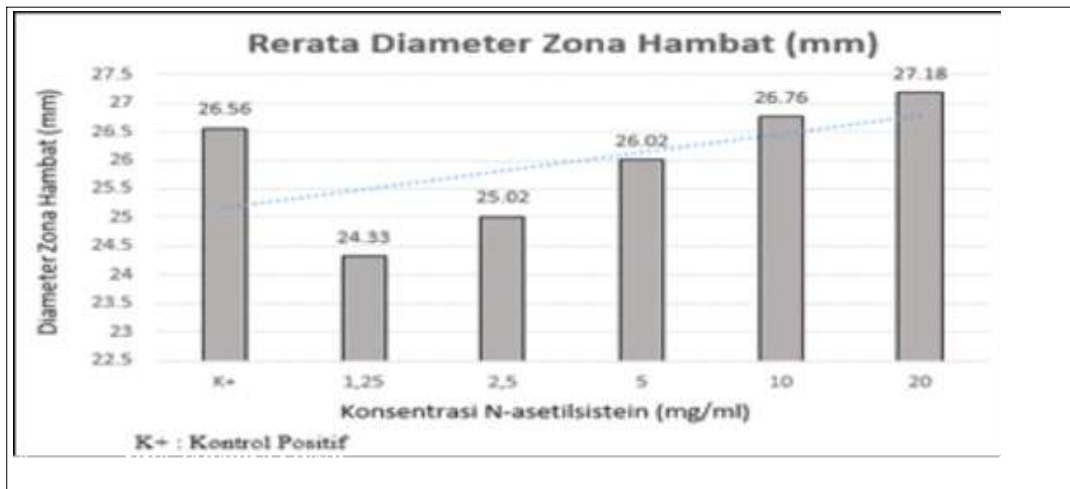
Cakram kertas dibuat dari *Whatman Filter Paper* yang telah tersterilisasi. Setelah cakram kertas ditetesi dengan larutan obat, selanjutnya cakram kertas ditempelkan pada *Muller Hinton Agar* yang telah diinokulasi bakteri *Pseudomonas aeruginosa*. Selanjutnya diinkubasi pada suhu 35-37°C selama 18-20 jam. Penghambatan pertumbuhan bakteri berupa zona hambat bening yang terbentuk di sekitar kertas cakram. dengan 4 kali pengulangan dan diameter zona hambat diukur menggunakan jangka sorong kemudian hasil dirata – rata.¹⁷

Analisis data menggunakan uji normalitas *Shapiro-Wilk* lalu dilihat homogenitas data menggunakan uji *Lavene's*. Untuk melihat hubungan antara efek pemberian kombinasi obat dengan diameter zona hambat menggunakan uji korelasi *Pearson* dan dilanjutkan menggunakan uji regresi logaritmik untuk mengetahui konsentrasi terkecil vitamin C dan N-asetilsistein yang mampu mempengaruhi pertumbuhan *Pseudomonas aeruginosa*. Sedangkan untuk mengetahui perbedaan antara kombinasi ciprofloxacin dan vitamin c

dan kombinasi ciprofloxacin dan N-asetilsistein dilakukan uji *t-test*.¹⁸

Hasil Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember dengan hasil yang ditunjukkan oleh Gambar 1 berikut.



Gambar 1. Diagram batang rerata diameter zona hambat pertumbuhan *Pseudomonas aeruginosa* dengan pemberian ciprofloxacin dan N-asetil sistein (Sumber: Koleksi Pribadi)

Gambar 1 dan 2 menunjukkan diameter zona hambat yang terbentuk pada penambahan N-asetil sistein. Diameter zona hambat yang ditunjukkan dengan zona bening pada media (Gambar 2) menunjukan bahwa terhambatnya pertumbuhan bakteri oleh N-asetilsistein kombinasi dengan ciprofloxacin secara in vitro. Semakin meningkat konsentrasi N-asetilsistein maka semakin lebar zona hambat yang dihasilkan. Berdasarkan hasil rerata

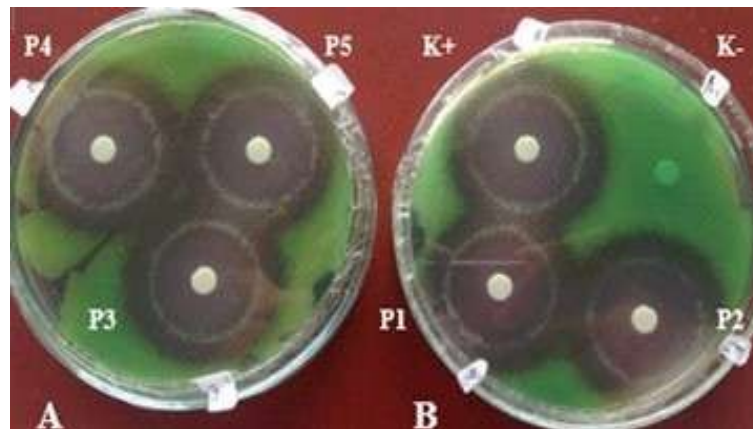
didapatkan pada konsentrasi N-asetilsistein 10 mg/ml terjadi kenaikan di atas kontrol positif ciprofloxacin 1mg/ml.

Hasil Penambahan vitamin C terhadap aktivitas Ciprofloxacin dalam penghambatan pertumbuhan *Pseudomonas aeruginosa* didapatkan diameter zona hambat yang terbentuk paling besar adalah pada kelompok dengan penambahan vitamin C 40mg/ml, dengan diameter zona

hambat rata-rata 27,75mm. Sedangkan pada kelompok kontrol negatif zona hambat merupakan diameter cakram kertas yaitu 5 mm. Pada kelompok kontrol positif didapatkan rata-rata sebesar 22,56mm sedangkan perlakuan 1 hingga 4 didapatkan diameter zona hambat rata-rata sebesar 23,06;

23,98; 25,72; 26,43; dan 27,75mm.

Diameter zona hambat pada kelompok perlakuan menunjukkan peningkatan sesuai dengan peningkatan konsentrasi vitamin C. Hasil ini tidak jauh berbeda dengan gambaran hasil pada penambahan N-asetilsistein.



Gambar 2. Diameter zona hambat kelompok kontrol dan perlakuan Diameter zona hambat pada media *Mueller Hinton agar*. Keterangan: K+ (ciprofloxacin), K- (akuades), P1; P2; P3; P4; P5 (ciprofloxacin + N- asetilsistein 1,25mg/ml; 2,5mg/ml; 5mg/ml; 10mg/ml; 20mg/ml). (Sumber: Koleksi Pribadi)

Hasil uji korelasi pearson pada modulasi vitamin C menunjukkan bahwa ada hubungan yang signifikan antara variabel bebas dan variabel terikat dengan arah korelasi positif dan sangat kuat, artinya semakin besar konsentrasi vitamin C yang diberikan maka dapat meningkatkan diameter zona hambat *P.aeruginosa* pada MHA. Persamaan regresi logaritmik adalah

$Y=21,458+1,707\ln(X)$ dengan nilai X adalah C 1,9 mg/ml, sehingga dapat disimpulkan bahwa konsentrasi minimal vitamin C yang dapat meningkatkan aktivitas ciprofloxacin terhadap penghambatan pertumbuhan *Pseudomonas aeruginosa* adalah sebesar 1,9 mg/ml.

Hasil uji statistik *Pearson* pada modulasi dengan N-asetilsistein

didapatkan nilai signifikansi sebesar 0,625 ($p > 0,05$) menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna antara diameter zona hambat dengan kelompok penelitian. Pada uji regresi logaritmik didapatkan persamaan $Y = 24,134 + 1,073 \ln X$. Didapatkan nilai X adalah 9,593 yang berarti secara kuantitatif konsentrasi N-asetilsistein pada 9,593 mg/ml mulai meningkatkan sensitivitas *Pseudomonas aeruginosa* terhadap ciprofloxacin dalam menghambat pertumbuhan bakteri.

Pembahasan

Kelompok kontrol negatif pada kedua modulasi tidak menimbulkan zona hambat menunjukkan bahwa metode yang dilakukan benar. Rata-rata diameter zona hambat pada kontrol positif modulasi vitamin C dan N-asetilsistein berturut-turut adalah 22,56 mm dan 26,56. Hal tersebut menunjukkan bahwa *Pseudomonas aeruginosa* yang digunakan pada penelitian ini sensitif terhadap antibiotik ciprofloxacin berdasarkan CLSI (>21 mm)¹⁷. Namun pada beberapa kasus didapatkan bahwa *Pseudomonas aeruginosa* mulai resisten terhadap banyak agen antimikrobal dikarenakan bakteri *Pseudomonas aeruginosa* memiliki sifat mudah

menjadi resisten terhadap semua antibiotik setelah pemberian terapi antibiotik inisial atau pemberian terapi jangka panjang sehingga terapi ciprofloxacin pada *Pseudomonas aeruginosa* diperlukan zona diameter yang lebih besar untuk mencegah terjadinya kegagalan terapi akibat resistensi^{17,19}. Oleh karena itu untuk menghindari terjadinya resistensi maka ditambahkan vitamin C atau N-asetilsistein yang dapat meningkatkan aktivitas antibiotik ciprofloxacin yang ditunjukkan dengan meningkatnya zona hambat seiring bertambahnya konsentrasi dari kedua zat tersebut.

Konsentrasi terkecil vitamin C yang menunjukkan adanya peningkatan zona hambat *Pseudomonas aeruginosa* dalam penelitian ini adalah 2,5mg/ml sedangkan dari uji regresi logaritmik dapat ditentukan konsentrasi vitamin C terkecil yang mampu meningkatkan sensitivitas *Pseudomonas aeruginosa* adalah 1,9mg/ml. Kedua hasil tersebut berbeda dengan referensi yang menyatakan bahwa potensi vitamin C sebagai antibiofilm *Pseudomonas aeruginosa* pada konsentrasi 5-20mg/ml.¹⁰

Peningkatan kerja antibiotik oleh vitamin C disebabkan oleh sifat antioksidan vitamin C tersebut. Vitamin C sebagai antioksidan memiliki kemampuan mentransfer elektron superoksida dan hidrogen peroksida yang berada pada permukaan bakteri. Hidrogen peroksida merupakan bahan pembentukan biofilm yaitu DNA eksterna yang dapat menurunkan penyerapan ciprofloxacin menuju target kerjanya. Saat tidak ada oksidan pada permukaan bakteri maka tidak ada sinyal pembentukan DNA eksterna yang selanjutnya membentuk biofilm. Selain dalam pembentukan biofilm, vitamin C juga berperan sebagai perusak biofilm yang terbentuk dengan cara melepaskan ikatan biofilm dari substrat^{7,8,9,20}.

Vitamin C juga dapat berperan sebagai inhibitor *efflux pump* mulai pada konsentrasi 10 mg/ml. *Efflux pump* pada *Pseudomonas aeruginosa* yang sensitif terhadap ciprofloxacin adalah MexAB-OPRM dan MexXY. Keduanya berperan dalam penghilangan protein yang dapat merespon stres lingkungan yang didapat dari antibiotik. Proses tersebut diperantarai oleh *Reactive Oxygen Species* (ROS) yakni superoksida yang

memperkaya faktor *efflux pump* sehingga mengawali proses oksidasi dari polipeptida bakteri normal menjadi bentuk protein menyimpang yang tidak peka antibiotik¹⁰.

Tidak jauh berbeda dengan hasil dari penambahan vitamin C, pada penambahan N-asetilsistein juga menunjukkan peningkatan diameter zona hambat. Gambar 1 pada konsentrasi 10mg/ml mulai terjadi peningkatan diameter zona hambat sedangkan dari uji regresi logaritmik dapat ditentukan konsentrasi minimal yang mampu meningkatkan sensitivitas *Pseudomonas aeruginosa* adalah 9,593mg/ml. Dari beberapa penelitian didapatkan bahwa konsentrasi hambat minimum dari N-asetilsistein mampu mengurangi sintesis biofilm sebesar 60% dan pengurangan jumlah sel untuk pembentukan biofilm pada konsentrasi 2 dan 4 mg/ml. Namun terdapat penelitian lain yang menyatakan bahwa konsentrasi hambat minimum N-asetilsistein untuk isolat *Pseudomonas aeruginosa* berada pada konsentrasi 10mg/ml sampai 40mg/ml, seperti halnya pada penelitian Zhao (2010) terjadi kenaikan diameter zona hambat kelompok perlakuan yang melebihi

kontrol positif mulai pada konsentrasi N-asetilsistein 10mg/ml. Pada diagram batang menunjukkan adanya peningkatan diameter zona hambat seiring penambahan konsentrasi N-asetilsistein. Hal tersebut menandakan bahwa penambahan N-asetilsistein dalam kombinasi meningkatkan kepekaan bakteri *Pseudomonas aeruginosa* terhadap ciprofloxacin sehingga pertumbuhannya dapat terhambat^{13,15}.

