

JURNAL ILMU KEDOKTERAN

Journal of Medical Science

ISSN 1978-662X

Jilid 16, Nomor 2, September 2022

JIK

Diterbitkan Oleh:
Fakultas Kedokteran Universitas Riau

JIK	Jilid 16	Nomor 2	Halaman 59-138	Pekanbaru September 2022	ISSN 1978-662X
------------	----------	---------	-------------------	-----------------------------	-------------------

JIK
JURNAL ILMU KEDOKTERAN
JOURNAL OF MEDICAL SCIENCE
ISSN 1978-662X
Jilid 16, Nomor 2, September 2022, Hlm. 59-138

Terbit 2 kali setahun bulan Maret dan September. Berisi tulisan yang diangkat dari hasil penelitian, laporan kasus, tinjauan pustaka atau kajian analitis-kritis di bidang kedokteran. ISSN 1978-662X

Penanggungjawab

dr. Arfianti, M.Biomed, M.Sc, Ph.D
Dr. dr. M. Yulis Hamidy, M.Kes, M.Pd.Ked, Sp.KKLP
dr. Suri Dwi Lesmana, M.Biomed, Sp.ParK
Dr. dr. TB Odih Rhomdani Wahid, MKM, Sp.BA, Subsp Dig (K), FISQua

Ketua Penyunting

dr. Ilhami Romus, SpPA

Penyunting Pelaksana

dr. Esy Maryanti, M.Biomed, Sp.ParK
Dr. dr. Ismawati, M.Biomed
dr. Fajri Marindra, M.Kom, M.Biomed
Dr. dr. Robiatul Adawiyah, M.Biomed, Sp.ParK
dr. Dewi Anggraini, SpMK (K)
Dr. dr. Maya Savira, M.Kes
Dr. Zahtamal, SKM, M.Kes
dr. Aswiyanti Asri, M.Si. Med,Sp.PA
dr. Bayu Fajar Pratama

Sekretariat

Wisrakarmila, A.Md
Gery Roby Agusta, ST

Alamat Penyunting dan Tata Usaha: Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Jalan Diponegoro No.1 Pekanbaru
Telpon (0761) 839264/Fax.(0761) 839265. alamat e-mail: jikfkunri@gmail.com

JURNAL ILMU KEDOKTERAN diterbitkan sejak September 2007 oleh Fakultas Kedokteran Universitas Riau

Penyunting menerima sumbangan tulisan yang belum pernah diterbitkan oleh media lain. Naskah diketik di atas kertas HVS kuarto spasi ganda sepanjang lebih kurang 20 halaman, dengan format seperti yang tercantum dibelakang (Petunjuk bagi penulis). Naskah yang masuk akan disunting untuk keseragaman format, istilah, dan tata cara lainnya

Jurnal ini dicetak di Percetakan Natika Press. Isi di luar tanggung jawab Percetakan

Tinjauan Pustaka

Efek Suplemen Vitamin D untuk Pencegahan COVID-19

Ghina Yulia¹, Wani Devita Gunardi^{1*}

Abstract

Vitamin D in the form of 1,25-dihydroxy vitamin D (1,25D) has the function of modulating antigen presentation as well as T cell proliferation and phenotype, with the overall effect of suppressing inflammation and enhancing immune tolerance. Interventional and observational epidemiological studies provide evidence that vitamin D deficiency can increase the risk of respiratory infections such as COVID-19. COVID-19 is an infection with the SARS-CoV-2 virus that attacks the respiratory system, resulting in severe Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) symptoms that can cause death. Vitamin D can naturally be obtained from food or by sunbathing, but in an infected condition, a person needs additional vitamin D from supplements. Therefore, this Literature Review was compiled with the aim of knowing the effect of vitamin D supplements in preventing COVID-19 and knowing the effect of vitamin D supplements in reducing the severity of COVID-19 symptoms. The method used is an electronic database using NCBI and PubMed. The author uses the keywords supplement d3, COVID-19, prevention. The criteria for selecting journals are based on the publication year above January 1, 2020, experimental research design, there is a comparison of vitamin D administration with controls or placebo in COVID-19 patients, and the study has been completed. Based on the established criteria, 10 journals were obtained as the main reference. The results of the literature review show that vitamin D has an important role in the body's immunity and is useful for increasing serum vitamin D levels so as to prevent and accelerate the healing of COVID-19. The dose of vitamin D for the prevention of COVID-19 in the elderly is 50,000 IU/month while the therapeutic dose for reducing mild to moderate symptoms is 10,000 IU/day for a week and continued with 5000 IU/day until recovery. However, if the patient has severe symptoms, comorbid disease and vitamin D deficiency, administer 40,000 IU/day.

Keywords: COVID-19, immunity, SARS-CoV-2, Vitamin D

Vitamin D merupakan salah satu vitamin yang esensial bagi tubuh manusia selain bermanfaat untuk pertumbuhan tulang dan metabolisme mineral tulang, vitamin D juga berperan dalam memperkuat sistem imun tubuh.¹ Bentuk aktif vitamin D yaitu 1,25-dihydroxy vitamin D [1,25(OH)2D] atau calcitriol memiliki fungsi memodulasi presentasi antigen serta proliferasi dan fenotipe sel T, dengan efek menyeluruh untuk menekan inflamasi dan meningkatkan toleransi imun. Vitamin D dapat diperoleh secara alami dari sinar matahari atau ultraviolet B. Vitamin D juga dapat diperoleh dalam tumbuhan dan hewani tetapi jumlahnya sedikit.² National Institutes of Health (NIH) merekomendasikan vitamin D dengan jumlah 400-800 IU/hari.³ Kekurangan vitamin D masih

menjadi masalah kesehatan karena berpengaruh pada sistem imun. Studi epidemiologi intervensi dan observasional memberikan bukti bahwa kekurangan vitamin D dapat meningkatkan risiko infeksi saluran pernapasan seperti Covid-19 yang disebabkan oleh virus SARS-Cov-2.^{1,4-7} Studi di Iran menunjukkan penggunaan suplemen vitamin D pada pasien yang terinfeksi COVID-19 memiliki peran penting dalam regulasi kekebalan bawaan di saluran pernapasan atas. Vitamin D3 juga memiliki efek yang mendukung dan mengurangi risiko perburukan penyakit pada pasien COVID-19 yang di rawat inap dan rawat jalan pada Rumah Sakit Teheran, Iran.⁸

COVID-19 sampai saat ini masih menjadi perbincangan di masyarakat, tidak hanya di Indonesia tetapi di dunia. Kasus COVID-19 menjadi masalah karena tingginya angka kematian dan banyaknya orang yang terinfeksi. Berdasarkan data World

* Penulis Korespondensi : wani.gunardi@ukrida.ac.id

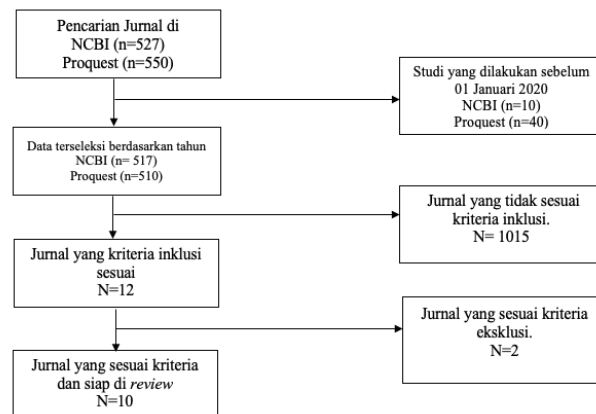
¹ Fakultas Kedokteran Universitas Kriten Krida Wacana

Health Organization (WHO) pada 26 Juli 2021 didapatkan angka kematian mencapai 12.444 dan sebanyak 273,891 yang telah terinfeksi COVID-19.⁹ Oleh karena itu, saat ini diperlukan pencegahan dengan memperkuat sistem imun tubuh, seperti mengonsumsi makanan bergizi, istirahat yang cukup, olahraga dengan rutin dan mengonsumsi suplemen vitamin. Salah satunya adalah suplemen vitamin D.¹⁰ Tinjauan pustaka ini disusun dengan tujuan untuk mengetahui apakah efek suplemen vitamin D bermanfaat untuk mencegah atau mengurangi gejala penyakit COVID-19.

METODE

Metode yang digunakan dalam *literature review* ini dilakukan dengan *database electronic* menggunakan *NCBI* dan *Proquest*. Penulis menggunakan kata kunci *supplement d3 AND COVID-19 AND prevention*. Pencarian dilakukan pada bulan Agustus 2021. Terdapat 527 artikel dari *NCBI* dan 550 artikel dari *Proquest*. Kemudian dipersempit berdasarkan dengan rentang waktu mulai 01 Januari 2020 sampai dengan 06 Agustus 2021 menjadi 517 artikel dari *NCBI* dan 510 artikel dari *Proquest*. Lalu dipersempit lagi berdasarkan kriteria inklusi, yaitu studi penelitian eksperimental, terdapat perbandingan pemberian vitamin D dengan kontrol atau plasebo pada pasien COVID-19, dan

penelitian sudah selesai. Setelah itu, dipersempit kembali berdasarkan kriteria eksklusi, yaitu tidak ditampilkan secara lengkap (*full text*) dan tidak menggunakan bahasa Inggris dan Indonesia. didapatkan 10 artikel yang akan digunakan oleh peneliti dalam *literature review* ini. Seleksi studi jurnal dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Seleksi Studi Jurnal

Hasil

Manfaat suplemen vitamin D dalam pengobatan dan pencegahan penyakit Covid-19 telah diteliti oleh beberapa studi (Tabel 1) dan sebagian besar studi menyatakan bahwa suplemen Vitamin D efektif dalam membantu proses penyembuhan penyakit (Tabel 2).

Tabel 1. Hasil Pencarian Artikel Penelitian

Judul	Lokasi	Metode	Sampel	Hasil	Referensi
<i>Vitamin D and survival in COVID-19 patients: A quasi-experimental study</i>	Prancis Tenggara (Panti Jompo di Rhone)	Studi quasi-experimental	66 peserta. Intervensi : peserta yang diberi suplemen vitamin D3 dosis oral tunggal 80.000 IU sebelum atau selama COVID-19 (n=57). Kontrol : peserta yang tidak diberikan suplemen vitamin D (n=9).	Intervensi : 82,5% (n=51) peserta selamat dari COVID-19. Kontrol : 44% (n=15) peserta meninggal. Rasio bahaya (HR) yang disesuaikan untuk kematian menurut suplementasi vitamin D3 HR = 0.11 [95 %CI:0.03;0.48], P = 0.003. Kaplan-Meier menunjukkan bahwa Intervensi memiliki waktu kelangsungan hidup lebih lama (log-rank P=0,002). Suplemen vitamin D3 berbanding terbalik dengan skor OSCI untuk COVID-19 (β = -3,84 [95 %CI: -6,07; -1,62], P = 0,001).	11

<i>Vitamin D supplementation prior to or during COVID-19 associated with better 3-month survival in geriatric patients: Extension phase of the GERIA-COVID study</i>	France	Studi quasi-experimental	95 peserta. Intervensi : peserta yang diberi suplemen vitamin D3 800 IU/hari sebelum atau selama COVID-19 (n=67). Kontrol : peserta yang tidak diberikan suplemen vitamin D (n=28).	Intervensi : 76,1% (n=51) peserta bertahan selama 3 bulan. Kontrol : 53,6% (n=15). Rasio bahaya (HR) yang disesuaikan untuk kematian 3 bulan HR = 0,23 [95 %CI: 0,09;0,58](P = 0,002).	12
<i>Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study)</i>	India Utara	Design acak dengan terkontrol plasebo.	89 peserta positif COVID-19 dengan kekurangan vitamin D (25(OH) D<20 ng/ml). Intervensi : peserta yang menerima vitamin D 60.000 IU/hari selama 7 hari (n=16). Plasebo : peserta yang tidak diberikan vitamin D (n=24).	89 peserta, 49 dikeluarkan karena 35 menolak, 6 membutuhkan ventilasi invasif, 4 dengan komorbiditas dan 4 dengan kadar serum >20 ng/ml. Serum dasar pada intervensi 8,6 (7,1 hingga 13,1) ng/ml dan kontrol plasebo 9,54 (8,1 hingga 12,5) ng/ml (p=0,730). Intervensi : hari ke-7, 10 peserta mencapai 25(OH) D >50 ng/ml dan hari ke-14 2 peserta 25(OH)D level 51,7 (48,9 hingga 59,5) ng/ml dan 10 (62,5%) peserta negatif COVID-19. Plasebo : 15,2 (12,7 hingga 19,5) ng/ml (p<0,001) dan 5 (20,8%) peserta negatif COVID-19.	13
<i>Impact of daily high dose oral vitamin D therapy on the inflammatory markers in patients with COVID 19 disease</i>	India	Eksperimental	130 peserta. Intervensi : pasien yang menerima suplemen vitamin D 60.000 IU/hari untuk 8 atau 10 hari tergantung pada BMI di samping pengobatan standar (n=44). Kontrol : dengan pengobatan standar saja (n=43).	87 peserta di analisis Intervensi : kadar vitamin D meningkat dari 16 ± 6 ng/ml menjadi 89 ± 32 ng/ml dan pengurangan yang sangat signifikan (p<0,01) dari semua penanda inflamasi. Kontrol : penurunan penanda tidak signifikan (p>0,05). Perbedaan pengurangan penanda antara intervensi dan kontrol sangat signifikan (p<0,01).	14