Kombinasi dari N-asetilsistein dan ciprofloxacin memiliki efek sinergis (50%) atau efek antagonis (50%) terhadap strain *P. aeruginosa*, sehingga selain mampu meningkatkan kepekaan terhadap antibiotik kombinasi tersebut juga dapat menurunkannya. Pada penelitian ini efek penurunan muncul pada penambahan N-asetilsistein dengan konsentrasi kecil yaitu 1,25mg/ml-5mg/ml. Penurunan kepekaan bakteri terjadi karena sifat antioksidan dari N-asetilsistein yang menjadi sumber sistein untuk sintesis intraseluler dari glutation. Sifat antioksidan terutama pada pembentukan glutation inilah yang mempengaruhi kerja antibiotik ciprofloxacin yang menstimulasi induksi dari reaktif oksigen spesies (ROS) pada beberapa spesies bakteri. Glutation/GSH

ini berperan dalam proteksi terhadap stres lingkungan termasuk syok osmotik, keasaman, proteksi terhadap toksin, dan stres oksidatif. Sebagai contoh glutation memberi bakteri untuk proteksi penting terhadap ciprofloxacin dan fluoroquinolon lainnya^{15,21,22,23}.

Pemberian kombinasi N-asetilsistein dengan ciprofloxacin bagus diberikan ketika sudah terbentuk biofilm pada *Pseudomonas aeruginosa*. Hal ini dikarenakan ciprofloxacin mampu menembus biofilm *Pseudomonas aeruginosa* namun gagal untuk membunuh bakteri. Ketebalan biofilm berhubungan dengan toleransi antibiotik dikarenakan keterbatasan oksigen yang membatasi aktivitas metabolik bakteri. Gradasi oksigen merupakan kebutuhan pada biofilm dan terdapat beberapa bukti pada literatur bahwa kondisi anaerob mengantagoniskan aksi antibiotik melawan *Pseudomonas aeruginosa*. Dari sifat ciprofloxacin itu maka terapi akan lebih baik diberi kombinasi seperti N-asetilsistein yang memiliki kemampuan untuk mengurangi atau menghambat aderens bakteri dan mengganggu pematangan biofilm dengan cara menurunkan produksi matriks ekstraseluler polisakarida (EPS)^{24,25}.

Simpulan dan Saran

Kesimpulan dari penelitian ini adalah N-asetilsistein dan vitamin C meningkatkan aktivitas ciprofloxacin dalam menghambat pertumbuhan *Pseudomonas aeruginosa* secara *in vitro*, dengan konsentrasi minimal N-asetilsistein dan vitamin C masing-masing adalah 9,593 mg/ml dan 1,9 mg/ml. Semakin tinggi konsentrasi N-asetilsistein dan vitamin C, semakin menghambat pertumbuhan bakteri. Saran untuk mengembangkan penelitian ini adalah perlu dilakukan uji secara *in vivo* menggunakan hewan coba.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terimakasih kami sampaikan kepada seluruh pihak yang membantu kelancaran penelitian ini, terutama untuk Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Daftar Pustaka

1. Tyas MW, Suprpti B, Hardiono, Widodo A. 2013. Analysis of antibiotic use in ventilator associated pneumonia. *Folia Medica Indonesia*. 43(3):168-172.
2. Johnson AG, Ziegler RJ, Hawley L. 2011. Essensial mikrobiologi dan imunologi edisi kelima. Tangerang: Bina Rupa Aksara.
3. Setiabudy R. 2011. Golongan kuinolon dan flurokuinolon dalam farmakologi dan terapi edisi 5. Jakarta: Badan Penerbitan FKUI.
4. Gilman AG. 2008. Goodman&Gilman Dasar Farmako Terapi Volume 2. Jakarta: ECG medica l Publisher.
5. Lister PD, Wolter DJ, Hanson ND. 2009. Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. *Clin Microbiol Rev*. 22(4):582-610.
6. Morita Y, Tomida J, Kawamura Y. 2014. Responses of *Pseudomonas aeruginosa* to antimicrobials. *Frontiers in Microbiology*. 4: 422.
7. Das T dan Manefield M. 2012. Pyocianin promotes ekstracellular DNA release in *Pseudomonas aeruginosa*. *PLos One*. 7(10):1-7.
8. Packer L, Traber MG, Kraemer K, Frei B. 2002. The antioxidant of vitamin C & E. Illinois: ACCS Press.
9. Abbas H, Serry F, El-Marsy E. 2012. Combating *Pseudomonas aeruginosa* biofilm with potential biofilm inhibitor. *Asian Journal Pharma*. 2(2): 66-72.

10. Serry MF, El-Marsy EM, Shaker G, Abbas H. 2008. The role of haemolysin transport system in antimicrobial resistance of haemolytic strains of *Escherichia coli* and the effect of potential efflux pump inhibitors. *Journal of Pure and Applied Microbiology*. 2(2):307-318.
11. Abbas H. 2012. Modulation of antibiotic activity against *Pseudomonas aeruginosa* by N-acetylcysteine, ambroxol and ascorbic acid. *Asian Journal Pharma*. 2(4):123-128.
12. Gebaly E, Essam T, Hashem S, El-Baky RA. 2012. Effect of levofloxacin and vitamin c on bacterial adherence and performed biofilm on uretral catheter surface. *Journal of Microbial and Biochemical Technology*. 4(16): 131-136.
13. El-Feky MA, El-Rehewy MS, Hassan MA, El- Baky ARM, Gad GF. 2009. Effect of ciprofloxacin and n-acetylcysteine on bacterial adherence and biofilm formation on uretral stent surface. *Polish Journal of Microbiology*. 58(3): 261 -267.
14. Olofsson AC, Hermansson M, Elwing H. 2003. N- acetyl-L- cysteine affemasicts growth, extracellular polysaccharide production, and bacterial biofilm formation on solid surfaces. *Appl. Environ. Microbiol*. 69: 4814-4822.
15. Zhao T. 2010. N-acetylcysteine inhibit biofilms produced by *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Microbiology*. 10:140
16. Hanafiah KA. 2012. Rancangan percobaan: teori dan aplikasi. Jakarta: Rajawali Press.
17. CLSI (Clinical and Laboratory Standar Institute). 2012. Performance standards for antimicrobial suscepibility test aproved standard eleventh edition. 32 (1):48-60.
18. Dahlan MS. 2009. Statistik untuk kedokteran dan kesehatan. Jakarta: Salemba Medika.
19. Brooks GF, Butel JS, Carroll KC, Morse SA, Mietzner TA. 2013. Medical Microbiology. 26th ed. New York: Lange Medical Book/McGraw- Hill.
20. Grant GD, Zhang TT, Cloyne LS, Perkins AV, Kiefel MJ, Dukie AD. 2010. Exogeneous Pyocianin alters *Pseudomonas aeruginosa* Suscepibility to siprofloksasin. *American Journal of Microbiology*. 2010; 1(1):9-13
21. Emami MH, Zobeiri M, Rahimi H, Arjomandi F, Daghazadeh H, Adibi P, et al. 2014. N-acetyl cysteine as an adjunct to standard anti- *Helicobacter pylori* eradication regimen in patients with dyspepsia: A prospective randomized, open-label trial. *Advanced Biomedical Research*.
22. Moon JH, Jang EY, Shim KS, Lee JY. 2015. In vitro Effects of N-acetylcysteine alon and in combination Alt antibiosis on *Prevotella intermedia*. *Journal of Microbiology*. 53 (5): 321-329.
23. Masip L, Veeravalli K, Georgiou G. 2006. The Many Faces of Glutatione in Bacteria. *Antioxid. Redox Signal*. 8: 753-762.
24. Walters MC, Roe F, Bugnicourt A, Franklin MJ, Stewart PS. 2003. Contributions of Antibiotic Penetration, Oxygen Limitation, and Low Metabolic Activity to

- Tolerance of *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms to Ciprofloxacin and Tobramycin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 47(1):317-323.
25. Pézer GC, Rodriguez BA, Moran FJ, Hurtado C, Blanco MT, Gomez GAC. 1997. Influence of N-acetylcysteine on the formation of biofilm by *S. epidermidis*. *J.Antimicrob. Chemother.* 39: 643-646.

HUBUNGAN DERAJAT KEPARAHAN DERMATITIS ATOPIK PADA BAYI DAN ANAK DENGAN KUALITAS HIDUP KELUARGA

Liza Chairani¹, Nia Ayu Saraswati², Riliani Hastuti³, Tasya Dwi Vayari⁴

¹Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang

²Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang

³Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RS Rivai Abdullah Palembang

⁴Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang

Submitted : January 2020

Accepted : September 2020

Published : September 2020

ABSTRAK

Dermatitis atopik (DA) adalah peradangan kulit berupa dermatitis yang kronis dan residif yang angka kejadiannya selalu bertambah atau meningkat setiap tahunnya. Derajat keparahan dermatitis berkaitan dengan menurunkan kualitas hidup anak dan mempengaruhi kualitas hidup keluarganya. Orang tua banyak mengalami kelelahan, stres, dan frustrasi saat merawat anak DA. Hingga saat ini belum banyak data mengenai hubungan keduanya dalam populasi pasien DA di Indonesia, khususnya di Sumatera Selatan. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan derajat keparahan dermatitis atopik pada bayi dan anak dengan kualitas hidup keluarga. Jenis penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional* yang dilakukan di Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang. Sampel diambil dengan cara *consecutive sampling* dengan jumlah 15 responden. Data diambil dengan wawancara menggunakan kuesioner *WHO-QoL Breff*. Hasil uji alternatif Kolmogorov-smirnov menunjukkan bahwa $p < \alpha$ ($P < 0,05$) atau $p=0,03$. Hasil penelitian ini, didapat derajat keparahan ringan 53,3 %, sedang 46,7 % dan tidak ada derajat berat. Kualitas hidup baik 40 % dan kualitas hidup buruk 60 %. dan dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara derajat keparahan dermatitis atopik pada bayi dan anak dengan kualitas hidup keluarga.

Kata Kunci : dermatitis kronik, keparahan, kualitas hidup

ABSTRACT

Atopic dermatitis is a chronic, recurrent, and very itchy skin disease which prevalence is more higher every year in infants and children. Severity of atopic dermatitis is associated with decrease the patient's quality of life and impact on family's quality of life. Parents become fatigue, stress, and frustration when treat their children with severe symptoms of dermatiti. Research about this topic is still very minimal especially in South Sumatera. This study aims to know the relation between the severity of atopic dermatitis in infants and children and family quality of life. The design of this research is analytic observational with cross sectional approach and was conducted at Muhammadiyah Palembang Hospital. The sample was taken by consecutive sampling obtained as many as 15 respondents. Data was collected by interview using the WHO-QoL Breff questionnaire. The results of this research is using Kolmogorov-Smirnov statistical test showed $p=0.003$ ($p < 0.05$). Based on the result of this research, there are 53,3 % with mild simptoms; 46,7 % with moderate simptoms and without severe simptoms. there are about 40 % with good of family life quality and 60 % with bad quality of family life. It can be concluded that there is a significant relationship between the severity of atopic dermatitis in infants and children with family quality of life.

Keywords: chronic dermatitis, severity, quality of life.

Korespondensi : lizachairani@ymail.com

Pendahuluan

Dermatitis atopik (DA) adalah peradangan kulit berupa dermatitis yang kronis dan residif dengan prevalensi terbanyak pada bayi dan anak.¹ Dermatitis atopik merupakan salah satu masalah kesehatan yang angka kejadiannya selalu bertambah atau meningkat setiap tahunnya. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) mengemukakan bahwa prevalensi dermatitis atopik bervariasi antara 0,3% hingga 20,5% di 56 negara. Di Indonesia, prevalensi dermatitis atopik mengalami peningkatan setiap tahunnya, berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar oleh Departemen Kesehatan 2013, prevalensi nasional dermatitis atopik di Indonesia adalah 6,8% dan cenderung mengalami peningkatan setiap tahunnya.²

Secara klinis dermatitis atopik dibagi menjadi 3 fase yaitu fase infatil (0-2 tahun), fase anak (2-12 tahun), dan fase dewasa (>12 tahun). Gejala klinis dan perjalanan penyakit dermatitis atopik sangat bervariasi. Keluhan utama pada dermatitis atopik yaitu rasa gatal atau rasa sakit yang hebat pada kulit yang diperparah dengan garukan penderitanya. Diagnosis dermatitis atopik didasarkan pada temuan klinis

dan uji alergi, yang dapat ditegakkan berdasarkan kriteria diagnosis Hanifin dan Rajka, skor Svennson, atau kriteria William.³

Diagnosis dermatitis atopik sering dikaitkan dengan penentuan derajat keparahan dermatitis atopi karena hal ini akan berkaitan dengan pemberian terapi.³ Perhitungan derajat keparahan dermatitis atopi menggunakan skala yang diajukan oleh pakar dermatologi di Eropa yaitu indeks *Scoring for Atopic Dermatitis* (SCORAD).⁴

Manifestasi pada kulit pasien DA akan meningkatkan kecemasan, stress, dan depresi sehingga akan menurunkan kualitas hidup anak. Selain itu, keluarga yang memiliki anak dengan DA juga memiliki kerentanan fisik dan psikologis. Orang tua banyak mengalami kelelahan, stres, dan frustrasi saat merawat anak DA dengan gejala DA yang parah, perbaikan klinis yang lambat, ataupun tingkat rekurensi yang tinggi, serta perawatan yang menyita waktu serta biaya.⁵

Hingga saat ini belum banyak data mengenai hubungan keduanya dalam populasi pasien DA di Indonesia, khususnya di Sumatera Selatan. Oleh karena itu pada penelitian ini akan dievaluasi derajat keparahan DA pada

bayi dan anak, serta dampaknya terhadap kualitas hidup keluarga.

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan menggunakan metode *cross sectional* yang dilakukan pada bulan November – Desember 2019. Sampel penelitian ini adalah 15 keluarga dari bayi dan anak yang didiagnosis mengalami dermatitis atopik di Poliklinik Anak Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang periode November – Desember 2019 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan dan dipilih dengan cara *consecutive sampling*. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah keluarga dari bayi dan anak yang didiagnosis mengalami dermatitis atopik di Poliklinik Anak Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang selama periode bulan November-Desember 2019 dan bersedia ikut serta dalam penelitian (yang dibuktikan dengan mengisi dan menandatangani *Informed consent*). Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah keluarga dari bayi dan anak yang mengalami penyakit lain yang memengaruhi kualitas hidup

(seperti asma eksaserbasi berat, leukemia, *cerebral palsy*, epilepsi, kelainan hiperaktif atau autisme), keluarga dari bayi dan anak yang mengalami penyakit kulit lain (seperti psoriasis, karsinoma sel basal, melanoma dan dermatitis hipertiformis, dll), serta keluarga (orangtua) yang mengalami penyakit kronis dan gangguan psikis.

Data yang diambil dari wawancara menggunakan kuesioner World health Organization Quality of Life (WHOQoL-BREF) yang diisi oleh peneliti dengan subjek responden yang telah ditentukan akan dilakukan analisis univariat untuk mengetahui distribusi frekuensi tiap variabel serta analisis bivariat untuk mengetahui hubungan antar variabel menggunakan uji alternatif Kolmogorov-Smirnov, dengan confident interval (CI) 95% atau α sama dengan 0,05.

Hasil Penelitian

Pada penelitian ini responden yang diambil datanya yaitu 15 responden yang sesuai dengan kriteria penelitian.

Tabel 1.Distribusi Frekuensi

Karakteristik	N	Presentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	7	46,7
Perempuan	8	53,3
Usia		
0-2 tahun	7	46,7
2-12 tahun	8	53,3
Kualitas Hidup Keluarga		
Baik	6	40,0
Buruk	9	60,0
Derajat Keparahan		
Ringan	8	53,3
Sedang	7	46,7
Berat	0	00,0

Distribusi anak yang menderita dermatitis atopik di Poliklinik anak RSMP lebih banyak anak perempuan sekitar 53,3 %. Rentang usia anak 2-12 tahun (53,3%) adalah yang banyak datang untuk mendapat pelayanan kesehatan terkait dermatitis atopi. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok anak yang menderita dermatitis atopik fase anak (berusia 2-12 tahun) lebih banyak dari pada kelompok anak yang

menderita dermatitis atopik fase bayi (berusia 0-2 tahun).

Keluarga dengan kualitas hidup yang buruk lebih dominan (60 %) dibandingkan keluarga dengan kualitas hidup. Derajat keparahan anak dengan dermatitis atopik di Poliklinik anak RSMP sebanyak 53,3% dengan derajat keparahan ringan dan 46,7% derajat sedang

Tabel 2.Tabulasi silang antara Kualitas Hidup Keluarga dengan Dermatitis Atopik

Kualitas Hidup keluarga	Derajat keparahan						P value
	Ringan		Sedang		Berat		
	n	%	N	%	%	N	
Baik	6	40,0	0	0	0	0	0,03
Buruk	2	13,3	7	46,7	0	0	
Jumlah	8	53,3	7	46,7	0	0	

Berdasarkan tabulasi silang antara derajat keparahan dermatitis atopik dengan kualitas hidup, hasil uji

Kolmogorov $p < \alpha$ ($p < 0,05$) yaitu $p = 0,03$, sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang

signifikan antara derajat keparahan dermatitis atopik pada bayi dan anak dengan kualitas hidup keluarga.

Pembahasan

Jumlah anak berjenis kelamin perempuan lebih banyak dibandingkan dengan anak yang berjenis kelamin laki-laki. Dari hasil tersebut dapat dilihat bahwa distribusi anak yang menderita dermatitis atopik di Poliklinik anak RSMP lebih banyak anak perempuan dari pada anak laki-laki. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Sanglah Denpasar didapatkan dermatitis atopik lebih banyak terjadi pada perempuan dengan jumlah 20 orang (66,7%) dibandingkan laki-laki yaitu 10 orang (33,3%), dengan perbandingan antara perempuan dan laki-laki 2 : 1.⁶ Dan perempuan umumnya memiliki prognosis yang buruk serta terdapat pengaruh letak lesi dermatitis atopik dibanding laki-laki.¹

Rentang usia 2-12 tahun adalah rentang usia anak yang mendominasi menderita dermatitis atopik. Hasil ini menunjukkan bahwa kelompok anak yang menderita dermatitis atopik fase anak (berusia 2-12 tahun) lebih banyak dari pada kelompok anak yang menderita dermatitis atopik fase bayi

(berusia 0-2 tahun). Hasil ini tidak jauh berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Flinka F pada tahun 2016 di RSUP Prof Dr. R. D Kandou selama periode 2013-2015, yang menyebutkan bahwa dermatitis atopik paling sering terjadi pada kelompok usia 2-12 tahun atau pada fase anak yaitu terdapat 72 kasus (61,54%), sedangkan pada usia (0-2 tahun) terdapat 35 kasus (29,91%) dan pada usia (12-14 tahun) terdapat 10 kasus (8,55%), hal ini mungkin dikarenakan tingginya aktivitas anak-anak di usia antara 2-12 tahun yang lebih rentan terpapar faktor pencetus di lingkungan sekitar sehingga memicu kekambuhan atau memperberat kondisi.⁷

Pada hasil penelitian kami dapatkan banyak orang tua pasien DA dengan kualitas hidup keluarga yang buruk (60%). Karena Dermatitis atopik paling sering menyerang anak-anak, orang tua dan anggota keluarga lainnya sering terlibat dalam mengasuh anak dengan dermatitis atopik. Penelitian telah mengungkapkan bahwa keluarga anak-anak dengan dermatitis atopik sering melaporkan kualitas hidup yang lebih rendah daripada keluarga anak-anak yang sehat.⁷ Beban merawat anak dengan dermatitis atopik dapat secara negatif mempengaruhi hubungan

pasangan dan menyebabkan kecemburuan sosial dari saudara anak yang mengalami dermatitis atopik karena orangtua memberikan perhatian lebih terhadap anak yang mengalami dermatitis atopik hal ini berdampak pada hubungan ibu dengan anak yang lain.⁸

Derajat keparahan dermatitis atopik pada anak di Poliklinik anak RSMP dengan menggunakan SCORAD, didapatkan derajat keparahan dermatitis atopik ringan 53,3%. Hasil penelitian ini sama dengan studi yang dilakukan oleh Febriansyah JPE, (2015) di poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado.⁹

Hasil penelitian kami didapatkan hubungan pasien DA dengan penurunan kualitas hidup keluarga. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Hae J, et al pada tahun 2016 bahwa keluarga dengan anak yang mengalami dermatitis atopik dengan tingkat keparahan yang lebih tinggi memiliki probabilitas 6,6 kali (OR: 6,55; $p=0,018$) lebih tinggi untuk mengalami kualitas hidup keluarga yang rendah.¹⁰ Selain itu Hae et al juga menyatakan bahwa keparahan dermatitis atopik yang diamati secara parsial tampaknya memiliki hubungan langsung dengan

tekanan psikologis seperti stress akibat sulit tidur yang disebabkan gatal pada anak dengan dermatitis atopik.¹⁰

Keterbatasan penelitian ini tidak membahas lebih rinci terkait aspek-aspek dari kualitas hidup keluarga seperti dari aspek kesehatan fisik, aspek kesehatan psikologis dan aspek lingkungan. Serta jumlah sampel yang sedikit hal ini merupakan dampak diberlakukannya sistem rujukan berjenjang sehingga untuk kasus dermatitis sering diatasi lebih dulu di layanan primer.

Simpulan dan Saran

Dermatitis atopik yang paling sering menyerang anak-anak, sehingga orang tua dan anggota keluarga yang lainnya sering terlibat dalam pengasuhan mendapat dampaknya. Hal ini akan mempengaruhi dinamika keluarga serta kehidupan keluarga secara umum yaitu mempengaruhi kualitas hidup keluarga. Pada penelitian ini sebagian besar keluarga dari anak yang menderita dermatitis atopik memiliki kualitas hidup kategori yang buruk sebanyak yaitu 9 orangtua (60%) dan keluarga dari anak yang menderita dermatitis atopik yang memiliki kualitas hidup dalam kategori baik yaitu sebanyak 6 orang tua (40%). Derajat

keparahan terdapat sebanyak 8 orang anak (53,3%) memiliki derajat keparahan dermatitis atopik ringan dan sebanyak 7 orang anak (46,7%) memiliki derajat keparahan dermatitis atopik sedang. Serta terdapat hubungan yang signifikan antara derajat keparahan dermatitis atopik pada anak dengan kualitas hidup keluarga. Hasil uji alternatif Kolmogorov-smirnov menunjukkan bahwa $p < \alpha$ ($P < 0,05$) atau $p=0,03$.

Saran untuk penelitian selanjutnya diharapkan dapat memperluas area penelitian dan menambahkan variabel dari berbagai aspek kualitas hidup keluarga dan pengambilan sampel penelitian dilakukan dilayanan kesehatan primer. Dengan hasil penelitian ini dapat menjadi himbauan bagi masyarakat terutama orang tua dan pengasuh agar meningkatkan kewaspadaan terhadap tanda-tanda dermatitis atopik dan faktor pencetus dermatitis atopik pada anak, serta memberikan pengobatan segera mungkin untuk mencegah meningkatnya derajat keparahan dan mencegah menurunnya kualitas hidup keluarga akibat pengasuhan anak dengan DA.

Daftar Pustaka

1. Leung YM, et al. 2012. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.6th ed.* New York: Mc Graw Hill, Hal : 80-94.
2. Kemenkes RI. Riset Kesehatan Dasar. RISKESDAS 2013. Jakarta: Balitba Kemenkes RI;2013.
3. Aaron MD, Annie R, Wen, QL, Erika S, Julie KB, Abrar Q. 2017. The Burden of Atopic Dermatitic : Summary of a report for the National Eczema Association. *Jurnal of Investigative Dermatology: 137 : 25-30.* Diakses tanggal 4 Agustus 2019 dari : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X16321200>
4. EAACI. 2015. SCORAD. <http://www.eaaci.org/>. (Diakses pada tanggal 5 Agustus 2019).
5. Marciniak J, Reich A, Szepietowski J. 2017. Quality of Life of Parent of Children with Atopic Dermatitis. *Acta derm Venerol 9;97(6), 711-714.* Diakses tanggal 22 juli 2019 dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28207075>
6. Ngurah, G., Ariwangsa, A., Wardhana, M., Made, L., & Rusyati, M. (2019). Korelasi kadar leptin serum terhadap derajat penyakit dermatitis atopik. *Intisari Sains Medis, 10(1), 108–113.* <https://doi.org/10.1556/ism.v10i1.334>. (Diakses pada tanggal 22 September 2019).
7. Flinka FK, Heryy EJ, Vera OM. 2016. Profil dermatitis atopik

- pada anak di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado periode Januari 2013 – Desember 2015. *Jurnal E Clinic*. 4 (2). Diakses pada tanggal 18 Desember 2019. Dari : <https://ejournal.unsrat.ac.id/index.php/eclinic/article/download/14456/14029>
8. Wisuthsarewong W, Nitiyarom R, Boonpuen N. Childhood atopic dermatitis: Impact on quality of life in thai children and their families. *Astrocyte* 2017;4:144-8. Diakses pada tanggal 24 Januari 2019. Dari : <http://www.astrocyte.in> on Friday, January 24, 2020, IP: 140.213.40.239.
 9. Febriansyah JPE. 2015. Profil dermatitis atopik di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado periode Januari 2010-Desember 2012. *Jurnal Biomedik*. 7(3):23-8.
 10. Hae Ji Jang, et al. 2016. Family quality of life among families of children with atopic dermatitis. *Asia Pac Allergy* ;6:213-219. Diakses pada tanggal 24 januari 2019. Dari : https://www.researchgate.net/publication/309594138_Family_quality_of_life_among_families_of_children_with_atopic_dermatitis