<i>Vitamin D Supplementation Associated to Better Survival in Hospitalized Frail Elderly COVID-19 Patients: The GERIA-COVID Quasi-Experimental Study</i>	France (unit perawatan akut geriatri)	Studi quasi-experimental	77 peserta. Intervensi 1 : peserta yang menerima vitamin D selama tahun sebelumnya dengan dosis 50.000 IU per bulan, atau 80.000 IU dan 100.000 IU setiap 2-3 bulan (n=29). Intervensi 2 : peserta yang diberi suplemen vitamin D oral 80.000 IU dalam beberapa jam setelah diagnosis COVID-19 (n=16). Kontrol : peserta yang tidak menerima suplemen vitamin D (n=32).	Intervensi 1 : (n=27) 93,1% peserta COVID-19 bertahan pada hari ke-14, Intervensi 2 : 81,2% (n=13) (p=0,33) yang selamat. Kontrol : 68,7% (n=22) (p=0,02) yang selamat. Rasio bahaya (HR) yang disesuaikan kematian 14 hari Intervensi 1 : HR=0,07 (p=0,017) dan intervensi 2 : HR=0,37 (p=0,28). Intervensi 1 lebih lama waktu kelangsungan hidup dari kontrol (log-rank p=0,015), meskipun tidak ada perbedaan antara intervensi 2 dan kontrol (log-rank p=0,32). Jika dikaitkan dengan risiko skor skala ordinal untuk peningkatan klinis (OSCI) kelompok 2 lebih rendah dengan skor 5 dibandingkan kontrol (rasio odds=0,08, p=0,03).	14
<i>Vitamin D Levels in COVID-19 Outpatients from Western Mexico: Clinical Correlation and Effect of Its Supplementation</i>	Mexico	Uji klinis acak	42 peserta. Intervensi : pasien yang menerima suplementasi vitamin D3 oral 10.000 IU/hari dalam bentuk soft kapsul selama 14 hari (n=22). Kontrol : tidak menerima suplemen (n=20).	Hari ke-7, Intervensi : gejala yang lebih sedikit, tidak ada kenaikan gejala dan 10 (60%) pasien negatif. Kontrol : 20% kenaikan gejala. (p=0,04) dan 8 (54,5%) pasien negatif. Hari ke-14 jumlah pasien lebih banyak dari tiga gejala pada kelompok kontrol (p=0,04) dan hanya 1 pasien pada kelompok control yang masih positif COVID-19 (p=0,47).	16

<i>Effects of a 2-Week 5000 IU versus 1000 IU Vitamin D3 Supplementation on Recovery of Symptoms in Patients with Mild to Moderate Covid-19: A Randomized Clinical Trial</i>	Arab saudi	Uji klinis acak multi-center	69 peserta. Intervensi : peserta yang diberikan suplemen vitamin D3 oral 5000 IU/ hari selama 2 minggu (n=36). Kontrol : peserta yang diberikan suplemen vitamin D3 oral 1000 IU/ hari (n=36).	Suplementasi vitamin D selama 2 minggu menyebabkan peningkatan serum yang signifikan. Kadar 25(OH)D hanya pada kelompok 5000 IU ($p=0,003$). Analisis Kaplan–Meier intervensi memiliki waktu pemulihan yang jauh lebih singkat (hari) dibandingkan kontrol dalam mengatasi batuk, bahkan setelah disesuaikan untuk usia, jenis kelamin, BMI awal, dan D-dimer ($6,2 \pm 0,8$ versus $9,1 \pm 0,8$; $p = 0,039$), dan ageusia (kehilangan rasa) ($11,4 \pm 1,0$ versus $16,9 \pm 1,7$; $p=0,035$).	17
--	------------	------------------------------	--	---	----

<i>Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19 A Randomized Clinical Trial</i>	Sao Paulo, Brasil	multicenter, double-blind, acak, uji coba terkontrol plasebo.	240 peserta. Intervensi : pasien yang menerima suplemen vitamin D oral tunggal 200.000 IU dilarutkan dalam 10 mL larutan minyak kacang tanah (n=120). Plasebo : menerima 10 mL larutan minyak kacang (n=120).	237 peserta dianalisis. Median (rentang interkuartil) lama tinggal tidak berbeda nyata antara intervensi (7,0 [4,0-10,0] hari) dan plasebo (7,0 [5,0-13,0] hari) (log-rank P = 0,59). Rasio Hazard (RH) yang tidak disesuaikan untuk keluar dari rumah sakit, 1,07 [95% CI, 0,82-1,39]; P=0,62). Perbedaan antara intervensi dan plasebo tidak signifikan untuk mortalitas di rumah sakit (7,6% vs 5,1%; perbedaan, 2,5% [95% CI, -4,1% hingga 9,2%]; P=0,43), masuk ke unit perawatan intensif (16,0% vs 21,2%; perbedaan, -5,2% [95% CI, -15,1% hingga 4,7%]; P=0,30), atau kebutuhan ventilasi mekanis (7,6% vs 14,4%; perbedaan, -6,8% [95% CI, -15,1% hingga 1,2%]; P=0,09). Rata-rata kadar serum 25-hidroksivitamin D meningkat secara signifikan setelah dosis tunggal vitamin D3 vs plasebo (44,4 ng / mL vs 19,8 ng/mL; perbedaan, 24,1 ng/mL [95% CI, 19,5-28,7]; P<0.001).	18
<i>High-Dose Cholecalciferol Booster Therapy is Associated with a Reduced Risk of Mortality in Patients with COVID-19: A Cross-Sectional Multi-Centre Observational Study</i>	Inggris	Studi observasi multi-pusat dengan cara <i>cross-sectional</i> .	986 peserta. Intervensi : peserta yang diberikan suplemen vitamin D, RS 1 (n=237), RS 2 (176), RS 3 (169). Kontrol : peserta yang menerima perawatan RS 1 (n=88), RS 2 (55), RS 3 (51).	Kohort utama dari 444 pasien, terapi penguat cholecalciferol dikaitkan dengan penurunan risiko kematian COVID-19 yaitu (OR adj 0,13, 95% CI 0,05-0,35, p <0,001). Direplikasi dalam validasi kohort dari 542 pasien (OR adj 0,38, 95% CI 0,17-0,84, p = 0,018).	19

<i>Vitamin D Status in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection</i>	Spanyol	Studi kasus-kontrol retrospektif	216 peserta. Intervensi : peserta yang diberikan suplemen vitamin D selama lebih dari 3 bulan (n=19). Kontrol : peserta tidak diberikan suplemen vitamin D (n=197).	Rata-rata $\pm$ standar deviasi tingkat 25OHD 13,8 $\pm$ 7,2 ng/mL, dibandingkan dengan 20,9 $\pm$ 7,4 ng/mL pada kontrol (P<.0001). Kekurangan vitamin D ditemukan pada 82,2% pasien COVID-19 dan 47,2% dari kontrol berbasis populasi (P<.0001). Kekurangan vitamin D pada pasien COVID-19 memiliki prevalensi yang lebih besar dari hipertensi, kardiovaskular, kadar feritin dan troponin serum, serta lama rawat inap yang lebih lama daripada yang dengan kadar 25OHD serum 20 ng/mL. Tidak ada hubungan kausal yang ditemukan antara defisiensi vitamin D dan keparahan COVID-19	20
--	---------	----------------------------------	---	--	----

Tabel 2. Hasil Efektivitas Vitamin D

Kadar Serum Awal	Dosis	Jumlah Subjek (n)	Pemberian vitamin D				Non pemberian vitamin D		
			Usia Rata-rata	Rawat Inap	Penyakit Komorbid	Kasus Sembuh (n,%)	Kasus Meni-nggal (n,%)	Kasus Meni-nggal (n,%)	Referensi
>30 ng/ml	800 IU/hari	67	87,7	Ya	Kardiomiopati & gizi kurang	51 (76%)	16 (24%)	13 (46,4%)	11-13, 15-17, 19, 20,
>30 ng/ml		36	55	Tidak	-	30 (83,3%)	0 (0%)	1 (1,4%)	
>30 ng/ml	5000 IU/hari	22	44	Tidak	-	22 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	
-	10.000 IU/hari	329	74	Ya	Hipertensi, DM, PPOK, PJK	312 (94,8%)	17 (5,2%)	5 (55,6%)	
<20 ng/ml	40.000 IU/hari	60	85 & 47	Ya	Kardiomiopati, hipertensi, kanker hematologi & gizi kurang	54 (90%)	6 (10%)	10 (15%)	
<20 ng/ml	60.000 IU/hari	73	87,7 & 50	Ya	Hipertensi, DM, obstruktif kronik	64 (87,6%)	9 (12,4%)	15 (36,5%)	
>30 ng/ml	80.000 IU/hari	67	87,7	Ya	Kardiomiopati & gizi kurang	51 (76%)	16 (24%)	13 (46,4%)	11, 12, 15
<20 ng/ml	50.000 IU/bulan	29	88	Ya	Hipertensi, kardiomiopati, kanker hematologi & gizi kurang	27 (93%)	3 (7%)	10 (31,3%)	
<20 ng/ml	80.000 IU/2-3 bulan	57	87,7	Ya	-	51 (82,5%)	6 (17,5%)	5 (55,6%)	

PEMBAHASAN

Hasil penelitian dari beberapa studi menunjukkan pemberian suplemen vitamin D berbagai dosis pada pasien COVID-19 terbukti efektif dalam mengurangi gejala sekaligus meningkatkan kadar serum vitamin D sehingga mencegah terjadinya infeksi COVID-19. Hal tersebut sesuai dengan fungsi vitamin D yang dapat mengurangi permeabilitas paru-paru dari sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) melalui modulasi aktivitas sistem renin angiotensin (RAS) dan ekspresi enzim pengubah angiotensin 2 (ACE2). Mekanisme ini sangat penting karena SARS-CoV-2 menggunakan ACE2 sebagai reseptor untuk menginfeksi sel inang lalu menurunkan regulasi ekspresi ACE2 sehingga menghasilkan peradangan berupa reaksi badai sitokin yang menimbulkan ARDS.⁵ Hal ini ditunjukkan dari hasil studi pada tikus dengan ARDS, mengalami peningkatan kadar mRNA dan protein ACE2 setelah diberi vitamin D. Tikus dengan pemberian vitamin D tersebut memiliki gejala ARDS yang lebih ringan daripada kontrol.²¹

Sabico S, *et al.* (2021) melaporkan suplementasi vitamin D dapat meningkatkan respon IFN tipe 1 sehingga meningkatkan sistem kekebalan bawaan dan pengasaman endolisosom yang bertanggung jawab atas pelepasan SARS-CoV-2 di sitosol. Peristiwa ini merangsang proses autofagi yang berfungsi mengurangi gejala COVID-19. Suplementasi vitamin D dapat meringankan gejala berupa batuk dan ageusia dengan mengaktifkan TLR pada jaringan pengecap sebagai respon terhadap peradangan. Vitamin D dapat mengembalikan fungsi gustatory melalui penekanan sehingga menurunkan respon inflamasi.¹⁷

Sepuluh penelitian yang dirangkum pada studi ini, mendapatkan bahwa tiga penelitian (Annweiler C, *et al.* (2021), Annweiler G, *et al.* (2020) dan Annweiler C, *et al.* (2020)) yang melakukan pemberian vitamin D sebelum terjadinya COVID-19 terbukti efektif untuk mencegah COVID-19.^{11,12,15} Hal ini terjadi karena pada batas normal, serum vitamin D (30 ng/ml) dapat mencegah virus masuk kedalam tubuh. Fabbri A, *et al.* (2020) juga membuktikan vitamin D memiliki efek antivirus yang bekerja melalui sistem imun bawaan berupa peptida antimikroba dengan antivirus langsung.²² Vitamin D dapat menstabilkan hambatan fisik,

respon imun bawaan, respon imun adaptif dan sistem renin angiotensin. Vitamin D dapat mencegah gejala COVID-19 dengan mengurangi produksi Th1 atau pro-inflamasi sitokin, seperti TNF α dan interferon γ . Mekanisme tersebut dapat membatasi terjadinya badai sitokin pada pasien COVID-19 sehingga mencegah COVID-19.²³

Namun, terdapat pula perbedaan hasil studi yang dilakukan oleh Murai IH, *et al.* (2021) di Brazil dengan dua kelompok subjek intervensi dan plasebo.¹⁸ Hasil penelitian Murai IH, *et al.* menunjukkan vitamin D tidak signifikan dalam mengurangi gejala dan mengurangi lama rawat inap pada kelompok intervensi pasien COVID-19 dengan gejala parah. Hal tersebut dapat terjadi karena terlambatnya pemberian vitamin D, yaitu setelah gejala berat muncul sekaligus terdapat penyakit komorbid seperti hipertensi, diabetes, kardiovaskular, rematik, asma, penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) dan penyakit ginjal kronis sehingga tidak signifikan dalam mengurangi gejala dan lama rawat inap.¹⁸

Selanjutnya, Ling SF, *et al.* (2020) di Inggris juga menyatakan kadar serum 25(OH)D tidak terkait dengan kematian akibat COVID-19 dan status kekurangan vitamin D tidak terkait dengan kematian pasien COVID-19. Namun, suplementasi vitamin D dapat menurunkan angka kematian, terlepas dari kadar serum 25(OH)D awal. Penelitian ini adalah penelitian terbanyak dengan 986 pasien dari 3 Rumah Sakit dengan pasien rawat inap, tetapi penelitian ini tidak mengecek kadar serum vitamin D awal sehingga mungkin saja banyak responden dengan defisiensi vitamin D dan memiliki gejala berat karena pasien dirawat inap. Akan tetapi, setelah pasien diobati dengan dosis yang cukup tinggi terdapat efek pada pengurangan risiko kematian karena dosisnya cukup tinggi untuk mengatasi status defisiensi vitamin D.¹⁹

Hasil yang sama juga dilaporkan oleh Hernandez JL, *et al.* (2020) di Spanyol. Hernandez JL, *et al.* menyatakan tidak menemukan hubungan yang signifikan antara defisiensi vitamin D dengan tingkat keparahan COVID-19. Hal ini dapat terjadi karena sampel yang digunakan pada penelitian ini ialah pasien rawat inap dengan gejala COVID-19 parah terutama lansia dengan penyakit komorbid. Seperti yang telah dibahas diatas, kunci mekanisme

patogen untuk SARS-Cov-2 yang berkembang menjadi komplikasi yang parah dan kematian adalah keadaan hiperinflamasi atau badai sitokin yang terjadi selama minggu pertama timbulnya gejala. Badai sitokin ini dapat menyebabkan komplikasi COVID-19 yang parah, seperti ARDS, gagal jantung dan ginjal akut yang menyebabkan peningkatan kematian, terutama pada pasien orang tua dengan komorbid kardiovaskular sebelumnya. Mekanisme intrinsik dari efek antiinflamasi vitamin D tetap tidak pasti, meskipun memiliki peran terhadap kekebalan bawaan dan adaptif.²⁰

Meski begitu, Annweiler C, *et al.* (2020) melaporkan pemberian vitamin D oral dengan dosis 80.000 IU/ml selama 2-3 bulan pada pasien usia lanjut dengan defisiensi vitamin D sebelum atau selama terinfeksi Covid-19 menunjukkan ketahanan yang lebih kuat daripada kelompok kontrol.¹¹ Annweiler C, *et al.* (2021) juga melakukan penelitian lanjutan dengan memberi vitamin D dosis 800 IU/hari pada pasien usia lanjut. Hasil penelitian menunjukkan, terdapat peningkatan kelangsungan hidup yang lebih baik setelah 3 bulan pemberian.¹² Berdasarkan hal tersebut, hal yang penting untuk dilakukan ialah memulai dan mempertahankan suplementasi vitamin D agar tercapai kadar serum vitamin D normal (30 ng/ml). Pemeliharaan kadar serum vitamin D normal dapat memberikan perlindungan terhadap infeksi virus akut.²² Castillo ME, *et al.* (2020) di Spanyol juga melaporkan bahwa pengobatan dengan vitamin D dikombinasikan dengan perawatan standar dapat mengurangi jumlah penerimaan ke unit perawatan intensif dibandingkan dengan perawatan standar saja. Pasien dengan ARDS parah atau membutuhkan ICU seringkali sangat kekurangan vitamin D. Selain itu, kekurangan vitamin D terdapat pada pasien rawat inap dengan keparahan gejala COVID-19 yang lebih besar.²⁴

Oleh karena itu, mengonsumsi suplemen vitamin D dengan dosis yang tepat diperlukan baik untuk pencegahan maupun pada terapi. Dosis yang digunakan untuk pencegahan, yaitu 800 IU/hari (76,1%), 80.000 IU/hari (93,1%) dan 50.000 IU/bulan (82,5%).^{11, 12, 15} Tiga penelitian yang dilakukan sebelumnya memiliki persamaan dalam usia, yaitu 87 tahun dengan penyakit komorbid. Berdasarkan hasil, dosis yang paling efektif untuk pencegahan pasien usia lanjut adalah 50.000 IU/bulan (Tabel 2). Dosis yang diberikan untuk terapi COVID-19 mulai

dari 800 IU/hari (76,1%), 5000 IU/hari (83,3%), 10.000 IU/hari (100%), 40.000 IU/hari (94,8%), 60.000 IU/hari (90%) dan 80.000/hari (87,6%).¹¹⁻¹⁷

¹⁹ Berdasarkan penjelasan di atas, dosis tinggi dapat dipakai jika pasien mempunyai penyakit komorbid, gejala parah dan kadar serum vitamin D awal <20 ng/mL. Pemberian vitamin D dosis tinggi (200.000 IU/hari) pada pasien Covid-19 dengan gejala sedang sampai parah menunjukkan tidak terdapat efek samping kecuali pada satu pasien, selain itu dapat meningkatkan kadar serum dengan cepat menjadi >44,4 ng/mL. Meski begitu, hal tersebut tidak signifikan dalam mengurangi gejala.¹⁸ Untuk itu, pemberian vitamin D dosis 40.000 IU/hari dianggap sudah cukup, sedangkan bila kadar serum awal >30 ng/mL dengan gejala ringan hingga sedang cukup diberikan dosis 10.000 IU/hari selama seminggu pertama dan dilanjutkan dengan 5000 IU/hari.

KESIMPULAN

Pemberian suplementasi vitamin D memiliki efek dalam meningkatkan sistem imun untuk pencegahan COVID-19 pada usia lanjut dengan menggunakan dosis 50.000 IU/bulan. Pemberian suplementasi vitamin D memiliki efek dalam mengurangi permeabilitas paru dari sindrom gangguan pernapasan akut dengan memodulasi aktivitas sistem renin angiotensin dan ekspresi enzim pengubah angiotensin 2 pada pasien dengan gejala ringan hingga berat. Dosis suplemen vitamin D untuk terapi pada pasien dengan gejala ringan sampai sedang dengan kadar serum awal normal adalah 10.000 IU/hari selama seminggu pertama, dilanjutkan dengan 5000 IU/hari sedangkan bila gejala berat dengan defisiensi vitamin D dapat diberikan 40.000 IU/hari.

KETERBATASAN

Adapun penulis mengalami keterbatasan dalam penulisan *literature review* ini adalah tidak menghitung kadar serum 25(OH)D awal sehingga tidak diketahui adanya defisiensi atau tidak pada pasien tersebut dan belum ada data pada orang Indonesia sehingga dosis yang disampaikan belum tentu cocok untuk orang Indonesia.

DAFTAR PUSTAKA

- Hernandez FJT, Zuno GAS, Estevez GG, Bello JH, Ojeda GM, et al. Potential immunomodulatory effects of vitamin D in the prevention of severe coronavirus disease 2019: An ally for latin America (review). *International Journal of Molecular Medicine*. 2021;47(32):2-11.
- Griffin G, Hewison M, Hopkin J, Kenny R, Quinton R, et al. Vitamin D and COVID-19: evidence and recommendations supplementation. Royal Society Publishing. 2020;7(1):1-15.
- National Institutes of Health. Vitamin D fact sheet for health professionals. [Internet]. 2021 [dikutip 05 Agustus 2021]. Diunduh dari <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>
- Paiz N, Alonso P, Portillo AL. Vitamin D status: can it affect the risk of infection and the severity of COVID-19 symptoms?. *Current Tropical Medicine Reports*. 2021;1(1):1-7.
- Chen H, Lu R, Zhang YG, Sun J. Vitamin D receptor deletion leads to the destruction of tight and adherens junction in lungs. *Tissue Barriers*. 2018;6(1):1-3.
- Shi YY, Liu TJ, Fu JH, Xu W, Wu LL, et al. Vitamin D/VDR signaling attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by maintaining the integrity of the pulmonary epithelial barrier. *Molecular Medicine Reports*. 2016;13(1):1186-94.
- Yani FF. Peran vitamin d pada penyakit respiratori anak. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2019;8(1):167-71.
- Bagheri M, Haghollahi F, Shariat M, Jafarabadi M, Aryamloo P, et al. Supplement usage pattern in a group of COVID-19 patients in Tehran. *Journal of Family and Reproductive Health*. 2020;14(3):158-64.
- World Health Organization. COVID-19. [Internet]. 2020 [dikutip 05 Agustus 2021]. Diunduh dari <https://covid19.who.int/region/searo/country/id>
- Malaguarnera L. Vitamin D3 as potential treatment adjuncts for COVID-19. *Nutrients*. 2020;12(3512):1-12.
- Annweiler C, Hanotte B, Eprevier CGD, Sabatier JM, Lafaie L, et al. Vitamin D and survival in COVID-19 patients: a quasi-experimental study. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2020;204(105771):1-6.
- Annweiler C, Beaudenon M, Simon R, Guenet M, Oteko M, et al. Vitamin D supplementation prior to or during COVID-19 associated with better 3-month survival in geriatric patients: extension phase of the GERIA-COVID study. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2021;213(105958):1-5.
- Rastogi A, Bhansali A, Khare N, Suri V, Yaddanapudi N, et al. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomized, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgrad Med J*. 2020;0(1):1-4.
- Lakkireddy M, Gadiga SG, Malathi RD, Karra ML, Raju ISSVPM, et al. Impact of daily high dose oral vitamin D therapy on the inflammatory markers in patients with COVID-19 disease. *Scientific Reports*. 2021;11(10641):1-9.
- Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, Dubee V, Legrand E, et al. Vitamin D supplementation associated to better survival in hospitalized frail elderly COVID-19 patients: the GERIA-COVID quasi experimental study. *Nutrients*. 2020;12(1):1-1.
- Zuno GAS, Estevez GG, Flores MGM, Ojeda GM, Bello JH, et al. Vitamin D levels in COVID-19 outpatients from western Mexico: clinical correlation and effect of its supplementation. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(2378):1-4.
- Sabico S, Enani MA, Sheshah E, Aljohani NJ, Aldisi DA, et al. Effects of a 2-week 5000 IU versus 1000 IU vitamin D3 supplementation on recovery of symptoms in patients with mild to moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *Nutrients*. 2021;13(2170):1-4.
- Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, et al. Effect of a single high dose of vitamin D3 on hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19 a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325(11):1053-60.
- Ling SF, Broad E, Murphy R, Pappachan JM,

- Newton SP, et al. High dose cholecalciferol booster therapy is associated with a reduced risk of mortality in patients with COVID-19: a cross-sectional multi-centre observational study. *Nutrients*. 2020;12(3799):1-6.
20. Hernandez JL, Nan D, Ayala MF, Unzueta MG, Hernandez MAH, et al. Vitamin D status in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;20(1):1-1.
 21. Yang J, Xu J, Zhang H. Effect of vitamin D on ACE2 and vitamin D receptor expression in rats with LPS-induced acute lung injury. *Chinese journal of emergency medicine*. 2016;12(1):1284-89.
 22. Fabbri A, Infante M, Ricordi C. Editorial-vitamin D status: a key modulator of innate immunity and natural defense from acute viral respiratory infections. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020;24(1):4048-52.
 23. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, et al. Evidence that vitamin D supplementation can reducing the risk of influenza and COVID-19 infection and death. *Nutrients*. 2020;12(988):1-9.
 24. Castillo ME, Costa LME, Barrios JMV, Diaz JFA, Miranda JL, et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a pilot randomized clinical study. *Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2020;203(105751):1-6

Tinjauan Pustaka

Peranan Sel Sistem Imun Alamiah Pada Infeksi *Mycobacterium tuberculosis*

Chandra Wijaya^{1*}, Fatmawati²

ABSTRACT

Mycobacterium tuberculosis infection which causes tuberculosis is still a major health problem worldwide due to high morbidity and mortality, where in 2018 tuberculosis caused 1.5 million deaths. The degree of pulmonary tuberculosis varies from mild infiltration, chronic infection, cavity formation to severe and destructive tuberculosis. The difference in the degree of pulmonary tuberculosis is influenced by the response of the immune system to *M. tuberculosis*. When *M. tuberculosis* infects the lungs, the human immune system will carry out a series of processes to limit the spread and replication of bacteria. The immune system against *M. tuberculosis* consists of an innate immune system involving cellular components such as macrophages, neutrophils, Natural Killer (NK cells), dendritic cells and upper respiratory epithelium and an acquired immune response which is mainly mediated by T lymphocyte cells of host that is responsible for recognizing and controlling invasion by pathogens. This review will describe the role of natural immune system cells in *M. tuberculosis* infection. In addition, a complete description of *M. tuberculosis* infection will also be discussed to increase understanding of the role of natural immune system cells in *M. tuberculosis* infection.