KOEKSISTENSI KANKER PARU DAN TUBERKULOSIS

Nur Prasetyo Nugroho^{1*}, Farah Fatma Wati¹

¹Departemen/SMF Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

Submitted : July 2020

Accepted : September 2020

Published : September 2020

ABSTRAK

Koeksistensi kanker paru dan tuberkulosis (TB) telah diketahui dalam banyak studi. Deskripsi tentang hubungan kanker paru dan TB pertama kali dilaporkan lebih dari 200 tahun lalu oleh Bayle pada tahun 1810 yang dikenal dengan "cavitation cancerous". Lebih dari sepertiga laporan kasus menyatakan terjadi *misdiagnosis* antara TB dan kanker paru pada presentasi klinis awal pasien. Proses inflamasi kronis pada TB menyebabkan peningkatan produksi sitokin yang menstimulasi pertumbuhan tumor dan progresifitas sel kanker. Sebaliknya deplesi sel imun, kondisi malnutrisi, dan efek dari pengobatan kemoterapi pada pasien kanker paru menyebabkan penurunan imunitas pasien yang meningkatkan risiko infeksi dan reaktivasi TB. Diagnosis dan pengobatan dari koeksistensi TB dan kanker paru masih menjadi tantangan terutama pada negara endemis. Pengobatan TB yang tidak menunjukkan perbaikan baik klinis maupun radiologis selama 5 minggu harus dicurigai sebagai kanker paru. Kemoterapi bukanlah kontraindikasi pada pemberian terapi obat anti tuberkulosis (OAT) secara bersamaan pada pasien dengan koeksistensi kanker paru dan TB. Evaluasi keberhasilan terapi antara lain adalah dengan menurunnya keluhan awal, perbaikan tampilan klinis, perbaikan radiologis, dan evaluasi efek samping pengobatan.

Kata kunci: Obat anti tuberkulosis, Kemoterapi, Kontraindikasi, Koeksistensi

ABSTRACT

The coexistence of lung cancer and tuberculosis (TB) has been known in many studies. Descriptions of the relationship of lung cancer and TB were first reported more than 200 years ago by Bayle in 1810 known as "cavitation cancerous." More than one-third of the case reports stated that there was a misdiagnosis between TB and lung cancer at the patient's initial clinical presentation. The chronic inflammatory process in TB causes an increase in cytokine production, which stimulates tumor growth and cancer cell progression. Conversely, immune cell depletion, malnutrition conditions, and the effects of chemotherapy treatment on lung cancer patients cause a decrease in patient immunity, which increases the risk of TB infection and reactivation. Diagnosis and treatment of TB coexistence and lung cancer remain a challenge, especially in endemic countries. TB treatment that does not show improvement both clinically and radiologically for 5 weeks should be suspected as lung cancer. Chemotherapy is not contraindicated in concomitant administration of anti-tuberculosis drugs (ATD) in patients with coexistence of lung cancer and TB. Evaluation of the success of therapy is the decrease of the initial complaint, improvement in clinical appearance, radiological improvement, and evaluation of treatment side effects.

Keywords: Anti-tuberculosis drugs, Chemotherapy, Contraindication, Coexistence

Penulis korespondensi email: mazpraz.keren@gmail.com

Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) dan kanker paru masih menjadi ancaman kesehatan global.¹ Setiap tahunnya kedua penyakit tersebut menyumbang lebih dari 1,6 juta angka kematian di seluruh dunia. Insidens kedua penyakit tersebut masih tinggi di banyak negara berkembang, terutama di negara Asia.²

Deskripsi tentang hubungan kanker paru dan TB pertama kali dilaporkan lebih dari 200 tahun lalu oleh Bayle pada tahun 1810 yang dikenal dengan “*cavitation cancerous*”.³ Proses inflamasi kronis pada TB menyebabkan peningkatan produksi sitokin yang menstimulasi pertumbuhan tumor dan progresifitas sel kanker, sebaliknya deplesi sel imun, kondisi malnutrisi, dan efek dari pengobatan kanker seperti kemoterapi pada pasien kanker paru menyebabkan penurunan imunitas pasien yang meningkatkan risiko infeksi dan reaktivasi TB.^{1,4} Matthew dkk melaporkan penderita kanker paru di Amerika Serikat memiliki risiko terinfeksi TB 9 kali lipat lebih tinggi daripada pasien non kanker paru.⁵

Koeksistensi kanker paru dan TB telah diketahui dalam banyak studi. Lebih dari sepertiga laporan kasus menyatakan terjadi *misdiagnosis* antara TB dan kanker paru pada presentasi klinis awal pasien. Banyak tanda dan gejala respirasi TB dan kanker paru yang saling menyerupai satu sama lain. Pembesaran kelenjar limfe yang diakibatkan oleh TB juga dapat mengakibatkan *overstaging* TNM pada pasien kanker paru.³ Koeksistensi antara keduanya akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas dari pasien.⁶

Diagnosis klinis koeksistensi kanker paru dan tuberkulosis dibuat berdasarkan pada adanya temuan histopatologis sel kanker disertai gejala infeksi, gambaran radiologis yang khas, dan konfirmasi pemeriksaan mikrobiologis. Manajemen koeksistensi kanker paru dan TB masih menjadi tantangan dalam pengobatan kanker paru stadium awal dan lanjut.²

Epidemiologi koeksistensi kanker paru dan tuberkulosis

Lebih dari sepertiga penduduk dunia terinfeksi kuman TB.⁷ Pada tahun 2018 menurut laporan *Global TB Reports* terdapat 1,3 juta kematian pada pasien TB dengan status HIV negatif

dan 374.000 kematian pada pasien TB dengan status HIV positif di seluruh dunia.⁸

Kanker paru merupakan penyebab keganasan terbanyak di dunia.⁹ Pada tahun 2018 menurut laporan dari Globocan terdapat 2,09 juta kasus kanker paru secara global (11,6% dari semua kanker) dan 1,76 juta kematian akibat kanker paru (18,4% dari semua kematian akibat kanker). Prevalensi kanker paru cukup tinggi di negara berkembang yaitu sebanyak 58%.^{2,10} Insidens kanker paru di Asia dilaporkan sebanyak 1,03 juta kasus dengan 926.000 kematian pada tahun 2012. Beban terbanyak kanker paru di Asia terdapat pada negara-negara di Asia Tenggara.¹¹

Prevalensi koeksistensi kanker paru dengan TB belum sepenuhnya diketahui. Laporan dari *National Cancer Institute* menunjukkan prevalensi koeksistensi TB paru dan kanker paru sebesar 2% dan paling banyak ditemukan di lobus superior paru.¹² Saulius dkk melaporkan koeksistensi TB paru pada 2,1% pasien dengan diagnosis kanker paru di Lithuania selama tahun 1990-2015.¹³ Beyhan dkk melaporkan prevalensi

yang lebih tinggi yaitu 4% kasus koeksistensi kanker paru dan TB pada 374 pasien selama 2009 hingga 2014 di Turki.¹

Hubungan tuberkulosis dan kanker paru

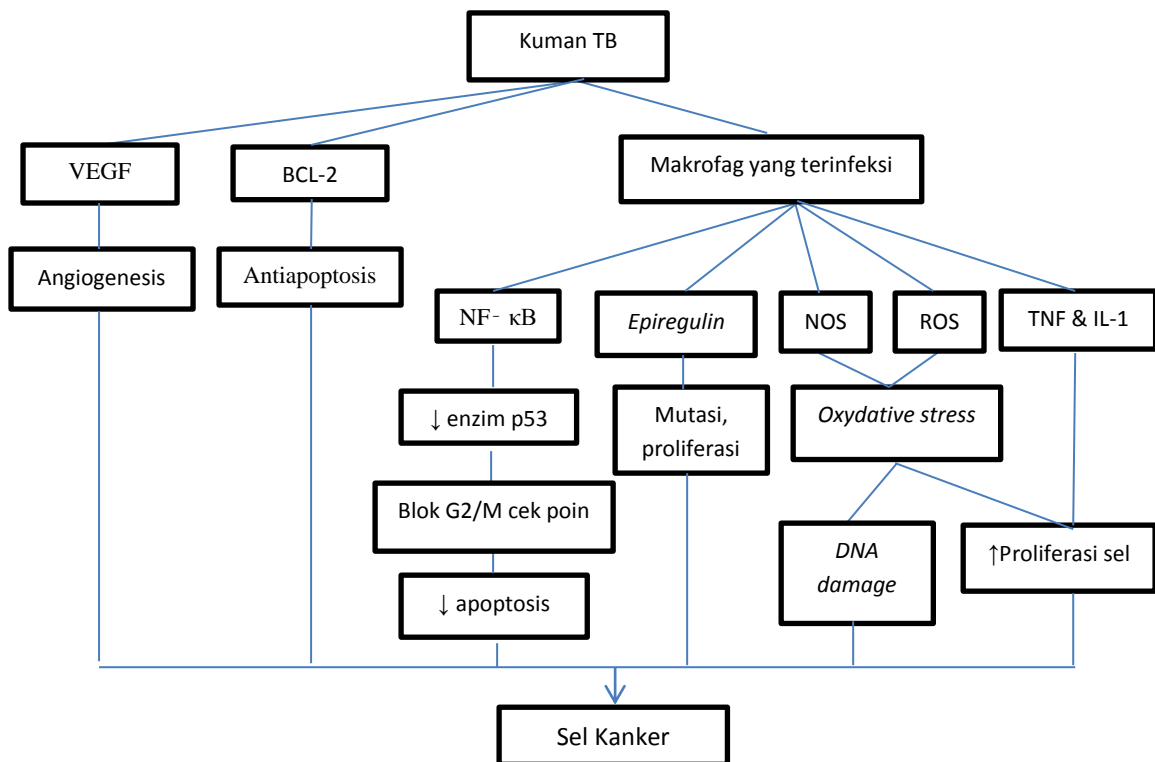
Telah diketahui bahwa kanker paru berhubungan dengan adanya penyakit inflamasi seperti pneumonia dan tuberkulosis.¹⁴ Mekanisme hubungan antara keduanya masih belum jelas, namun proses inflamasi dan keterlibatan makrofag dinilai penting dalam perkembangan penyakit.⁴ Insidens kanker paru yang disertai TB telah digambarkan secara jelas dalam beberapa literatur mulai dari laporan otopsi sampai dengan data epidemiologis.²

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa tuberkulosis paru berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya kanker paru terutama *adenocarcinoma*, namun sebuah penelitian dari Vesna dkk menunjukkan *adenocarcinoma* menempati urutan ketiga setelah *planocarcinoma* dan *squamos cell carcinoma*.^{2,4} Hubungan biologis antara TB dan kanker paru secara garis besar berfokus pada peran

dari inflamasi kronis dan fibrosis pada karsinogenesis paru.⁷ (Gambar 1)

Sitokin khususnya *Tumor Necrosis Factor* (TNF) dan *Interleukin-1* (IL-1) yang diperantarai oleh infiltrasi dari limfosit dan makrofag akan menyebabkan proliferasi dari sel epitel paru. Pada infeksi TB akan terjadi proses kerusakan DNA akibat peran *Nitrite Oxide Synthase* (NOS) yang disintesis oleh makrofag yang terinfeksi.¹ *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang muncul pada inflamasi sel akan menyebabkan pecahnya rantai kromosom dan akumulasi perubahan mutasi *Deoxyribocic Nucleic Acid*

(DNA).² Stres oksidatif akan meningkatkan aktivitas faktor E2 sehingga terjadi peningkatan proliferasi sel. Pada penelitian terkini dilaporkan bahwa kuman *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) dapat mensistensis *B-cell lymphoma 2* (BCL-2) suatu antiapoptosis sehingga mencegah kematian sel yang terinfeksi. Kuman Mtb juga dapat meningkatkan aktivitas *vascular endothelial growth factor* (VEGF) suatu angiogenik yang berperan pada neovaskularisasi sel tumor.³ Peningkatan pembelahan sel juga terjadi akibat hambatan kuman Mtb pada sintesis enzim p21.¹⁵



Gambar 1. Hubungan biologis TB dan kanker paru.²

Aktivasi *Nuclear Factor-KappaB* (NF- κ B) pada makrofag yang terinfeksi kuman TB akan menyebabkan blokade aktivitas enzim pro-apoptosis p53. Hambatan aktivitas enzim p53 akan menyebabkan sel DNA rusak yang biasanya dihancurkan lewat apoptosis cek poin sel G2/M akan tetap berproliferasi dan menyebabkan timbulnya sel kanker.¹⁵