Keywords: cellular immune response, innate immune response, *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculosis

Mycobacterium tuberculosis (*M.tb*) adalah penyebab tuberkulosis yang termasuk ke dalam 10 penyakit terbanyak sebagai penyebab kematian di seluruh dunia. *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2017 melaporkan hampir 10 juta insiden tuberkulosis dengan 10% diantaranya terjadi pada anak-anak. Sepertiga populasi di dunia diperkirakan terinfeksi *M.tb* secara laten, dengan 5-15% diantaranya akan berkembang menjadi penyakit aktif dengan berbagai kondisi.¹ Bakteri ini merupakan bakteri aerob, pertumbuhan lambat, non motil, tidak membentuk spora dan merupakan bakteri tahan asam.²

Untuk mengontrol penyakit ini secara efektif, diperlukan pemahaman yang lebih baik tentang interaksi pejamu dan *M.tb* terutama mengenai respon imun alamiah pejamu. Sampai sekarang respon imun alamiah terhadap infeksi *M.tb* masih belum sepenuhnya dimengerti karena terdapat kesulitan dalam mempelajari imunitas spesifik *M.tb* pada

manusia. Pada makalah ini akan dikemukakan tentang mekanisme respon imun alamiah yang terlibat dalam patogenesis tuberkulosis dan secara khusus dibahas peranan sel sistem imun alamiah yang terdiri dari sel epitel saluran nafas, makrofag, sel dendritik, sel *natural killer* (sel NK) dan netrofil terhadap *M.tb*.³

PERANAN SEL SISTEM IMUN ALAMIAH PADA INFEKSI *Mycobacterium tuberculosis*

Respon imun alamiah terhadap *M.tb* terdiri dari komponen seluler dengan sel utama adalah sel epitel saluran nafas, makrofag, sel dendritik, sel NK, netrofil, dan komponen humoral seperti komplemen dan sitokin proinflamasi. Kegagalan sistem imun alamiah dalam membersihkan bakteri mengakibatkan munculnya manifestasi klinis tuberkulosis dalam berbagai derajat.⁴

1. Sel Epitel Saluran Nafas

Sel epitel saluran nafas adalah sel pertama yang berkontak dengan *M.tb* yang memasuki saluran nafas. Sel epitel saluran nafas memiliki fungsi utama sebagai *barrier* fisik, namun sel ini juga memiliki fungsi imunologi pada respon imun alamiah ditandai

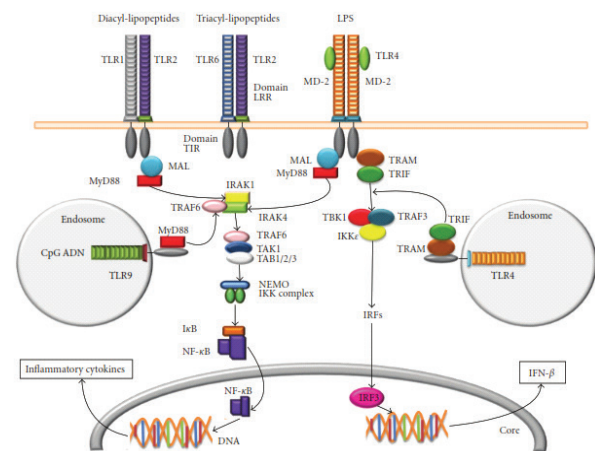
* Penulis Korespondensi : cdwiy@gmail.com

¹ KJFD Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Indonesia

² KJFD Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Riau

dengan produksi molekul antimikroba, enzim-enzim, *reactive oxidatives species* (ROS), *Nitric Oxide* (NO), dan sitokin serta kemokin proinflamasi. Hal ini menyebabkan sel epitel saluran nafas dikenal sebagai sel imun “non-professional”. Epitel pneumosit alveoli tipe II memungkinkan internalisasi *M. tb* pada percobaan *in vitro*. Internalisasi terjadi melalui protein di permukaan sel bakteri atau protein yang disekresikan yang akan mengaktifasi sistem komplemen. Komponen komplemen C3 yang terdapat dalam serum akan mengopsonisasi permukaan *M. tuberculosis* sehingga bisa dikenali oleh makrofag melalui reseptor komplemen.⁵ Pada infeksi oleh *M.tb*, sel epitel akan mengekspresikan *pattern recognition receptors* (PRRs) seperti *Toll-like receptors* dan beberapa protein lain yang berperan penting dalam pengenalan dan pengikatan patogen serta dan memulai respon imun. Melalui *PRR*, sel epitel saluran nafas dapat mengetahui adanya *M.tb* dan selanjutnya merubah komposisi cairan di permukaan saluran nafas untuk meningkatkan kapasitas antimikroba. Selain itu aktivasi *PRR* akan menginduksi produksi sitokin proinflamasi dan mengaktifasi *mucosal-associated invariant T cells stimulating IFN-γ* dan produksi *tumor necrosis factor* (TNF)-α. Namun, mekanisme pasti respon imun oleh sel epitel saluran nafas pejamu terhadap *M.tb* sampai sekarang belum diketahui.^{6,7}

Reseptor *TLR* pada sel epitel saluran nafas dapat mengenali beberapa *pattern molecular* khas di dinding sel *M.tb*. *Diacylated* atau *triacylated protein* dan LPS dikenali oleh reseptor membran yaitu *TLR1*, *TLR2*, *TLR6* dan *TLR4*, sedangkan *unmethylated CpG DNA* bakteri dikenali oleh *TLR9* pada endosom. Adaptor *MyD88* adalah komponen sentral jalur sinyal *TLR* yang memberikan kaskade sinyal untuk aktivasi faktor transkripsi *NF-κB* dan *AP-1* serta untuk produksi sitokin proinflamasi. Sinyal dari molekul adaptor *TRIF* akan mengaktifasi faktor transkripsi *IRF-3* yang menginduksi sekresi *IFN-β*, lihat gambar 1.³



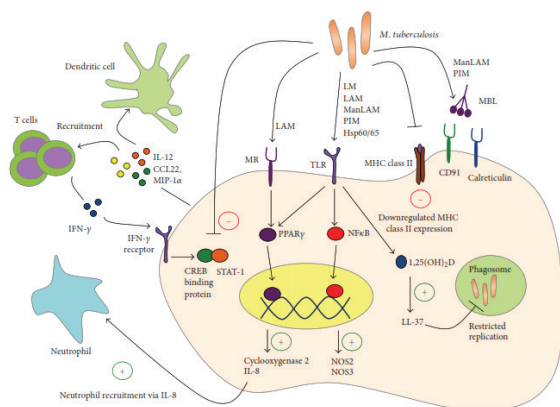
Gambar 1 Sinyal dari TLR yang terlibat dalam pengenalan struktur *M.tb*. Dikutip dari Zuniga³

2. Makrofag

Makrofag alveoli adalah jenis sel pejamu yang pertama kali berhadapan dengan *M.tb* di paru setelah terjadi transmisi melalui aerosol. Meskipun fungsi makrofag adalah sebagai pertahanan lini pertama terhadap infeksi *M.tb*, namun interaksi awal antara makrofag dan *M.tb* justru melindungi bakteri tersebut. Hal itu terjadi karena pada saat bakteri masuk ke dalam kompartemen fagosom makrofag, dia mampu menghindari mekanisme protektif dari sel makrofag pejamu seperti fusi fagolisosom, rekrutmen enzim hirolitik lisosom, produksi *reactive oxygen* dan *nitrosative species*, apoptosis, dan presentasi antigen.⁸ Oleh karena itu makrofag menjadi tempat utama bakteri bereplikasi selama infeksi ditahap awal dan berperan sebagai reservoir untuk bakteri persisten di dalam granuloma pada infeksi kronik. Beberapa fungsi makrofag pada infeksi *M.tb* adalah fagositosis, induksi produksi antimikroba dan memberikan respon terhadap *interferon gamma* (*IFN-γ*). Makrofag melaksanakan fungsi melalui sejumlah reseptor yang terdapat di permukaan sel.⁹ Setelah diinhalasi oleh pejamu, sebagian kecil (10%) *M.tb* mencapai bronkiolus dan alveolus,¹⁰ dan berinteraksi dengan berbagai reseptor pada makrofag pejamu seperti *Fc receptors* (*FcR*), *complement receptors* (*CR*), *surfactant protein receptors*, *macrophage mannose receptor* (*MMR*), *dectin-1*, *dectin-2*, *DC-SIGN*, *Nods*, dan *Toll-like receptors* (*TLRs*), terutama *TLR2/4* pada makrofag. Reseptor makrofag mengenali ligand pada *M.tb* seperti *lipoarabinomannans* (*LAMs*), *lipomannans*

(LMs), *phosphatidylinositol mannosides* (PIMs), dan *heat shock proteins* (HSPs). Beberapa reseptor pada makrofag yang berinteraksi dengan *M.tb* terutama reseptor permukaan seperti *c-type lectin receptors* (CLRs), *Toll-like receptors* (TLRs), *scavenger receptors*, dan *complement receptors*.⁴

Makrofag mencegah replikasi bakteri dan merekrut sel imun ke tempat terjadinya infeksi¹². Makrofag terlibat dalam proses fagositosis dan aktifasi beberapa jalur sinyal spesifik seperti *Mannose Receptor*, suatu *C-type lectin* transmembran, yang mengikat lipoarabinomannan *M.tb* dan mengaktifasi ekspresi efektor *NF- γ* dan *peroxisome proliferator activated receptor gamma* (PPAR γ) makrofag untuk meningkatkan produksi peptida antimikroba. Peptida antimikroba ini seperti LL-37 memiliki fungsi sinyaling dan fungsi efektor yang mempengaruhi replikasi bakteri maupun untuk rekrutmen dan mengaktifasi netrofil, sel dendritik dan sel T. *M.tb* menurunkan ekspresi MHC kelas II di permukaan makrofag sehingga menghambat interaksi antara antigen dengan sel T spesifik. Selain itu *M.tb* juga mempengaruhi sinyal *IFN- γ* dari sel T yang penting untuk meningkatkan kapasitas antimikroba makrofag selama infeksi (gambar 2).⁹



Gambar 2. Makrofag alveoli dengan sejumlah reseptor untuk mengenali *M.tb*. Dikutip dari Sia⁹

Pengenalan dan Fagositosis *Mycobacterium tuberculosis* oleh Makrofag

Monosit dari sirkulasi memasuki jaringan paru sebagai respon terhadap sinyal yang diberikan oleh makrofag terinfeksi. Monosit ini berdiferensiasi menjadi sel dendritik dan makrofag yang akan mengenali dan melakukan internalisasi *M. tuberculosis* menggunakan sejumlah reseptor

permukaan dan reseptor intraseluler. Sejumlah reseptor pada makrofag berinteraksi dengan *M. tuberculosis*, dari famili reseptor permukaan terutama *c-type lectin receptors* (CLRs), *Toll-like receptors* (TLRs), *scavenger receptors*, dan *complement receptors*.¹¹