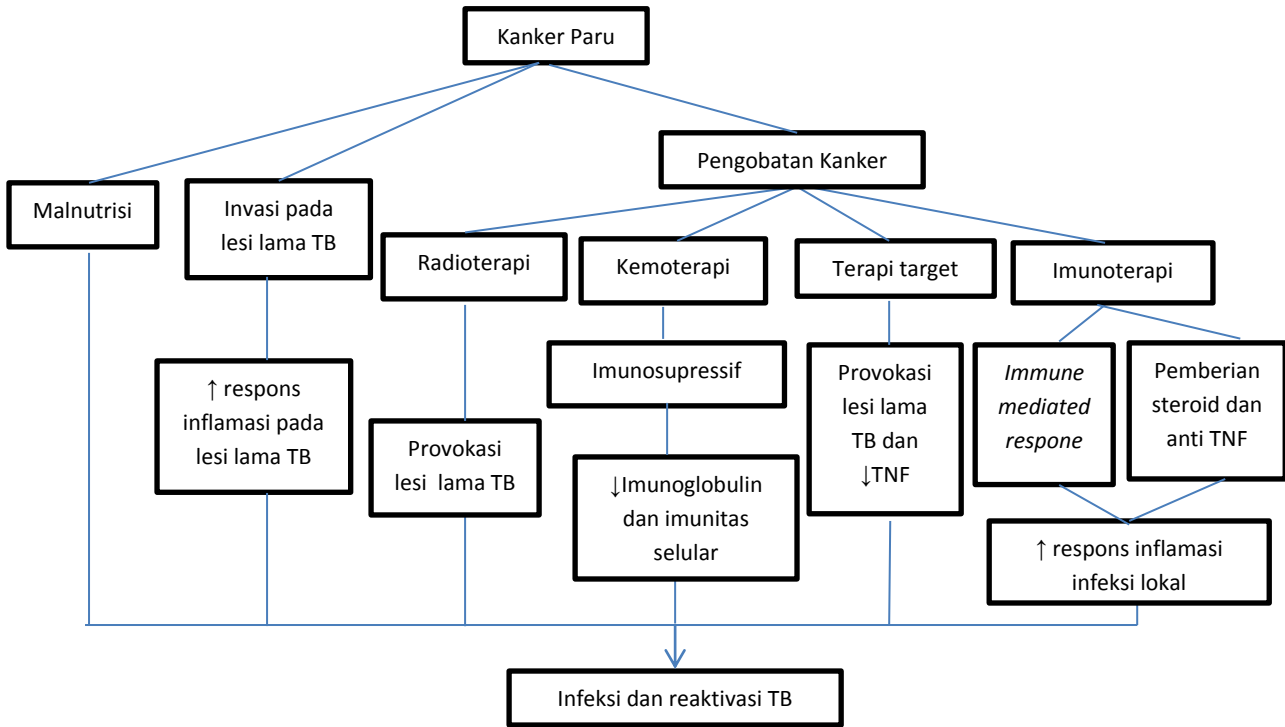
TB berkaitan dengan mutasi EGFR terutama pada delesi ekson 19 pada pasien *adenocarcinoma*. Percobaan infeksi TB kronis pada tikus dapat menginduksi agregasi sel skuamosa pada paru dengan potensi keganasan yang dimediasi oleh kerusakan DNA dan produksi *epiregulin*.² *Epiregulin* adalah hormon peptida yang berkaitan dengan EGFR dan *Human Epidermal Growth Factor Receptor* (HER4) yang berfungsi sebagai pengatur sinyal proliferasi, migrasi, diferensiasi, sekresi sitokin, dan *innate immunity*. *Epiregulin* juga diproduksi oleh makrofag yang terinfeksi kuman TB untuk memodulasi *Toll-like receptor* (TLR). Tingginya *epiregulin* berkaitan dengan proliferasi, invasi, metastasis, angiogenesis, dan resistensi apoptosis dari sel kanker.¹⁶

Tuberkulosis pada pasien kanker paru

Kanker paru seperti keganasan lain membuat penderitanya mengalami status *immunocompromised* yang dapat menyebabkan reaktivasi kuman TB. Faktor risiko kanker paru yaitu merokok juga dapat meningkatkan risiko infeksi TB. Durasi dan dosis dari rokok dapat menyebabkan gangguan klirens mukus dan menurunkan kemampuan fagosit makrofag yang dapat menyebabkan kuman Mtb lolos dari sistem pertahanan paru.³ Invasi ke dalam fokus lesi TB lama oleh sel kanker paru juga dapat mengakibatkan reaktivasi TB. Pada daerah dimana prevalensi TB dan kanker paru sama, maka dapat terjadi kanker paru dan infeksi TB secara bersamaan.² Radioterapi pada pasien dengan lesi lama TB harus dilakukan dengan hati-hati karena dapat menyebabkan degranulasi granuloma sehingga kuman TB akan berproliferasi.¹ Radiasi tidak hanya merusak DNA sel kanker tapi juga sel sehat di sekitarnya. Efek radiasi pada sistem imun dapat muncul pada beberapa faktor yaitu kerusakan sel sehat di area radiasi yang memicu reaksi imun tubuh, deplesi limfosit perifer, perubahan keseimbangan imunitas

seluler (sel B, sel T, dan *natural killer*).
¹⁷ Invasi kanker paru pada lesi lama TB dan pengobatan sistemik pada kanker

paru dihubungkan dengan peningkatan terjadinya risiko infeksi atau reaktivasi dari TB.² (Gambar 2)



Gambar 2. Reaktivasi dan infeksi TB pada pasien kanker paru dan pengobatan kanker paru.²

Efek dari kemoterapi dapat menurunkan sistem imun pasien dan meningkatkan risiko infeksi TB. Efek immunosupresif dari kemoterapi sistemik pada imunitas seluler dan penurunan produksi imunoglobulin dihubungkan dengan komplikasi infeksi TB dan reaktivasi TB laten pada daerah endemis TB.² *Targeted therapy* dapat memprovokasi lesi lama TB menjadi aktif kembali. Sebuah laporan kasus melaporkan pasien kanker paru

mengalami reaktivasi TB setelah pemberian terapi *tyrosine kinase inhibitor* (TKI) oral.¹⁸ Aktivitas inflamasi yang terjadi saat pemberian *targeted therapy* mungkin memprovokasi pada lesi lama TB menjadi aktif kembali.² *Tumor Necrosis Factor* (TNF) merupakan faktor yang penting dalam mengelola infeksi laten TB. EGFR-TKI mempunyai peran sekunder sebagai penghambat TNF sehingga akan

meningkatkan kerentanan terhadap reaktivasi *Mycobacterium Tuberculosis*.¹⁹

Sel kanker akan meloloskan diri dari sistem netralisasi imun tubuh dengan mengeluarkan PD-L1 secara berlebih sehingga menghambat kerja sel T-sitotoksik. Pada pemberian *Immune checkpoint inhibitor* (ICI) jalur PD-1 dan PD-L1 akan dihambat sehingga sel T-sitotoksik *immune mediated recognition* akan aktif dan merusak sel kanker. Efek samping dari ICI adalah terjadinya hipermodulasi dari sistem imun yang membutuhkan steroid dosis tinggi atau anti TNF- α . Pemberian steroid dosis tinggi atau anti TNF- α pada tatalaksana efek samping ICI akan menyebabkan reaktivasi dari infeksi kronis termasuk TB.²⁰ Peningkatan *immune mediated recognition* pada antigen (sel kanker atau agen infeksi) merangsang respons inflamasi pada daerah infeksi pada paru (termasuk infeksi TB).² Penghambatan jalur PD-1/PD-L1 menyebabkan upregulasi dari *Interferon Gamma*. *Interferon Gamma* menyebabkan hiperresponsif dari mikroorganisme termasuk *Mycobacterium Tuberculosis*.²¹

Diagnosis koeksistensi kanker paru dan tuberkulosis

Tingginya prevalensi TB dan gejala klinis yang mirip dengan kanker paru sering menimbulkan kesalahan diagnosis pada kanker paru stadium awal. Pada foto polos dada gambaran TB dan kanker paru dapat menyerupai satu sama lain.¹ Gambaran radiologis TB paru dapat beragam, walaupun gambaran khas pada TB adalah adanya kavitas pada lobus atas paru.² Sebuah laporan kasus di India menyebutkan 14 dari 70 (20%) pasien kanker paru mengalami penundaan diagnosis dan terapi karena didiagnosis awal dengan TB dan diberikan OAT terlebih dahulu. Pada daerah endemis gejala klinis yang mirip dengan TB membuat pasien kanker paru sering didiagnosis menjadi TB BTA negatif. Apabila tidak ada perbaikan klinis dan radiologis pada pasien setelah 5 minggu pemberian OAT, maka harus dicurigai kemungkinan suatu kanker.²²

Menurut Jatu dkk apabila dalam 1 bulan tidak ada perbaikan klinis terutama pada subjek BTA negatif, maka perlu evaluasi lebih untuk kepatuhan minum obat, ketepatan dosis, efek samping obat, penyakit penyerta (DM dan HIV), serta kemungkinan

MDR. Apabila dari 5 hal tersebut tidak terpenuhi, perlu dipertimbangkan kembali ketepatan diagnosis TB atau diagnosis banding lain seperti keganasan, terutama pada pasien yang disertai risiko tinggi kanker paru. PDPI menyebutkan evaluasi pemberian OAT meliputi evaluasi klinis, efek samping obat dan keteraturan minum obat yang dilakukan setiap 2 minggu pada 1 bulan pertama pengobatan dan selanjutnya evaluasi tiap bulan sehingga mengurangi keterlambatan diagnosis pada kanker paru yang didiagnosis TB sebelumnya.²³

American Thoracic Society (ATS) merekomendasikan pasien dengan usia di atas 55 tahun dengan riwayat merokok lebih dari 30 pak per tahun sebaiknya dilakukan pemeriksaan skiring kanker paru dengan CT-Scan sebelum memulai pengobatan TB walaupun telah terbukti secara klinis dan radiologis. Pemeriksaan skrining kanker paru dengan CT-Scan dosis rendah terbukti mempercepat deteksi dan mengurangi mortalitas sebanyak 20% dibandingkan dengan skrining dengan foto polos dada. Kelemahan CT-Scan dosis rendah adalah tidak dapat membedakan lesi jinak dan lesi infeksi seperti TB. Pada pemeriksaan CT-Scan

dengan kontras *enhancement* pada kanker paru lebih tinggi (46,5-79,5 HU) dibandingkan dengan TB yang *enhancement* nya lebih rendah (38,2-67,5 HU).²⁴

Pada peningkatan penggunaan *Positron-emission tomography scan* (PET-Scan) banyak dilaporkan penemuan kanker paru yang menyerupai TB. Peningkatan *Fluorodeoxyglucose* (FDG) pada pemeriksaan PET-Scan menggambarkan peningkatan uptake dari glukosa pada massa dan dapat membedakan massa jinak dan ganas dengan sensitivitas 96,8% dan spesifisitas 77,8%. Namun pada proses inflamasi dan infeksi seperti TB juga dapat terjadi peningkatan uptake glukosa sehingga menyebabkan positif palsu. *Choline* suatu kontras baru selain FDG pada pemeriksaan PET-Scan dapat menunjukkan perbedaan antara kanker paru dan TB.²⁵

Pemeriksaan sputum memegang peranan penting dalam penegakan diagnosis TB pada pasien dengan kecurigaan klinis ataupun radiologis koeksistensi kanker paru dan TB.²⁶ Pemeriksaan basil tahan asam (BTA) adalah pemeriksaan yang paling mudah. Adanya hasil BTA positif pada dahak

menunjukkan adanya penyakit TB, namun infeksi kuman *Non-tuberculosis mycobacterium* (NTM) juga memberikan hasil yang sama. Kultur dahak kuman TB merupakan *gold standard* dalam mendiagnosis TB namun waktu yang dibutuhkan cukup lama yaitu 6-8 minggu. Saat ini pemeriksaan yang direkomendasikan secara luas adalah *polymerase chain reaction* (PCR) yang dapat mendeteksi secara cepat adanya kuman TB sekaligus mengetahui resistensi obat TB yaitu dengan GeneXpert.²

Adanya gambaran inflamasi granulomatosa pada spesimen paru pasien kanker stadium awal yang direseksi tidak selalu menunjukkan adanya koeksistensi TB. Sebuah studi kohort di Turki terhadap 1207 pasien tumor paru yang menjalani operasi, 48 pasien (4,6%) diantaranya didapatkan gambaran granulomatosa pada paru yang direseksi dan setengahnya terbukti BTA negatif dan tidak mendapat pengobatan TB.²⁷ Gambaran granulomatosa yang disertai basil tahan asam (BTA) pada pewarnaan *hematoxylin-eosin* (HE) adalah gambaran yang menunjukkan adanya koeksistensi TB pada kanker paru.¹⁸

Studi menunjukkan peran pemeriksaan penanda tumor dalam mendiagnosis kanker paru. *Carcinoembryonic antigen* (CEA) dan *Cytokeratin 19 fragments* (CYFRA 21-1) menunjukkan spesifisitas hingga 95% dengan sensitivitas 33% pada diagnosis keganasan. Studi lain dari Ghosh dkk menunjukkan pemeriksaan kadar *Carbohydrate antigen 15-3* (CA 15-3), *Carbohydrate antigen 19-9* (CA 19-9) dan *Carbohydrate antigen 125* (CA 125) pada spesimen BAL dan serum menunjukkan spesifitas dan sensitivitas yang lebih tinggi yaitu 91,3% dan 90%. Pada studi Abdul-El-Fattah dkk menunjukkan adanya ekspresi dari *micro-ribonucleic acid 82* (miR-82) pada kanker paru, sedangkan pada TB tidak terdapat ekspresi miR-82.²⁴ Penanda tumor dapat digunakan sebagai pemeriksaan skrining adanya koeksistensi kanker paru pada pasien yang tidak mengalami perbaikan setelah pemberian OAT.

Tatalaksana koeksistensi kanker paru dan tuberkulosis

Pengobatan pasien kanker paru adalah berdasarkan stadium penyakit pasien. Strategi pengobatan harus mempertimbangkan histologi, patologi molekuler, usia, komorbiditas,

performance status, dan keinginan pasien. Pada kanker paru terdapat dua jenis pengobatan yaitu lokal dan sistemik. Pengobatan lokal adalah pembedahan dan radioterapi, sedangkan pengobatan sistemik adalah kemoterapi, *targeted therapy*, dan imunoterapi.²⁸

Pembedahan

Indikasi pembedahan kuratif pada kanker paru adalah untuk NSCLC stadium I dan II. Pembedahan juga merupakan bagian dari *combine multimodal therapy*, misalnya didahului kemoterapi neoadjuvan untuk NSCLC stadium IIIA.²⁸ Pada kanker paru stadium awal dengan TB direkomendasikan pemberian obat anti tuberkulosis (OAT) terlebih dahulu sebelum operasi.² Hal ini untuk menghindari penyebaran kuman saat operasi kepada operator di ruang operasi dan menghindari kegagalan penyembuhan bronkus pasca operasi akibat kuman TB.²⁹

Hanya terdapat sedikit data literatur tentang durasi optimal pemberian OAT sebelum operasi. Sakubara dkk melaporkan masa infeksius penyakit TB hanya terjadi saat sebelum pengobatan dan akan segera menurun dalam 2 minggu awal

mulainya pengobatan (terjadi penurunan reproduksi kuman dan rasio kuman pada sputum). Pada penelitian oleh Evman dkk pada pasien TB yang diberikan OAT sebelum dimulai operasi telah menunjukkan hasil konversi sputum BTA negatif pada akhir minggu ketiga.³⁰ Secara umum disepakati reseksi paru aman dilakukan setelah pasien meminum OAT selama 2 sampai 3 minggu.² Pemberian OAT pada pasien kanker paru dengan TB paru kasus baru sama dengan pengobatan TB pada umumnya. Manajemen pada pasien kanker paru dengan TB paru kasus baru pasca operasi adalah melanjutkan pemberian OAT kategori satu hingga 6 bulan.⁴

Radioterapi

Sebelumnya radioterapi disarankan untuk tidak diberikan pada pasien dengan koeksistensi kanker paru dan TB. Sebuah laporan dari Lynn dkk menunjukkan bahwa radioterapi bukan kontraindikasi dari koeksistensi kanker paru dan TB. Disarankan pemberian OAT setidaknya 2 minggu sebelum memulai radioterapi dan tetap memberikan OAT secara konkuren selama radioterapi.³¹

Kemoterapi

Pemberian kemoterapi bukanlah kontraindikasi pada pengobatan TB, namun kombinasi antara OAT dan kemoterapi memerlukan pemantauan yang ketat. Pada panduan TB tidak dijelaskan secara praktis tentang pemberian OAT untuk pasien dengan keganasan yang menjalani kemoterapi. *American Thoracic Society/Infection and Disease Society of America* (ATS/IDSA) merekomendasikan pemberian OAT terlebih dahulu sebelum pemberian kemoterapi pada koeksistensi kanker paru dan TB bukan resisten obat.³² OAT diberikan terlebih dahulu sebelum kemoterapi untuk menghindari reaktivasi kuman TB akibat efek immunosupresif dari kemoterapi NSCLC.³⁰ ATS/IDSA merekomendasikan pemberian OAT selama 1 hingga 1,5 bulan sebelum pemberian kemoterapi.³³

Studi di Korea membandingkan 24 pasien dengan kanker (41,7% kanker lambung, 16,7% limfoma, 8,3% kanker paru) dengan infeksi TB paru aktif selama kemoterapi. Pemberian OAT standar diberikan kepada semua pasien dengan hasil perbaikan pada klinis, bakteriologis, dan radiologis dari pasien.² *Performance status* yang

rendah, adanya resistensi OAT, dan disfungsi organ lanjut adalah kontraindikasi pemberian OAT dan kemoterapi konkuren.³² Tidak ada efek samping baru yang muncul pada pemberian konkuren OAT dan kemoterapi selain efek dari masing-masing obat, namun disfungsi liver harus lebih diwaspadai karena berhubungan dengan pemberian OAT.^{32,34}

Targeted therapy

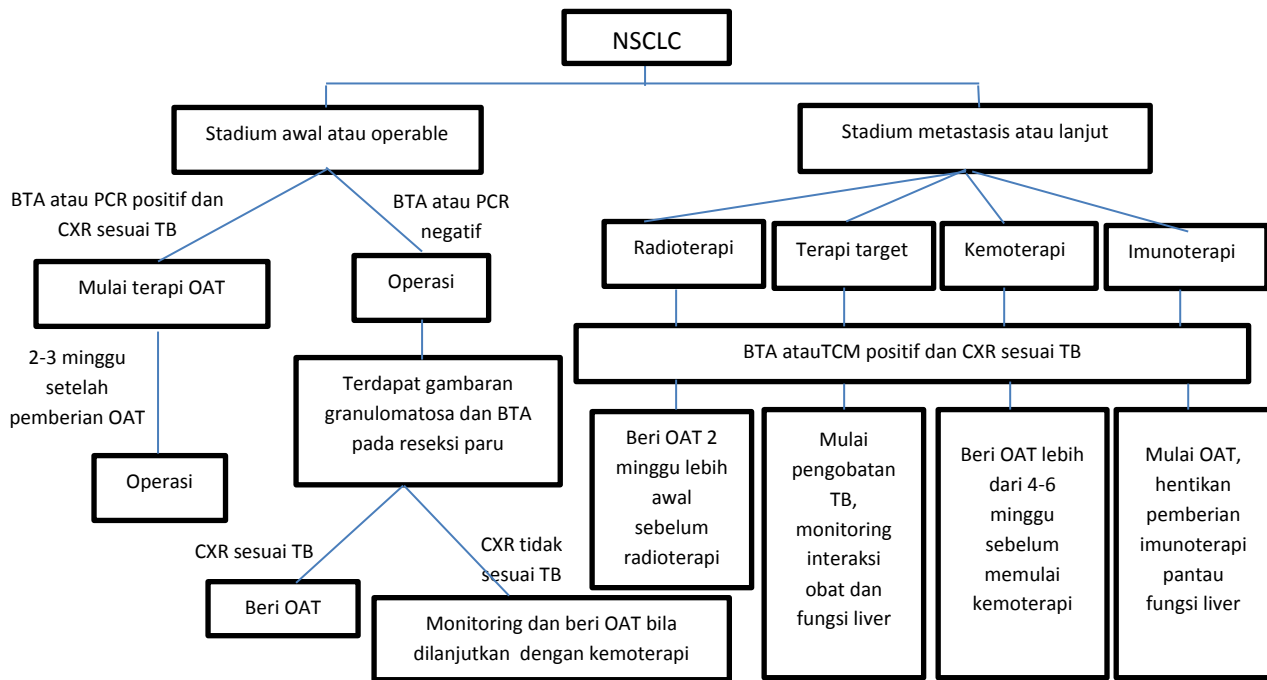
Saat ini *targeted therapy* sudah menjadi pilihan utama pada pasien NSCLC dengan mutasi positif. *Targeted therapy* pada kanker paru terdiri dari *Epidermal Growth Factor-Tyrosine Kinase Inhibitor* (EGFR-TKI), *Anaplastic lymphoma kinase* (ALK), dan antibodi monoklonal yang menghambat *Vascular endothelial growth factor* (VEGF).³⁵ Saat ini EGFR-TKI yang sudah tersedia di Indonesia adalah gefitinib, erlotinib, afatinib, dan osimertinib.²⁸ Pemberian rifampisin bersamaan dengan EGFR-TKI akan menurunkan konsentrasi plasma dan efikasi dari EGFR-TKI. Rifampisin sebagai induktor enzim *CYP3A4* akan meningkatkan metabolisme TKI.³⁶

Pada sebuah laporan kasus pasien dengan *adenocarcinoma* paru muncul lesi TB setelah pemberian terapi EGFR-TKI. Pada pasien dilakukan pemberian pengobatan OAT selama 9 bulan dan lesi TB membaik. Untuk pemberian terapi target lain seperti ALK dan VEGF inhibitor belum terdapat rekomendasi yang jelas.¹⁹

Sampai saat ini belum terdapat publikasi tentang pedoman pemberian OAT dan TKI secara bersamaan. Rifampisin bisa diberikan dengan meningkatkan dosis standar dari EGFR-TKI sebelumnya dengan monitoring ketat fungsi hati, ginjal, dan elektrolit. Disarankan pada pasien dengan koeksistensi kanker paru dan tuberkulosis dengan terapi EGFR TKI diberikan pengobatan TB tanpa rifampisin selama 9 bulan yaitu kombinasi Isoniazid, Pirazinamid, Etambutol, dan Streptomisin (HZES) selama 2 bulan dan Isoniazid dan Etambutol (HE) selama 7 bulan.¹⁹

Imunoterapi

Karena sedikitnya bukti klinis pengobatan TB selama imunoterapi kanker paru saat ini belum ada rekomendasi berbasis bukti.^{2,37} Pichikkk merekomendasikan untuk melakukan skrining infeksi TB dengan IGRA sebelum pasien mendapat *Immune Checkpoint Inhibitor* (ICI) dan memulai pengobatan profilaksis 2 minggu sebelum pemberian ICI bila hasil IGRA positif. Secara umum direkomendasikan untuk menunda pemberian ICI karena kemampuannya untuk merangsang respons inflamasi pada pasien dengan TB aktif.²⁰ Belum ada rekomendasi waktu yang aman untuk memulai pemberian ICI pada pasien TB aktif setelah inisiasi pemberian OAT, namun bila ICI dan OAT terpaksa diberikan bersamaan harus ada pemantauan fungsi liver yang ketat pada pasien. Pemberian terapi pada koeksistensi kanker paru dan tuberkulosis dirangkum pada Gambar 3.²



Gambar 3. Algoritma yang direkomendasikan untuk diagnosis dan pengobatan koeksistensi TB dan kanker paru pada stadium awal dan metastasis.²

Simpulan dan Saran

Koeksistensi TB dan kanker paru cukup banyak di dunia. Saat ini terdapat studi epidemiologis yang mendukung adanya hubungan antara riwayat TB dan risiko kanker paru. Gejala TB sering menyerupai kanker paru begitu pula sebaliknya sehingga deteksi dini diperlukan sebelum penyakit mencapai stadium lanjut. Diagnosis dan pengobatan dari koeksistensi TB dan kanker paru masih menjadi tantangan terutama pada negara endemis. Pada pengobatan TB yang tidak menunjukkan perbaikan baik

klinis maupun radiologis selama 5 minggu disarankan untuk dilakukan skrining koeksistensi kanker paru. Pemeriksaan skrining koeksistensi TB dan kanker paru dapat berupa pemeriksaan sputum, *tumor marker*, dan pemeriksaan CT-scan. Kemoterapi bukanlah kontraindikasi pada pemberian terapi OAT secara bersamaan pada pasien dengan koeksistensi kanker paru dan TB paru. Evaluasi keberhasilan terapi antara lain adalah dengan menurunnya keluhan awal, perbaikan tampilan klinis, perbaikan radiologis, dan evaluasi efek samping pengobatan.