CLR adalah famili reseptor yang mengenali struktur karbohidrat pada patogen. Tipe CLR yang paling penting pada infeksi *M.tb* adalah kelompok reseptor transmembrane yaitu *mannose receptor*, *dendritic cell-specific intercellular adhesion 17 molecule-3 grabbing nonintegrin* (DC-SIGN) *dectin-1*, dan *Dectin-2*. *Mannose receptor* adalah CLR yang diekspresikan dalam jumlah besar oleh makrofag alveoli dan mengikat mannose (LAM dan ManLAM) pada dinding sel mikobakteri. Pengenalan dan uptake *mycobacteria* oleh *mannose receptor* menyebabkan produksi sitokin antiinflamasi. *M. tuberculosis* yang masuk ke sel pejamu menggunakan reseptor ini, menyebabkan penghambatan fusi fagolisosom, sehingga bakteri bertahan hidup intraseluler. DC-SIGN adalah CLR yang memegang peranan penting dalam interaksi antara *M.tb* dan sel dendritik, namun reseptor ini juga diekspresikan oleh makrofag. DC-SIGN mengikat ManLAM di dinding sel mikobakteria. Selain itu α -glucan pada kapsul mikobakteria juga data berikatan dengan DC-SIGN. Interaksi *M. tuberculosis* dengan DC-SIGN menyebabkan respon anti inflamasi pada sel dendritik dan menginduksi produksi IL-10. Fungsi utama *Dectin-1* adalah reseptor makrofag untuk β -glucan pada jamur. Dinding sel mikobakteria tidak mengandung β -glucan, sehingga sampai sekarang ligand *dectin-1* pada *M.tb* belum diketahui. Pada sel epitel saluran nafas *dectin-1* berkonyugasi dengan TLR2 meningkatkan ekspresi sitokin akibat stimulasi *M.tb* virulen. Suatu penelitian menunjukkan, *M.tb* virulen dapat menginduksi respon IL-17A melalui konyugasi *dectin-1* dengan TLR4. *Dectin-2* adalah tipe lain *C-type lectin* yang mengikat lipoglycan ManLAM mikobakteri dan menimbulkan respon imun dari Th17.^{14,15}

Dikenal 2 jenis makrofag yaitu M1 dan M2, yang memungkinkan pembatasan atau membiarkan pertumbuhan mikobakteri. Makrofag M1 distimulasi oleh ligand *Toll-like receptor* (TLR) dan *IFN- γ* melalui *signal transducer and activator of transcription 1* (STAT-1). *IFN- γ* menyebabkan fosforilasi STAT-1 yang meningkatkan transkripsi *nitric oxide synthase* sehingga diproduksi *nitric oxide* (NO) dan NO-

derived species. *TNF- α* memberikan perlindungan terhadap infeksi *M. tuberculosis* dengan berikatan dengan reseptor *TNF* sehingga terjadi aktivasi jalur *NF-KB* untuk pembentukan granuloma. Makrofag M1 dapat bertransformasi menjadi M2 akibat protein *early secretory antigenic target (ESAT-6)*. Makrofag M2 membantu respon anti inflamasi dari *T helper 2 (Th2)* yang distimulasi oleh interleukin 4 (IL-4), interleukin 13 (IL-13) dan IL-10 melalui sinyal *STAT6* dan *STAT3*. *M. tuberculosis* dapat menghambat perubahan dari M2 menjadi M1 sehingga mikobakteri dapat persisten dan bertahan hidup di dalam makrofag. Makrofag M2 membantu oksidasi asam lemak dan metabolisme oksidatif sehingga memberikan cadangan energi untuk waktu yang cukup lama.^{16,17}

3. Netrofil

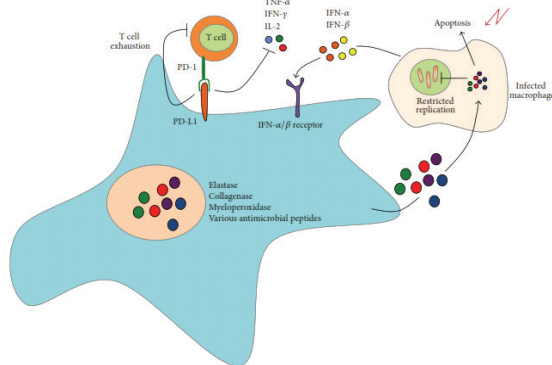
Netrofil menjalankan fungsi efektor dengan mengeluarkan bahan antimikroba yang potensial seperti *TNF- α* , *reactive oxygen species*, *antimicrobial peptides*, pembentukan *extracellular traps (NETs)*, eferositosis sel mieloid terinfeksi dan membantu dendritik memunculkan respon sel limfosit T.^{18,19} Sebaliknya netrofil juga mempengaruhi produksi *IL-10* yang merupakan sitokin anti inflamasi yang membatasi kerja antimikobakterial.²⁰ Terdapat bukti penelitian pada manusia yang menunjukkan bahwa netrofil pada stadium lanjut dari infeksi dapat menimbulkan perubahan patologi dan mempengaruhi progresifitas penyakit. Netrofil secara langsung berkontribusi dengan membantu nekrosis paru, likuefaksi granuloma dan kolapsnya fungsi paru. Interferon gamma mengatur rekrutmen dan fungsi netrofil melalui hambatan terhadap *IL-1* dan *IL-17*.²¹

Netrofil di sirkulasi dapat bergerak menuju jaringan yang terinfeksi seperti parenkim paru karena pengaruh sitokin yang menyebabkan netrofil teraktivasi dan selanjutnya memfagositosis patogen di tempat tersebut. Selain itu netrofil juga mengeluarkan sejumlah sitokin yang menimbulkan rekrutmen dan aktivasi sel sistem imun alamiah lain sehingga netrofil berkontribusi dalam respon imun seluler terhadap infeksi *M.t*.²¹ Salah satu sitokin yang diproduksi netrofil adalah *tumor-necrosis factor-alpha (TNF- α)*, yang akan menstimulasi sel dendritik dan makrofag untuk berdiferensiasi dan teraktivasi, sebagai respon yang sangat penting pada infeksi *M.tb*. *TNF- α* mempunyai peran

protektif terhadap infeksi *M.tb* dan memiliki peran utama dalam pertahanan pejamu terhadap patogen intraseluler. Sitokin ini membantu proses fagositosis, aktivasi limfosit T dan berperan dalam pembentukan granuloma. Pada infeksi *M.tb*, netrofil juga melepaskan kemokin *IL-8*, yang memiliki peran utama dalam rekrutmen leukosit ke area pembentukan granuloma dan juga menyebabkan *respiratory burst* pada netrofil.²³

Netrofil juga memiliki gen untuk memproduksi *IFN* yang bersifat respon imun spesifik terhadap infeksi tuberkulosis.⁹ Rekrutmen netrofil ke parenkim paru yang terinfeksi akan dihambat oleh sitokin *interferon-gamma (IFN- γ)*. Meskipun *IFN- γ* adalah sitokin proinflamasi, namun sitokin ini menghambat akumulasi netrofil dan mengganggu survival netrofil yang bertujuan agar tidak terlalu banyak netrofil yang direkrut ke tempat infeksi. Rekrutmen netrofil dihambat oleh *IFN- γ* melalui hambatan terhadap produksi *IL-17*, yang merupakan sinyal penting dalam rekrutmen netrofil. Penurunan kadar *IL-17* menyebabkan penurunan *neutrophil hematopoietic factor* dan *granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)*.²¹

Selama terjadi infeksi, netrofil yang telah memfagosit bakteri mengeluarkan efektor antimikroba dari granulanya dan dia juga berperan sebagai sel efektor yang poten yang dapat memediasi aktifitas antimikrobakterial dan imunopatologi pada manusia.⁹ Antimikroba yang dikeluarkan netrofil berupa enzim enzim seperti *elastase*, *collagenase* dan *myeloperoxidase* yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri di dalam makrofag terinfeksi. Enzim dari netrofil ini membantu proses apoptosis makrofag terinfeksi sehingga membatasi lama hidup bakteri yang tumbuh dalam makrofag. Namun enzim netrofil ini sebaliknya juga dapat menyebabkan kerusakan jaringan paru dan juga bisa menimbulkan respon inflamasi yang berlebihan. Penelitian menunjukkan peran penting *programmed death ligand 1 (PD-L1)*, molekul yang terdapat di permukaan sel dalam mengatur respon sel T selama infeksi oleh *M.tb*. Netrofil mengekspresikan *PD-L1* yang akan berinteraksi dengan reseptor limfosit *programmed death receptor-1 (PD-1)*. Interaksi ini menentukan perjalanan penyakit infeksi kronik akibat limfosit kehilangan fungsi dan kematian limfosit (gambar 3).²⁰



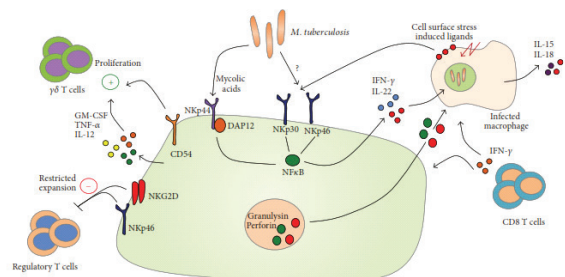
Gambar 3. Netrofil merupakan sel utama dari sistem imun alamiah pada sputum maupun cairan *bronchoalveolar lavage* (BAL) pasien tuberculosis paru aktif.⁹

Netrofil juga membantu mekanisme efektor makrofag alveolar dalam membunuh *M.tb* melalui beberapa cara. Salah satunya adalah dengan pembentukan *neutrophil extracellular traps* (NETs), yang mengandung kromatin yang dekondensasi, histon, protein granul azurofilik, *myeloperoxidase*, dan protein sitosol yang dapat menghambat mikobakteri sehingga mencegah penyebaran *M.tb* ke organ lain. Pembentukan struktur ini oleh netrofil diperkirakan tidak hanya bertujuan untuk membatasi penyebaran bakteri tapi juga untuk meningkatkan kadar zat antimikroba yang dihasilkan sehingga lebih efektif. Selain itu pembentukan NET yang diinduksi oleh *M.tb* juga menyerap zat toksik untuk melindungi jaringan sekitar dari kerusakan. Makrofag juga mendapatkan dan menggunakan peptide antimikroba yang berasal dari NET yang difagositosis seperti *Heat shock protein 72* (*Hsp72*) yang dilepaskan oleh NET. Setelah melakukan fagositosis bakteri, netrofil mengalami suatu mekanisme yang dikenal dengan *phagocytosis-induced cell death* (PICD) yang bertujuan untuk membersihkan netrofil tersebut dengan proses eferositosis. Pada proses tersebut netrofil mengalami perubahan spesifik pada permukaannya seperti *phosphatidylserine* dan lipid teroksidasi terekspose ke permukaan sehingga mereka dikenali oleh reseptor permukaan makrofag. Proses PICD dimulai setelah fagositosis partikel yang diopsonisasi oleh komplemen atau antibodi atau fagositosis bakteri utuh. Fagositosis beberapa bakteri seperti *M.tb*, *E.coli*, dan *Neisseria gonorrhoeae* oleh netrofil secara signifikan meningkatkan kecepatan apoptosis

netrofil dan menghambat terjadinya lisis nekrotik netrofil yang dapat merusak lingkungan sekitar akibat dikeluarkannya zat antimikroba dari granula netrofil.^{24,25}

4. Sel NK

Sel *Natural killer* (NK) mempunyai kemampuan untuk membatasi replikasi *M. tuberculosis* dengan menghasilkan sejumlah mediator terlarut seperti *GM-CSF*, *IL-12*, *TNF-α*, *IL-22*, dan *IFN-γ*. Mediator ini meningkatkan fungsi antimikroba dari makrofag yang terinfeksi dan mengaktifkan respon sel T spesifik selama infeksi oleh *M. tuberculosis*. Faktor antimikroba dari sel seperti granulyisin dan perforin secara tidak langsung membatasi pertumbuhan *M.tb* dengan melisis sel pejamu yang terinfeksi. Beberapa penelitian melaporkan sel NK secara tidak langsung dapat mengenali *M.tb-derived mycolic acids* melalui reseptor *NKp44*. Selain pengenalan ligand *M.tb* secara tidak langsung, reseptor *NKp30* dan *NKp46* mengenali sejumlah *stress molecules* yang diekspresikan di permukaan sel pejamu yang terinfeksi (Gambar 4).⁹



Gambar 4. Pembatasan replikasi *M. tuberculosis* oleh sel NK.⁹

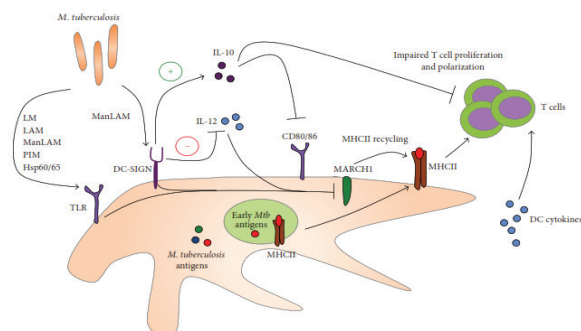
Beberapa komponen dinding sel *M.tb* dikenali dan berikatan dengan reseptor *NKp44* pada sel NK.²⁶ Sel yang terinfeksi *M.tb* akan melisis dan merangsang makrofag untuk memproduksi *IFN-γ* dan *IL-22*, yang meningkatkan fusi fagolisosom sehingga menghambat replikasi *M.tb* dan merangsang produksi *IFN-γ* oleh limfosit T CD8+. Efek ini dimediasi oleh *IL-15* dan *IL-18* dari makrofag terinfeksi. Selain itu mekanisme kontrol infeksi juga terjadi melalui produksi *TNF-α* dan *IL-12* yang menyebabkan proliferasi sel $\gamma\delta$ T.⁹