Daftar Pustaka

1. Çakar B, Çiledağ A. Evaluation of coexistence of cancer and active tuberculosis; 16 case series. *Respir Med Case Reports* 2018;23(7):33–37.
2. Ho JC man, Leung CC. Management of co-existent tuberculosis and lung cancer. *Lung Cancer* [Internet] 2018;122:83–87. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.05.030>
3. Falagas ME, Kouranos VD, Athanassa Z, Kopterides P. Tuberculosis and malignancy. *Qjm* 2010;103(7):461–487.
4. Koksal D, Kizilgoz D, Ozcan A, Safak Kosan O, Kalac N, Berkoglu M. Is Tuberculosis a Challenge in the Management of Lung Cancer? *Eurasian J Pulmonol* 2016;19(1):46–50.
5. Cheng MP, Chakra CNA, Yansouni CP, et al. Risk of active tuberculosis in patients with cancer: A systematic review and metaanalysis. *Clin Infect Dis* 2017;64(5):635–644.
6. Argun Barış S, Batman A, Küçük S, Gümüştaş S. Coexistence of pulmonary tuberculosis and sarcoidosis. *Respir Case Reports* 2017;6(2):86–89.
7. Liang HY, Li XL, Yu XS, et al. Facts and fiction of the relationship between preexisting tuberculosis and lung cancer risk: A systematic review. *Int J Cancer* 2009;125(12):2936–2944.
8. World Health Organization. Global TB Reports. 2018.
9. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Kanker Paru. 2017;
10. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet] 2018;68(6):394–424. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30207593>
11. Pakzad R, Mohammadian-Hafshejani A, Ghoncheh M, Pakzad I, Salehiniya H. The incidence and mortality of lung cancer and their relationship to development in Asia. *Transl Lung Cancer Res* 2015;4(6):763–774.
12. Rihawi A, Huang G, Al-Hajj A, Bootwala Z. A case of tuberculosis and adenocarcinoma coexisting in the same lung lobe. *Int J Mycobacteriology* 2016;5(1):80–82.
13. Cicenias S, Vencevičius V. Lung cancer in patients with tuberculosis. *World J Surg Oncol* 2007;5(1991):1–5.
14. O'Callaghan DS, O'Donnell D, O'Connell F, O'Byrne KJ. The role of inflammation in the pathogenesis of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5(12):2024–2036.
15. Harikrishna J, Sukaveni V, Kumar DP, Mohan A. Cancer and tuberculosis. *Journal, Indian Acad Clin Med* 2012;13(2):142–144.
16. Sunaga N, Kaira K. Epipegulin as a therapeutic target in non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer Targets Ther* 2015;6(October):91–98.
17. Jacobs REA, Gu P, Chachoua A. Reactivation of pulmonary tuberculosis during cancer treatment. 2015;4(550):7–10.
18. Lee HY, Kim JW, Yeo CD. A

- case of tuberculosis reactivation suspected of cancer progression during oral tyrosine kinase inhibitor treatment in a patient diagnosed as non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2017;9(8):E709–E713.
19. D Gothi SS. Tuberculosis in epidermal growth factor receptor mutation in lung adenocarcinoma on treatment with gefitinib/erlotinib. *Indian J Cancer* 2017;54(1):1.
 20. Anastasopoulou A, Ziogas DC, Samarkos M, Kirkwood JM, Gogas H. Reactivation of tuberculosis in cancer patients following administration of immune checkpoint inhibitors: Current evidence and clinical practice recommendations. *J Immunother Cancer* 2019;7(1).
 21. Fujita K, Terashima T, Mio T. Anti-PD1 Antibody Treatment and the Development of Acute Pulmonary Tuberculosis. *J Thorac Oncol* [Internet] 2016;11(12):2238–2240. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2016.07.006>
 22. Singh VK, Chandra S, Kumar S, Pangtey G, Mohan A, Guleria R. RESEARCH COMMUNICATION A Common Medical Error: Lung Cancer Misdiagnosed as Sputum Negative Tuberculosis. *Cancer* 2009;10:335–338.
 23. Aviani J, Eh SM, Haryatie I, Raharjo F, Sutanto YS, Setijadi AR. Keterlambatan Diagnosis Kanker Paru Karena Kesalahan Diagnosis Sebagai Tubekulosis Paru The Delay in The Diagnosis of Lung Cancer Due to Misdiagnosis as Pulmonary Tuberculosis. 2017;37(4):288–292.
 24. Parker CS, Siracuse CG, Litle VR. Identifying lung cancer in patients with active pulmonary tuberculosis. 2018;10(Suppl 28):3392–3397.
 25. Hara T, Kosaka N, Suzuki T, Kudo K, Niino H. Uptake rates of 18 F-fluorodeoxyglucose and 11 C-choline in lung cancer and pulmonary tuberculosis: A positron emission tomography study. *Chest* [Internet] 2003;124(3):893–901. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.124.3.893>
 26. Biswas S, Das A, Sinha A, Das SK, Bairagya T Das. The role of induced sputum in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Lung India* 2013;30(3):199–202.
 27. Yakar F, Yakar A, Büyükpınarbaşılı N, Erelel M. Does every necrotizing granulomatous inflammation identified by NSCLC resection material require treatment? *Med Sci Monit* 2016;22:1218–1222.
 28. Fatma Wati F. Kanker Paru. In: Amin M, editor. Buku Ajar Paru. Surabaya: Airlangga University Press; 2019. p. 125–143.
 29. Sihoe ADL, Shiraishi Y, Yew WW. The current role of thoracic surgery in tuberculosis management. *Respirology* 2009;14(7):954–968.
 30. Evman S, Baysungur V, Alpay L, et al. Management and Surgical Outcomes of Concurrent Tuberculosis and Lung Cancer. *Thorac Cardiovasc Surg* [Internet] 2017;65(7):542–545. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L610368212%0A> <http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1583167>

31. Fulkerson LL. Radiotherapy for Chest Cancers in Patients with Tuberculosis. *Hosp Pract* 1970;5(11):103–113.
32. Hirashima T, Tamura Y, Han Y, et al. Efficacy and safety of concurrent anti-Cancer and anti-tuberculosis chemotherapy in Cancer patients with active Mycobacterium tuberculosis: a retrospective study. *BMC Cancer* 2018;18(1):1–10.
33. Hirashima T, Nagai T, Shigeoka H, et al. Comparison of the clinical courses and chemotherapy outcomes in metastatic colorectal cancer patients with and without active Mycobacterium tuberculosis or Mycobacterium kansasii infection: a retrospective study. *BMC Cancer* [Internet] 2014;14(PG-770):770. Available from: NS -
34. Antonios Christopoulos. Anticancer chemotherapy combined with anti-tuberculosis treatment: A systematic review. *Eur Respir J* [Internet] 2013;42:no pagination. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=718447>
35. Sculier J, Berghmans T, Meert A. Advances in target therapy in lung cancer. 2015;23–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/09059180.00011014>
36. Peters S, Zimmermann S, Adjei AA. Oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer: Comparative pharmacokinetics and drug – drug interactions. *Cancer Treat Rev* [Internet] 2014;40(8):917–926. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.06.010>
37. Lee L, Cheung WY, Atkinson E, Krzyzanowska MK. Impact of comorbidity on chemotherapy use and outcomes in solid tumors: A systematic review. *J Clin Oncol* 2011;29(1):106–117.

PERBANDINGAN DAUN TEH HIJAU DAN DAUN PARE TERHADAP PENURUNAN KOLESTEROL

Putri Erlyn¹, Nyayu Fitriani¹, Salma Kamarudin², Bella Juni Safira³, Aprilia Sartika Sujirata³

¹Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang

²Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang

³Program Studi Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang

Submitted : January 2020

Accepted : September 2020

Published : September 2020

ABSTRAK

Teh Hijau dan Pare adalah beberapa jenis tanaman yang sering digunakan untuk pengobatan di masyarakat. Senyawa fitokimia di dalam tanaman tersebut telah banyak diketahui mempunyai efek menurunkan kolesterol seperti tannin, flavonoid, dan saponin. Penelitian ini dilakukan untuk melihat perbandingan ekstrak daun teh hijau dan ekstrak daun pare terhadap penurunan kadar kolesterol total dengan menggunakan *pretest-posttest control group design*. Hewan uji dikelompokkan menggunakan *simple random sampling* dalam 5 kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif (aquadest), 2 kelompok ekstrak daun teh hijau dan 2 kelompok ekstrak daun pare. Hasil analisis menunjukkan bahwa kelompok yang diberi ekstrak daun teh hijau maupun ekstrak daun pare mengalami penurunan bermakna. Ekstrak daun teh hijau dosis 100 mg/kgBB dapat menurunkan kolesterol lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok lainnya, namun secara statistik setiap kelompok ekstrak memiliki pengaruh yang sama dalam menurunkan kadar kolesterol. Penelitian ini dapat membuktikan bahwa tidak ada perbedaan antara ekstrak daun teh hijau maupun ekstrak daun pare dalam menurunkan kadar kolesterol.

Kata kunci : daun teh hijau, daun pare, kadar kolesterol total.

ABSTRACT

Green tea and bitter melon are several types of plants that are often used for medicinal purposes in the community. Many phytochemical compounds in these plants are known to have cholesterol-lowering effects such as tannins, flavonoids, and saponins. This study was conducted to compare the green tea leaf extract and bitter melon leaf extract to the reduction of total cholesterol levels using a pretest-posttest control group design. The test animals were grouped using simple random sampling into 5 groups, namely the negative control group (aquadest), 2 groups of green tea leaf extract and 2 groups of bitter melon leaf extract. The analysis showed that the group given green tea leaf extract and bitter melon leaf extract experienced a significant decrease. Green tea leaf extract at a dose of 100 mg / kgBW could lower cholesterol higher than the other groups, but statistically each extract group had the same effect in lowering cholesterol levels. This research can prove that there is no difference between green tea leaf extract and bitter melon leaf extract in reducing cholesterol levels.

Keywords : green tea leaves, *Momordica charantia* leaves, total cholesterol levels

Korespondensi : putrierlyn@yahoo.com

Pendahuluan

Kolesterol terdapat pada sebagian besar diet semua orang yang merupakan unsur penting dalam tubuh diperlukan untuk mengatur proses kimiawi dalam tubuh.. Ketika terlalu banyak kolesterol yang dikonsumsi maka dapat menyebabkan seseorang mengalami hiperkolesterolemia. Hiperkolesterolemia mengakibatkan gangguan fungsi endotel yang menyebabkan terbentuknya aterosklerosis karena mengganggu dan mengubah struktur pembuluh darah. Aterosklerosis adalah suatu penyakit yang ditandai dengan penimbunan kristal kolesterol yang menyebabkan kekakuan pada pembuluh arteri¹. Stroke ataupun penyakit jantung koroner adalah contoh penyakit yang dapat disebabkan oleh terbentuknya aterosklerosis².

Penyakit jantung koroner (PJK) secara patogenesis sering disebabkan oleh adanya penumpukan plak aterosklerosis. Aterosklerosis merupakan penyakit yang menyerang arteri besar dan menyebabkan suatu progresivitas pembentukan plak di dalam arteri tersebut, sehingga arteri mengalami penyempitan. Cedera pada lapisan pembuluh darah endotel merupakan faktor awal pemicu pembentukan plak dan selanjutnya akan memicu terjadinya respon inflamasi sistemik. Kemungkinan penyebab terjadinya cedera sel endotel tersebut salah

satunya adalah disebabkan oleh adanya hiperlipidemia.

Selain menggunakan obat sintesis, masyarakat banyak memilih menggunakan tanaman obat karena lebih aman dibandingkan dengan obat sintetis. Beberapa tanaman obat yang memiliki fungsi sebagai antikolesterol adalah tanaman pare dan daun teh hijau. Pada penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak buah pare berpengaruh dalam menurunkan kadar kolesterol total tikus pada dosis 120 mg/kgBB⁷. Pare (*Momordica charantia*) memiliki senyawa fitokimia yaitu saponin, flavonoid, tanin, steroid/triterpenoid, alkaloid, dan karotenoid^{3,4}. Sedangkan teh hijau merupakan salah jenis tanaman teh yang mengandung polifenol paling tinggi dibandingkan kedua jenis teh lainnya yaitu teh hitam dan the oolong. Hal ini dikarenakan teh hijau mengalami proses oksidasi dalam jumlah minimal^{5,6}. Salah satu kelas dari polifenol yang banyak terdapat pada teh hijau yaitu *flavonoids*⁷. Adapun sub kelas flavonoid meliputi *flavones*, *flavonols*, *flavanones*, *flavanols* (*catechin*), *chalcones*, *anthocyanidins*, dan *isoflavone*^{8,9}.

Penelitian sebelumnya yang dilakukan untuk mengetahui pengaruh dari buah pare terhadap kadar kolesterol total sudah banyak, namun belum terdapat penelitian yang dilakukan untuk mengetahui pengaruh daunnya. Berdasarkan hal tersebut, maka

peneliti ingin mengetahui dan juga membandingkan ekstrak daun teh hijau (*Camellia sinensis*) dan ekstrak daun pare (*Momordica charantia*) terhadap kadar kolesterol.