5. Sel dendritik

Sel dendritik secara fungsional berada diantara respon imun alamiah dan respon imun didapat. Peran utama sel dendritik adalah presentasi

antigen, aktifitas kostimulasi dan produksi sitokin dalam jumlah besar yang akan bekerja terhadap limfosit *cluster of differentiation (CD) 4*.²⁶ Peran sel dendritik pada imunitas terhadap tuberkulosis masih kontroversial. Beberapa bukti menunjukkan sel dendritik mengeskpresikan *CD209* atau reseptor *DC-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing non-integrin (DC-SIGN)* sebagai tempat masuk *M.tb* ke dalam sel dendritik. Dalam keadaan normal *CD209* adalah reseptor untuk *CD54*, suatu *intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1)* yang terdapat pada sel endotel yang berfungsi meacu migrasi sel dendritik. *CD209* bergabung dengan *lipoarabinomannan mannose (ManLAM)* *M.tb* dan melakukan penetrasi ke dalam sel. Penetrasi ini merusak aktifitas sel dendritik dengan meningkatkan produksi *IL-10* dan menurunkan produksi *IL-12*, sehingga terjadi supresi terhadap aktifitas limfosit T. Sel dendritik adalah *APC* primer yang mengawali respon imun didapat karena sel ini mampu mempresentasikan antigen, memiliki peran sebagai kostimulator dan membantu sekresi sitokin oleh sel *T-helper*.⁹

Sel dendritik mengenali sejumlah komponen *M.tb* secara langsung melalui *TLRs* dan *DC-SIGN*. *M. tuberculosis* mempengaruhi pematangan sel dendritik dan ekspresi *CD80/CD86* melalui induksi mediator immunosupresif *IL-10*. Perlekatan *TLR* dan *DC-SIGN* selama infeksi *M.tb* menurunkan *MARCH1*, suatu ligase ubiquitin yang penting untuk *recycling* molekul MHC kelas II di permukaan sel. Penurunan *MARCH1* selama infeksi awal *M.tb* kemungkinan memiliki peranan dalam membatasi antigen yang dipresentasikan dan mempersempit respon imun didapat pada infeksi tuberkulosis pada manusia (gambar 5).⁹



Gambar 5. Sel dendritik merupakan *APC* primer pada sistem imun dan memainkan peran sentral dalam aktifasi dan diferensiasi sel T dengan mempresentasikan peptide antigenic kepada sel T⁹

KESIMPULAN

Sel sistem imun alamiah yang terdiri makrofag, netrofil, sel dendritik, sel *NK* dan sel epitel saluran nafas memainkan peranan penting dalam imunitas terhadap *M.tuberculosis*. Makrofag merupakan mekanisme pertahanan lini pertama terhadap *M.tb*. Selain fungsi fagositosis, makrofag berperan dalam menginduksi jalur antimikroba dan memberikan respon terhadap *IFN-γ*. Fungsi netrofil membunuh bakteri melalui sejumlah enzim dan juga memberikan respon kepada *M. tuberculosis* dengan melepaskan *extracellular traps*. Netrofil secara cepat melepaskan kandungan peptide antimikroba, *ROS*, dan melepaskan benang DNA ekstraseluler jika ada infeksi mikobakteri. Sel dendritik menjembatani respon imun alamiah dan respon imun didapat dengan berfungsi sebagai *APC*, berperan sebagai kostimulator dan merangsang sekresi sejumlah sitokin dari *T helper*. Sel *NK* berperan dalam fungsi sitolitik dan sel epitel saluran nafas berperan sebagai *APC*. Pengetahuan tentang peranan berbagai sel dari sistem imun alamiah pada tuberkulosis dapat digunakan untuk memahami diversitas respon terhadap *M. tuberculosis*.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Global tuberculosis report. 2018. Available online at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
2. Jee B. Understanding the early host immune response against Mycobacterium tuberculosis. Centr Eur J Immunol 2020; 45 (1): 99-103
3. Zuniga J, Torres-Garcia D, Santos-Mendoza T, Rodriguez-Reyna TS, Granados J, Yunis EJ. Cellular and humoral mechanisms involved in the control of tuberculosis. Clinical and Developmental Immunology.2012; Article ID 193923, 18 pages doi:10.1155/2012/193923
4. De Martino M, Lodi L, Galli L and Chiappini E. Immune response to Mycobacterium tuberculosis: A Narrative Review. Front. Pediatr.2019;7:350. doi: 10.3389/fped.2019.00350
5. Bermudez, L.E.; Goodman, J. Mycobacterium tuberculosis invades and replicates within type II alveolar cells. Infect. Immun. 1996; 64: 1400–1406.

6. Li Y, Wang Y, Liu X. The role of airway epithelial cells in response to mycobacteria infection. *Clin Dev Immunol*. 2012;791392. doi: 10.1155/2012/791392
7. Harrieff MJ, Cansler ME, Toren KG, Canfield ET, Kwak S, Gold MC, et al. Human lung epithelial cells contain *Mycobacterium tuberculosis* in a late endosomal vacuole and are efficiently recognized by CD8+ T cells. *PLoS ONE*. 2014; 9: e97515. doi: 10.1371/journal.pone.0097515
8. Echeverria-Valencia G, Flores-Villalva S.; Espitia CI. Virulence factors and pathogenicity of *Mycobacterium*. In *Mycobacterium-research and development*; Tech: Rijeka, Croatia, 2018; pp. 231–255.
9. Sia JK, Georgieva M, Rengarajan J. 2015. Innate immune defenses in human tuberculosis: An overview of the interactions between *Mycobacterium tuberculosis* and innate immune cells. *Journal of Immunology Research*. 2015; Article ID 747543, 12 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/747543>
10. Philips JA, Ernst JD. Tuberculosis pathogenesis and immunity. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2012; 7: pp. 353–384
11. Kleinnijenhuis J, Oosting M, Joosten LAB, Netea MG, Crevel MV. Innate immune recognition of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clinical and Developmental Immunology*. 2011; Article ID 405310, 12 pages doi:10.1155/2011/405310
12. Liu CH, Liu H, Ge B. Innate immunity in tuberculosis: host defense vs pathogen evasion. *Cellular & Molecular Immunology*. 2017; 14 :963–975
13. Lee J, Hartman M, Kornfeld H. Macrophage apoptosis in tuberculosis. *Yonsei Med J*. 2009; 50: 1–11
14. Van de Veerdonk FL, Teirlinck AC, Kleinnijenhuis J, Kullberg BJ, van Crevel R, van der Meer JW, Joosten LA, Netea MG. *Mycobacterium tuberculosis* induces IL-17A responses through TLR4 and dectin-1 and is critically dependent on endogenous IL-1. *J Leukoc Biol*. 2010; 88:227–32.
15. Lim YJ, Yi MH, Choi JA, Lee J, Han JY, Jo SH. Roles of endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis in M1-polarized macrophages during mycobacterial infections. *Sci. Rep*. 2016; 6: 37211.
16. Mills, C.D. M1 and M2 macrophages: Oracles of health and disease. *Crit. Rev. Immunol*. 2012; 32: 463–488.
17. Bloom BR. Pathogenesis of pulmonary tuberculosis: in *An interplay between tissue-damaging and macrophage activating immune responses: dual mechanisms that control bacillary multiplication*, B. R. Bloom, Ed., American Society for Microbiology, Washington, DC, USA. 1994; pp. 459–484,
18. Ernst JD. Macrophage receptors for *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun*. 1998; 66(4):1277–81. doi: 10.1128/IAI.66.4.1277-1281.1998. PMID: 9529042; PMCID: PMC108049.
19. Zhang Y, Zhou Y, Lou J, Li J, Bo L, Zhu K, et al. PD-L1 blockade improves survival in experimental sepsis by inhibiting lymphocyte apoptosis and reversing monocyte dysfunction. *Crit Care*. 2010; 14:R220.doi: 10.1186/cc935
20. Nandi B, Behar SM. Regulation of neutrophils by interferon-gamma limits lung inflammation during tuberculosis infection. *J. Exp. Med*. 2011; 208: 2251–2259.
21. Barrios-Payán J, Aguilar-León D, Lascurain-Ledezma R, Hernández-Pando R. Neutrophil participation in early control and immune activation during experimental pulmonary tuberculosis. *Gac. Med. Mex*. 2006; 142: 273–281.
22. Pokkali S, Rajavelu P, Sudhakar R, Das SD. Phenotypic modulation in *Mycobacterium tuberculosis* infected neutrophil during tuberculosis. *Indian J. Med. Res*. 2009; 130: 185–192
23. McCracken JM, Allen LA. Regulation of human neutrophil apoptosis and lifespan in health and disease. *J. Cell Death*. 2014; 7: 15–23
24. Arora P, Foster EL, Porcelli SA. CD1d and natural killer T cells in immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Adv Exp Med Biol*. 2013; 783:199–223. doi: 10.1007/978-1-4614-6111-1_11

25. Khan N, Vidyarthi A, Pahari S, Agrewala JN. Distinct strategies employed by dendritic cells and macrophages in restricting Mycobacterium tuberculosis infection: different philosophies but same desire. *Int Rev Immunol*. 2016; 35:386–98. doi: 10.3109/08830185.2015.1015718

Tingkat Pengetahuan Ibu Menyusui tentang Vaksin Covid-19 di Kota Pekanbaru

Arfianti Arfianti^{1*}, Shesilia Putri Deani², Fifi Chandra³, Noviardi⁴

ABSTRACT

Covid-19 is an acute respiratory tract infection (ARIs) caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Breastfeeding women are at risk to suffer severe Covid-19 when infected by SARS-CoV-2, hence Covid-19 vaccination is very important for this population. The purpose of this study was to determine the level of knowledge of breastfeeding women about the Covid-19 vaccine in Pekanbaru City and its association with vaccination status. This was a cross-sectional analytical study that involved 216 breastfeeding women recruited in five health centers in Pekanbaru City. Their knowledge about Covid-19 vaccine was measured using a validated questionnaire. Of the 216 breastfeeding women, 95 respondents had received at least one dose of vaccination (43.9%) with Sinovac being a predominant type of vaccination (72.7%). A total of 113 subjects (52.3%) demonstrated good knowledge whereas 103 of them (47.7%) had poor knowledge about Covid-19 vaccine. Further, the level of knowledge among breastfeeding women showed a significant association with Covid-19 vaccination status ($p=0,02$). In conclusion, Covid-19 vaccination status of breastfeeding women in Pekanbaru City is significantly associated with by their levels of knowledge.

Keywords: Covid-19 vaccination, Covid-19 vaccine, knowledge level

Coronavirus disease 2019 (Covid-19) termasuk infeksi saluran pernapasan akut (ISPA) dengan penularan yang sangat cepat yang disebabkan oleh virus zoonosis. Penyakit ini dilaporkan pertama kali berupa kasus pneumonia berat yang tidak diketahui penyebabnya pada akhir tahun 2019 di Wuhan, sebuah kota besar yang berada di Provinsi Hubei, Cina.¹ Tidak butuh waktu yang lama, virus ini menyebar keseluruh penjuru dunia. Kasus kematian pertama akibat infeksi ini dilaporkan pada tanggal 11 Januari 2020. Karena penyebaran yang sangat cepat ke banyak negara ini, pada tanggal 30 Januari 2020 WHO menetapkan wabah ini sebagai *Public Health Emergency*

of International Concern (PHEIC). Lalu, pada tanggal 11 Februari 2020, WHO memberi nama penyakit ini dengan sebutan Covid-19 dan virus yang menyebabkannya dinamakan dengan SARS-CoV-2 oleh *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV).^{2,3}

Tingkat penularan virus ini sangat cepat, terutama melalui penularan langsung yang dapat terjadi melalui droplet atau percikan cairan dengan ukuran yang sangat kecil. Percikan ini dapat berasal dari orang yang terinfeksi yang mengalami bersin ataupun batuk.⁴ Gambaran klinis pasien yang terkonfirmasi Covid-19 bervariasi dari yang tidak menunjukkan gejala klinis atau asimtomatik sampai penyakit paru yang fatal yaitu *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS).⁵

Salah satu upaya untuk menekan angka penularan dan kematian akibat Covid-19 adalah dilakukannya vaksinasi Covid-19. Selain itu, vaksinasi Covid-19 juga diharapkan untuk mencegah gejala berat jika terinfeksi virus ini.⁶ Vaksin merupakan produk atau agen biologis

* Corresponding author: evi_anti@yahoo.com

¹ KJFD Biologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia.

² Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia.

³ KJFD Ilmu Kesehatan Masyarakat-Kesehatan Kerja, Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia.

⁴ KJFD Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia.

yang dapat berupa virus utuh maupun tidak seperti mRNA, protein rekombinan yang berguna untuk merangsang kekebalan spesifik secara aktif terhadap suatu penyakit tertentu.⁷ Pada proses pembuatan dan pengembangan vaksin, secara umum vaksin terbagi menjadi empat jenis, yaitu vaksin virus, vaksin berbasis protein, vaksin berbasis vektor virus, dan berbasis asam nukleat. Vaksin virus terbagi dua, yaitu vaksin inaktif (*inactivated*) dan vaksin yang dilemahkan (*live-attenuated*), contoh vaksin inaktif adalah Sinovac dan Sinopharm. Kemudian, vaksin berbasis protein yang memanfaatkan protein antigenik virus yang diproduksi dengan menggunakan teknik rekombinan, contoh vaksin jenis ini adalah Novavax. Setelah itu, vaksin berbasis vektor virus yang terbagi menjadi dua, yaitu vektor replikatif dan vektor non-replikatif, contoh vaksin vektor non-replikatif adalah AstraZeneca. Lalu, vaksin berbasis asam nukleat juga terbagi dua yaitu vaksin berbasis DNA dan vaksin berbasis mRNA, contoh vaksin berbasis mRNA adalah Moderna dan Pfizer.^{8, 9, 10}

Melalui kolaborasi multinasional antara industri farmasi dan lembaga riset dunia memungkinkan vaksin Covid-19 dapat digunakan hanya dalam waktu kurang dari satu tahun. Padahal umumnya pengembangan vaksin membutuhkan waktu lebih dari sepuluh tahun. Pada 16 Maret 2020 telah dilakukan pengembangan kandidat vaksin Covid-19 pertama berbasis *messenger ribonucleic acid* (mRNA) oleh perusahaan Moderna Inc yang berbasis di Amerika Serikat.¹¹ Sampai akhir tahun 2021 di Indonesia telah terdapat beberapa vaksin yang mendapatkan persetujuan penggunaan dalam kondisi darurat atau *Emergency Use Authorization* (EUA) dari BPOM, yaitu Sinovac, AstraZeneca, Sinopharm, Moderna, Pfizer, dan Novavax.¹²

Vaksinasi pada ibu menyusui di Indonesia dimulai pertama kali pada tanggal 2 Agustus 2021 bersamaan dengan dimulainya vaksinasi pada ibu hamil. Vaksinasi pada ibu hamil dan menyusui dilakukan berdasarkan rekomendasi Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia (POGI) dan vaksin yang direkomendasikan adalah vaksin inaktif dan mRNA.¹³ Pengetahuan ibu menyusui tentang vaksin Covid-19 merupakan hal yang sangat penting dalam penerimaan vaksinasi Covid-19, karena akan memengaruhi cakupan vaksinasinya.

Pengetahuan dapat muncul dari berbagai sumber, salah satunya dari informasi yang dibagikan diberbagai media informasi. Informasi mengenai vaksin dan perkembangannya selalu diperbarui setiap harinya diberbagai media informasi, sehingga untuk mendapatkan perkembangan terbaru mengenai vaksin sangatlah mudah, terutama informasi mengenai vaksin Covid-19. Namun, dibalik banyaknya informasi yang beredar ada oknum-oknum tertentu yang memanfaatkan keadaan dengan cara menyebarkan informasi yang tidak benar ataupun yang belum terbukti kebenarannya, biasanya informasi ini disebut dengan berita hoaks. Contohnya berita hoaks yang dapat memengaruhi pandangan masyarakat tentang vaksin Covid-19 saat ini. Salah satu informasi yang pernah beredar adalah tentang keamanan dan kehalalan vaksin, sehingga karena informasi inilah masyarakat jadi ragu bahkan khawatir untuk melakukan vaksinasi Covid-19. Oleh karena itu, diperlukan pengetahuan dan pemahaman yang baik tentang vaksinasi Covid-19 ini. Pemahaman yang baik ini dapat dilakukan dengan cara mengolah informasi-informasi dengan benar dan tidak langsung percaya jika belum ada bukti ataupun data tentang kebenaran informasi tersebut. Berdasarkan survei yang pernah dilakukan di beberapa provinsi di Sumatera, Sulawesi, dan kepulauan Nusa Tenggara tingkat pengetahuan masyarakat tentang rencana pemerintah melakukan vaksinasi secara nasional adalah sekitar 65-70%.^{14, 15} Selain itu, berdasarkan penelitian lain yang pernah dilakukan, sebesar 51,9% ibu menyusui sudah memiliki pengetahuan baik terkait dengan vaksin Covid-19.¹⁶

METODE

Penelitian ini merupakan studi observasional analitik *cross sectional* yang bertujuan untuk mengetahui tingkat pengetahuan ibu menyusui tentang vaksin Covid-19 dan hubungannya dengan status vaksinasi Covid-19 di Kota Pekanbaru. Penelitian dilakukan pada lima puskesmas kecamatan di Kota Pekanbaru. Lima kecamatan dipilih menggunakan teknik *purposive sampling* yang didasarkan pada jumlah populasi terbanyak dan juga daerah yang sering berada pada zona merah saat tingginya angka kasus Covid-19 di Kota Pekanbaru.

Populasi pada penelitian ini adalah semua ibu menyusui di Kota Pekanbaru. Sampel penelitian ini adalah ibu menyusui yang berdomisili di lima kecamatan di Kota Pekanbaru dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi adalah ibu menyusui yang bersedia menjadi responden pada penelitian ini, sedangkan kriteria eksklusi adalah ibu menyusui yang sedang terkonfirmasi Covid-19. Pengambilan sampling penelitian ini adalah dengan menggunakan teknik *proportional sampling* yaitu dengan mengambil proporsi sampel pada setiap kecamatan berdasarkan dari jumlah populasi ibu menyusunya. Besar sampel minimal yang digunakan pada penelitian ini adalah 216 responden. Variabel terikat pada penelitian ini adalah status vaksinasi Covid-19, sedangkan variabel bebas pada penelitian ini adalah tingkat pengetahuan ibu menyusui.

Kuesioner didistribusikan secara langsung kepada responden dengan bantuan petugas puskesmas dan kader posyandu. Uji validitas dan reliabilitas kuesioner dilakukan pada 30 responden. Uji validitas dan reliabilitas didasarkan pada nilai *Cronbach alpha*. Kuesioner yang digunakan pada penelitian ini dimodifikasi dan dikombinasikan dari kuesioner Mohamed *et al.* dan Jayagobi *et al.*^{17,18}

Kuesioner terdiri dari 3 bagian, yaitu bagian A tentang demografi, bagian B tentang status kesehatan, dan bagian C tentang pengetahuan seputar Covid-19 dan vaksin Covid-19. Pilihan jawaban untuk bagian C yaitu benar, salah, dan tidak tahu. Nilai 0 untuk jawaban tidak tahu, 1 untuk jawaban yang tidak tepat, dan 2 untuk jawaban yang tepat. Tingkat pengetahuan dibagi menjadi pengetahuan baik dan pengetahuan kurang. Penentuan pengetahuan baik dan kurang adalah

berdasarkan nilai *cut off point*. Pengetahuan baik apabila total skor yang diperoleh $\geq$ *cut off point*, sedangkan pengetahuan kurang apabila total skor yang diperoleh $<$ *cut off point*. Data terdistribusi normal jika nilai signifikansi pada *Kolmogorov-Smirnov* dengan responden lebih dari 50 diperoleh hasil $\geq 0,05$. Apabila data yang terdistribusi normal, maka nilai *cut off point* menggunakan *mean* dan apabila data tidak terdistribusi normal, maka nilai *cut off point* menggunakan *median*. Hasil uji distribusi tingkat pengetahuan menunjukkan $p=0,000$ yang berarti data terdistribusi tidak normal sehingga nilai *cut off point* menggunakan median. Median untuk tingkat pengetahuan adalah 9.

Data yang telah diperoleh akan dikelompokkan, diolah, dianalisis dan disajikan dalam bentuk tabel distribusi dan tabel analisis univariat dan bivariat untuk mengambil kesimpulan. Analisis univariat dilakukan pada setiap variabel untuk mendeskripsikan variabel penelitian menggunakan tabel frekuensi. Uji distribusi data menggunakan uji *Kolmogorof-Smirnov*. Analisis bivariat untuk mengetahui hubungan antara variabel bebas dan variabel terikat pada penelitian ini dianalisis menggunakan uji *Chi-Square* dan dianggap bermakna jika $p < 0.05$.

HASIL

Karakteristik Responden

Total kuesioner yang didistribusikan kepada responden adalah sebanyak 240 kuesioner, namun terdapat 24 kuesioner dengan data tidak lengkap, sehingga dieksklusikan dan hanya 216 kuesioner yang diikutsertakan dalam analisis. Karakteristik sosiodemografi responden penelitian disajikan pada tabel 1.

Tabel 1 Karakteristik Sociodemografi Responden

Karakteristik	n (%)
Usia	
21-34 tahun	161 (74,5)
≥35 tahun	55 (25,5)
Agama/Keyakinan	
Islam	208 (96,3)
Kristen	6 (2,8)
Katolik	1 (0,5)
Buddha	1 (0,5)
Hindu	0 (0)
Konghucu	0 (0)
Status Pernikahan	
Menikah	215 (99,5)
Tidak menikah	0 (0)
Berceraai	1 (0,5)
Tingkat pendidikan	
TS/SD/SMP/SMA	145 (67,1)
PT	71 (32,9)
Pekerjaan	
Tidak bekerja/IRT	176 (81,5)
Wiraswasta	25 (11,6)
Sektor Pemerintahan	4 (1,9)
Sektor Kesehatan	1 (0,5)
Sektor Pendidikan	10 (4,6)
Lainnya	0 (0)
Penghasilan	
< Rp 3.049.675	147 (68,1)
≥ Rp 3.049.675	69 (31,9)
Usia anak terakhir (bungsu)	
< 12 bulan	136 (63)
> 12 bulan	80 (37)

Ket; TS= Tidak Sekolah; PT= Pendidikan Tinggi; IRT=Ibu Rumah Tangga

Hasil penelitian menunjukkan sebagian besar responden berada di rentang usia 21-34 tahun (74,5%), beragama islam (96,3%) dan hampir semua responden dengan status menikah (99,5%), Sebanyak 67,1% memiliki jenjang pendidikan dasar sampai menengah atau bahkan tidak pernah mengenyam pendidikan formal. Sebanyak 81,5% responden tidak bekerja atau ibu

rumah tangga (IRT) dan hanya 1 responden (0,5%) yang bekerja di sektor kesehatan. Kemudian untuk kategori penghasilan yang dikelompokkan berdasarkan UMR Kota Pekanbaru, mayoritas responden berpenghasilan dibawah UMR (68,1%). Selanjutnya, kategori usia anak terakhir (bungsu) yang paling banyak adalah anak berusia < 12 bulan sebanyak 63%. Tabel 2 berikut menyajikan karakteristik klinis responden penelitian.