Metode Penelitian

Pada penelitian ini simplisia tanaman diekstrak dengan etanol dan diencerkan dengan Na CMC 05% lalu diujikan pada tikus jantan galur wistar berusia 2-3 bulan dengan berat 180-220 gram sebanyak 25 ekor. Sebelum di induksi pakan tinggi lemak, dilakukan pengukuran kadar kolesterol total tikus. Setelah itu tikus diberi pakan tinggi lemak selama 14 hari. Pada hari ke 15, dilakukan pemeriksaan kadar kolesterol total kemudian hewan uji dikelompokkan dalam 5 kelompok, yaitu kelompok 1 (kontrol negatif) yang diberikan aquadest, kelompok 2 diberikan ekstrak daun pare dengan dosis 60 mg/kgBB, kelompok 3 diberikan ekstrak daun pare dengan dosis 120 mg/kgBB, kelompok 4 diberikan ekstrak daun teh hijau dengan dosis 50 mg/kgBB, dan kelompok 5 diberikan ekstrak daun teh hijau dengan dosis 100

mg/kgBB. Setelah 14 hari menjalani masa perlakuan, maka akan diukur kadar kolesterol total pada hari ke 30.

Hasil Penelitian

Perubahan kadar kolesterol total sebelum dan sesudah diberikan perlakuan selama 14 hari pada setiap kelompok dilakukan uji *Pair T-test*. Selanjutnya untuk menguji pengaruh dari kelima kelompok bersamaan dilakukan uji *One way Anova* dan dilanjutkan uji kesesuaian antara ekstrak dilakukan dengan *Post Hoc Test Benfferoni*.

Pengaruh dari ekstrak daun teh hijau ekstrak daun pare terhadap kadar kolesterol total ditunjukkan pada tabel 1, yaitu hasil penelitian menunjukkan bahwa seluruh kelompok perlakuan menunjukkan penurunan rerata kadar kolesterol total. Kelompok kontrol negatif dan kelompok yang diberi ekstrak daun teh hijau ekstrak daun pare menunjukkan perbedaan bermakna antara sebelum dan setelah perlakuan. Hasil ini menunjukkan bahwa ekstrak daun teh hijau maupun ekstrak daun pare dapat menurunkan kadar kolesterol total.

Tabel 1. Kadar Kolesterol Total Sebelum dan Setelah Perlakuan

Nama kelompok	N	Pretest Mean±SD	Posttest Mean±SD	Perbedaan Rerata (mg/dL)
Kelompok 1	5	79,14±3,98	76,92±3,78	2,21
Kelompok 2	5	74,15±4,15	63,75±6,14	10,40
Kelompok 3	5	76,48±4,16	50,57±5,25	25,92
Kelompok 4	5	72,72±3,94	53,80±4,45	18,91
Kelompok 5	5	89,72±13,01	55,12±9,56	34,60

Pembahasan

Pada semua kelompok perlakuan ekstrak daun teh hijau maupun ekstrak daun pare menunjukkan penurunan kadar kolesterol total. Pada kelompok 5 terjadi penurunan sebesar 34,60 mg/dl sedangkan kelompok 4 terdapat penurunan 18,91 mg/dl. Kelompok 3 ada penurunan sebesar 25,92 mg/dl sedangkan kelompok 2 terjadi penurunan sebesar 10,40 mg/dl. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan dosis berbanding lurus dengan kemampuannya dalam menurunkan kadar kolesterol total. Sejalan dengan hal tersebut, pada penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pemberian ekstrak buah pare dengan dosis bertingkat mampu menurunkan kadar kolesterol total tikus diabetik yang diberi pakan tinggi lemak¹⁰. Selain itu, pada penelitian mengenai pengaruh jus buah pare terhadap kadar kolesterol tikus, menunjukkan bahwa semakin

tinggi dosis jus buah pare yang diberikan bersamaan dengan pemberian pakan tinggi lemak, maka akan menghambat kenaikan kolesterol total tikus¹¹.

Ekstrak daun pare mengandung senyawa fitokimia yang berfungsi sebagai anti kolesterol yaitu tannin, saponin, dan flavonoid. Saponin bekerja dengan cara melakukan penekanan sintesis kolesterol¹². Tanin dapat menghambat penyerapan lemak karena bekerja dengan cara bereaksi dengan protein mukosa sel epitel usus sehingga sedangkan flavonoid bekerja sebagai inhibitor enzim HMG-CoA reduktase sehingga sintesis kolesterol menurun¹³.

Penurunan kolesterol juga terjadi pada kelompok 5 menunjukkan bahwa ekstrak daun teh hijau dosis 100 mg/kgBB memiliki pengaruh yang paling besar dalam menurunkan kadar kolesterol total darah tikus pada penelitian ini meskipun secara statistik

setiap dosis tidak memiliki perbedaan bermakna disebabkan flavonoid yang terkandung dalam ekstrak teh hijau memiliki aktivitas antihiperlipidemia. Penurunan kadar kolesterol total dikarenakan adanya kandungan senyawa metabolit sekunder pada ekstrak daun teh hijau. Seperti yang tercantum pada hasil skrining fitokimia, bahwa pada penelitian ini ekstrak daun teh hijau mengandung flavonoid, saponin, dan tanin. Penurunan kadar kolesterol merupakan efek langsung dan tidak langsung dari teh hijau. Beberapa studi mengemukakan bahwa flavonoid di dalam teh hijau terbukti dapat memperbaiki profil lipid darah dan memiliki efek vasoprotektif¹⁴. Katekin meningkatkan pengeluaran energi menyebabkab terjadinya pengurangan lemak tubuh yang berefek pada penurunan kadar kolesterol. Mekanisme lain adalah penurunan kadar kolesterol yang terjadi akibat inhibisi dari absorpsi kolesterol dan trigliserida¹⁵. Katekin juga dapat menjaga dan meregenerasi antioksidan lainnya dan berfungsi untuk menahan terbentuknya radikal bebas. Adapun mekanisme lain polifenol menurunkan kadar kolesterol yaitu dengan menurunkan aktivitas HMG-KoA reduktase, aktivitas enzim *acl-CoA cholesterol acyltransferase* (ACAT),

dan mengurangi absorpsi kolesterol di saluran pencernaan¹⁶.

Pada tabel 1 juga memperlihatkan bahwa kelompok 1 mengalami sedikit penurunan rerata kadar kolesterol total tetapi tidak ada perbedaan bermakna ($p>0,05$). Kelompok 1 sebagai kontrol negatif hanya diberikan aquadest dan Na-CMC. Aquadest dan Na CMC 0,5% tidak memiliki aktivitas hipokolesterolemik¹⁷. Terdapat beberapa hal yang memungkinkan penurunan kadar kolesterol total pada tikus salah satunya dikarenakan pakan tinggi kolesterol belum terserap sepenuhnya oleh tubuh sehingga terjadi penurunan yang tidak stabil¹⁸. Kelompok 1 dibandingkan dengan kelompok yang lain menunjukkan perbedaan bermakna karena aquadest tidak memiliki efek menurunkan kadar kolesterol total.

Analisis dilanjutkan untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan penurunan kadar kolesterol total darah tikus yang telah diberikan perlakuan. Data yang digunakan pada pengujian *one way anova* ini adalah data kadar kolesterol total setelah perlakuan. Hal ini menunjukkan bahwa paling tidak terdapat perbedaan kadar kolesterol total darah yang bermakna pada dua kelompok. Untuk melihat kelompok

mana yang terdapat perbedaan yang bermakna maka selanjutnya dilakukan uji *Post Hoc*.

Ekstrak daun teh hijau dan ekstrak daun pare menunjukkan rerata perbedaan penurunan kadar kolesterol total pada tiap dosis, namun berdasarkan hasil uji statistik menunjukkan bahwa perbedaan yang terjadi tersebut tidak bermakna. Tidak terjadinya perbedaan ini dapat disebabkan karena kemungkinan pada ekstrak daun pare maupun ekstrak daun teh hijau memiliki mekanisme kerja yang hampir sama sebagai antihiperlipidemia yaitu menghambat HMG-CoA reduktase sehingga dapat menghambat sintesis kolesterol di hati dan menurunkan kadar kolesterol total dalam darah¹⁹. Hal ini dikarenakan ekstrak daun teh hijau memiliki aktivitas yang baik dalam perbaikan profil lipid karena berdasarkan hasil skrining fitokimia yang dilakukan bahwa ekstrak daun teh hijau memiliki kadar flavonoid, tanin, saponin, dan kapasitas antioksidan yang tinggi.

Simpulan

Pada penelitian ini dapat ditarik kesimpulan bahwa ekstrak daun teh hijau dan ekstrak daun pare dapat menurunkan kolesterol. Ekstrak daun

teh hijau dosis 100 mg/kgBB dapat menurunkan kolesterol lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok lainnya, namun secara statistik setiap kelompok ekstrak memiliki pengaruh yang sama dalam menurunkan kadar kolesterol. Penelitian ini dapat membuktikan bahwa tidak ada perbedaan antara ekstrak daun teh hijau maupun ekstrak daun pare dalam menurunkan kadar kolesterol.

Daftar Pustaka

1. Guyton AC, Hall JE. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Jakarta: ECG; 2014. pp. 840-850.
2. Anggoro DS, Astuti Y. Pengaruh Pemberian Jus Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L) terhadap Kadar HDL dan LDL-Kolesterol pada Tikus Putih Hiperkolesterolemia. *Mutiara Medika*. 2015;15(2), pp. 89-95.
3. Subahar. Khasiat dan Manfaat Pare. Jakarta: Agromedia Pustaka; 2004. pp. 56.
4. Mutiara EV, Wildan A. Ekstraksi Flavonoid dari Daun Pare (*Momordica charantia* L.) Berbantu Gelombang Mikro Sebagai Penurun Kadar Glukosa secara In Vitro. *Metana*. 2014; 10(01), pp. 1-11.
5. Kurnia, P.A., *et al.* 2015. Potensi Ekstrak Teh Hijau (*Camellia sinensis*) terhadap Peningkatan Jumlah Sel Fibroblas Soket Pasca Pencabutan Gigi pada Tikus Wistar. *E-Jurnal Pustaka Kesehatan*. 3(1): 123.

6. Momiyama, Y., *et al.* 2014. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*. 8 Suppl 3: 68.
7. Tsao, R. 2010. Chemistry and Biochemistry of Dietary Polyphenols. *Nutrients Journal*. 2: 1232-1238.
8. Abbas, M., *et al.* 2017. Natural Polyphenols: An Overview. *International Journal of Food Properties*. 20(8): 1692-1693.
9. Baiao, D.D.S., *et al.* 2017. Polyphenols from Root, Tubercles, and Grains Cropped in Brazil: Chemical and Nutritional Characterization and their Effects on Human Health and Disease. *Nutrients Journal*. 9: 2-3.
10. Chaturvedi P. Role of *Momordica charantia* in maintaining the normal levels of lipids and glucose in diabetic rats fed a high-fat and low-carbohydrate diet, *J Biomed Sci*. 2005; pp. 13–16. doi: 10.1080/09674845.2005.11732698.
11. Chaturvedi P. Role of *Momordica charantia* in maintaining the normal levels of lipids and glucose in diabetic rats fed a high-fat and low-carbohydrate diet, *J Biomed Sci*. 2005; pp. 13–16. doi: 10.1080/09674845.2005.11732698.
12. Afrose S, Hossain MS, Salma U, *et al.* Dietary Karaya Saponin and *Rhodobacter capsulatus* Exert Hypocholesterolemic Effects by Suppression of Hepatic Cholesterol Synthesis and Promotion of Bile Acid Synthesis in Laying Hens. *Cholesterol*. 2010; doi: 10.1155/2010/272731.
13. Artha C, Mustika A, Sulistyawati SW. Pengaruh Ekstrak Daun Singawalang terhadap Kadar LDL Tikus Putih Jantan Hiperkolesterolemia. *eJKI*. 2017; 5(2), pp. 105–109.
14. Shipp, J., Abdel-Aal. 2010. Food Applications and Physiological Effects of Anthocyanins as Functional Food Ingredients. *The Open Food Science Journal*. 4: 7-22.
15. Roy, H., *et al.* 2007. Green Tea: Metabolic Influences. *Pennington Nutrition Series*. (9).
16. Artha, C., Mustika, A. dan Sulistyawati, S. W. 2017. Pengaruh Ekstrak Daun Singawalang terhadap Kadar LDL Tikus Putih Jantan Hiperkolesterolemia. *eJKI*, 5(2), pp. 105–109.
17. Manasikana A. Uji Aktivitas Antihiperlipidemia Ekstrak Etanol Daun Beluntas (*Pluchea indica* L.) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Propiltiourasil, Skripsi, Universitas Sriwijaya; 2018.
18. Tubagus TA, Momuat LI, Pontoh, JS. Kadar Kolesterol Plasma Tikus Wistar pada Pemberiak Ekstrak Etanol dan Heksana dari Daun Gedi Merah (*Abelmoschus manihot* L.) *Jurnal MIPA UNSTRAT Online*. 2015; 4(1), pp. 63–68.
19. Tubagus TA, Momuat LI, Pontoh, JS. Kadar Kolesterol Plasma Tikus Wistar pada Pemberiak Ekstrak Etanol dan Heksana dari Daun Gedi Merah (*Abelmoschus manihot* L.) *Jurnal MIPA UNSTRAT Online*. 2015; 4(1), pp. 63–68.