Tabel 2 Karakteristik Klinis Responden

Karakteristik	n (%)
Penyakit Komorbid	
Tidak ada	198 (91,7)
Jantung	0 (0)
Diabetes Melitus	0 (0)
Penyakit Paru	3 (1,4)
Hipertensi	7 (3,2)
Kanker/tumor	0 (0)
Lainnya	8 (3,7)
Riwayat Covid-19	
Tidak pernah	201 (93,1)
Pernah, kurang dari 3 bulan yang lalu	1 (0,5)
Pernah, lebih dari 3 bulan yang lalu	14 (6,5)
Vaksinasi Covid-19	
Sudah, 2 dosis	77 (35,6)
Sudah, 1 dosis	18 (8,3)
Belum	121 (56)
Jenis vaksin Covid-19 yang diterima	
Sinovac	69 (72,7)
Sinopharm	2 (2,1)
AstraZeneca	4 (4,2)
Moderna	1 (1)
Pfizer	16 (16,8)
Tidak tahu	3 (3,2)
Kondisi kesehatan	
Baik/sehat	211 (97,7)
Tidak baik/kurang sehat	5 (2,3)

Hasil penelitian menunjukkan sebagian besar responden (91,7%) tidak memiliki penyakit komorbid, 3,2% memiliki penyakit hipertensi, 1,4% dengan penyakit paru, dan 3,7% lainnya mengaku memiliki penyakit komorbid lainnya antara lain maag, gangguan kolesterol, hipertiroid, dan kista. Berkaitan dengan riwayat Covid-19, terdapat 14 responden (6,5%) yang pernah terkonfirmasi Covid-19, tetapi sudah lebih dari 3 bulan yang lalu dan hanya 1 orang (0,5%) yang terkonfirmasi Covid-19 kurang dari 3 bulan yang lalu. Berdasarkan data status vaksinasi Covid-19, 35,6% sudah melakukan vaksinasi Covid-19 dua dosis, 8,3% baru mendapatkan vaksinasi satu dosis dan 56% ibu menyusui belum mendapatkan vaksinasi Covid-19. Selanjutnya, untuk kategori

jenis vaksin Covid-19 yang diterima, 72,7% mendapat vaksin Sinovac, 16,8% mendapat vaksin Pfizer, 4,2% mendapat vaksin AstraZeneca, 2,1% mendapat vaksin Sinopharm, 1% mendapat vaksin Moderna, dan 3,2% menjawab tidak tahu. Sebagian besar (97,7%) responden mengaku memiliki kondisi kesehatan yang baik, hanya 2,3% merasa mengalami gangguan kesehatan.

Pengetahuan Ibu Menyusui tentang Vaksinasi Covid-19

Pengetahuan ibu menyusui tentang vaksinasi Covid-19 dikelompokkan menjadi baik dan kurang. Distribusi pengetahuan ibu menyusui dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3 Pengetahuan Ibu Menyusui tentang Vaksinasi Covid-19

Pengetahuan	N	%
Baik	113	52,3
Kurang	103	47,7

Hasil penelitian menunjukkan sebanyak 52,3% ibu menyusui memiliki pengetahuan baik dan 47,7% memiliki pengetahuan kurang tentang vaksinasi Covid-19.

Kuesioner pengetahuan tentang vaksinasi Covid-19 pada ibu menyusui terdiri dari 7 pertanyaan dengan distribusi seperti disajikan dalam tabel 4 berikut.

Tabel 4 Soal Pengetahuan Ibu Menyusui tentang Vaksinasi Covid-19

No	Soal Pengetahuan	Skor Pengetahuan [n (%)]	
		Salah	Benar
1.	Vaksinasi Covid-19 saat ini dianjurkan untuk ibu menyusui.	64 (29,6)	152 (70,4)
2.	Vaksin bekerja dengan cara melatih sistem kekebalan tubuh untuk menghasilkan antibodi lebih cepat jika terjadi infeksi Covid-19.	52 (24,1)	164 (75,9)
3.	Saat ini vaksin Covid-19 sudah diizinkan untuk balita (bayi lima tahun).	112 (51,9)	104 (48,1)
4.	Tidak banyak data yang menyebutkan bahwa Covid-19 ditularkan melalui ASI.	132 (61,1)	84 (38,9)
5.	Ibu menyusui dengan penyakit penyerta seperti gula darah, tekanan darah tinggi, dan penyakit jantung yang tidak terkontrol tetap dapat diberikan vaksin Covid-19.	118 (54,6)	98 (45,4)
6.	Vaksinasi Covid-19 tidak aman untuk ibu menyusui.	94 (43,5)	122 (56,5)
7.	Vaksin Covid-19 menggunakan virus corona yang tidak aktif atau dilemahkan sebagai antigennya.	87 (40,3)	129 (59,7)

Berdasarkan tabel tersebut didapatkan bahwa lebih dari 50% ibu menyusui masih salah dalam menjawab pertanyaan yang berkaitan dengan pemberian vaksin Covid-19 pada balita, penularan Covid-19 melalui ASI dan syarat vaksinasi Covid-19 pada ibu dengan penyakit komorbid.

Hubungan Tingkat Pengetahuan dengan Status Vaksinasi Covid-19 Pada Ibu Menyusui

Tabel 5 menyajikan hubungan tingkat pengetahuan dengan status vaksinasi Covid-19 pada ibu menyusui.

Tabel 5 Hubungan Tingkat Pengetahuan dengan Status Vaksinasi Covid-19 pada Ibu Menyusui

Karakteristik Responden	Status Vaksinasi n (%)		p-value	PR (95% CI)
	Belum Vaksin	Sudah Vaksin		
Tingkat Pengetahuan				
Kurang	66 (64,1)	37 (35,9)	0,02	1,88 (1,09-3,25)
Baik	55 (48,7)	58 (51,3)		

Tabel 5. memperlihatkan hubungan yang bermakna antara tingkat pengetahuan dengan status vaksinasi Covid-19 pada ibu menyusui ($p = 0,02$). Hasil menunjukkan ibu menyusui dengan tingkat pengetahuan kurang memiliki kecenderungan 1,88

kali untuk belum melakukan vaksinasi Covid-19 dibanding dengan ibu yang memiliki tingkat pengetahuan baik (95% CI 1,09-3,25).

PEMBAHASAN

Karakteristik Sosiodemografi dan Klinis Responden

Pada penelitian ini mayoritas responden berusia 21-34 tahun (74,5%). Sementara pada penelitian lain di Singapura tentang penerimaan vaksinasi pada ibu menyusui, 66,7% ibu menyusui juga berada pada rentang usia 21-34 tahun.¹⁸ Artinya, ibu menyusui pada kedua penelitian ini masih berada pada rentang usia reproduksi. Kemudian, sebagian besar responden pada penelitian ini merupakan ibu menyusui yang menganut agama islam yaitu sebesar 96,3%. Hal ini sesuai dengan penduduk Indonesia yang memang mayoritas beragama islam. Pada survei yang dilakukan WHO, ITAGI, UNICEF, dan KEMENKES RI tentang penerimaan vaksin Covid-19 di Indonesia, sebesar 73% responden dari seluruh Indonesia menganut agama islam.¹⁵ Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa hampir seluruh responden berada dalam status menikah (99,5%), hanya 1 orang yang bercerai. Hal ini juga hampir sama dengan penelitian yang dilakukan di Singapura, 98,1% respondennya berada dalam status menikah.¹⁸

Pada tingkat pendidikan, 67,1% ibu menyusui memiliki jenjang pendidikan dasar sampai menengah atau bahkan tidak pernah mengenyam pendidikan formal. Hal ini sesuai dengan penelitian di Jordan, 55,2% ibu menyusui memiliki jenjang pendidikan dibawah sarjana atau bahkan tidak menempuh pendidikan formal.¹⁹ Pendidikan merupakan faktor yang memengaruhi pengetahuan seseorang dan akan berdampak terhadap cakupan vaksinasi Covid-19. Pada penelitian ini juga didapatkan bahwa 81,5% responden merupakan ibu rumah tangga ataupun tidak bekerja. Hal ini juga merupakan faktor yang berkaitan dengan tingkat pendidikan, karena mayoritas responden memang memiliki pendidikan TS/SD/SMP/SMA, sehingga rata-rata responden adalah ibu rumah tangga. Pada penelitian di Singapura, hanya 18,8% merupakan responden yang tidak mempunyai pekerjaan.¹⁸ Hal ini tentunya berkaitan dengan faktor demografi dan ekonomi suatu negara, mengingat Singapura merupakan negara maju, sementara Indonesia masih dalam status negara berkembang. Kemudian, untuk penghasilan, mayoritas responden berpenghasilan di bawah UMR Kota Pekanbaru

(68,1%). Penghasilan merupakan hal yang sangat berhubungan dengan tingkat pendidikan dan pekerjaan, sehingga jika banyak responden yang berpendidikan dasar sampai menengah atau bahkan tidak bersekolah dan mereka tidak bekerja, maka kemungkinan akan banyak juga responden yang berpenghasilan rendah. Pada survei yang dilakukan WHO, ITAGI, UNICEF, dan KEMENKES RI tentang penerimaan vaksin Covid-19 di Indonesia, hampir 70% responden tergolong ke dalam masyarakat berpenghasilan rendah.¹⁵ Lalu, untuk usia anak terakhir, sebagian besar berusia <12 bulan (63%). Hasil ini juga relevan dengan penelitian di Singapura, 87,9% usia anak terakhirnya <12 bulan.¹⁸

Pada karakteristik klinis, sebagian besar ibu menyusui tidak mempunyai penyakit komorbid (91,7%). Data ini juga relevan dengan penelitian di Etiopia, 94,3% ibu menyusui tidak mempunyai penyakit komorbid.¹⁶ Pada riwayat Covid-19, sebesar 93,1% ibu menyusui menyatakan bahwa mereka tidak pernah terkonfirmasi Covid-19 sebelumnya. Pada penelitian di Singapura juga didapatkan hasil bahwa 93,7% ibu menyusui juga tidak pernah terkonfirmasi Covid-19.¹⁸ Hal ini bisa disebabkan karena tidak semua kasus Covid-19 tersebut dilakukan pemeriksaan untuk mendeteksi Covid-19 ini, jadi banyak kasus yang tidak masuk ke dalam data kasus nasional maupun global.

Pada penelitian ini sebagian besar responden belum melakukan vaksinasi Covid-19 (56%). Namun, responden yang sudah melakukan vaksinasi dosis kedua lebih banyak jika dibandingkan dengan responden yang baru melakukan vaksinasi dosis pertama (35,6% vs 8,3%). Secara umum di Indonesia cakupan vaksinasi dosis kedua sudah mencapai 80,43% dan dosis pertama sebesar 96,19%. Sampai sejauh pengetahuan peneliti, belum ada penelitian ataupun data di Indonesia yang menunjukkan angka cakupan vaksinasi pada ibu menyusui. Namun, pada suatu studi kohort yang dilakukan secara global oleh De Rose *et al.*, menunjukkan hasil sebanyak 5098 ibu menyusui sudah mendapatkan vaksinasi Covid-19.²⁰ Banyaknya responden yang belum melakukan vaksinasi Covid-19 dapat disebabkan oleh berbagai faktor, salah satunya adalah karena kurangnya edukasi dari instansi terkait tentang pentingnya vaksinasi Covid-19 pada ibu menyusui, sehingga

banyak ibu menyusui yang tidak bersedia bahkan tidak tahu mengenai vaksinasi Covid-19 pada ibu menyusui.

Berdasarkan jenis vaksin yang diterima, vaksin yang paling banyak diberikan adalah Sinovac (72,7%) dan Pfizer (16,8%). Pada penelitian Falsaperla *et al.* tentang vaksin Covid-19 pada wanita hamil dan menyusui menunjukkan bahwa mayoritas responden mendapat vaksin Pfizer (51,6%).²¹ Hal ini juga sesuai dengan rekomendasi dari berbagai organisasi dunia bahwa vaksin yang paling aman diberikan kepada ibu menyusui adalah vaksin berbasis mRNA dan vaksin inaktif.²² Tingginya angka penerima vaksin Sinovac pada ibu menyusui di Indonesia dapat disebabkan karena vaksin Sinovac juga merupakan vaksin yang pertama kali didatangkan dan didistribusikan di Indonesia dan merupakan salah satu vaksin yang direkomendasikan untuk ibu menyusui.¹²

Pengetahuan Ibu Menyusui tentang Vaksin Covid-19

Pada penelitian ini didapatkan proporsi ibu menyusui yang memiliki tingkat pengetahuan baik tentang vaksin Covid-19 sedikit lebih tinggi dibandingkan dengan ibu menyusui dengan tingkat pengetahuan kurang (52,3% vs. 47,7%). Hal ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan di Etiopia, dimana 51,9% ibu menyusui memiliki pengetahuan baik mengenai vaksinasi Covid-19.¹⁶ Hal ini menunjukkan bahwa ibu menyusui yang memiliki pengetahuan kurang juga masih cukup banyak dan harus menjadi catatan bagi pemerintah dan instansi terkait untuk memberikan lebih banyak informasi dan edukasi mengenai vaksin Covid-19 pada ibu menyusui.

Pada penelitian ini, mayoritas responden sudah mengetahui bahwa vaksinasi Covid-19 direkomendasikan kepada ibu menyusui (70,4%). Vaksinasi Covid-19 pada ibu menyusui di Indonesia pertama kali dilakukan pada tanggal 2 Agustus 2021 melalui Surat Edaran Kementerian Kesehatan RI No HK.02.02/11/368/2021 mengenai vaksinasi pada ibu menyusui berdasarkan rekomendasi Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia (POGI).¹³ Berkaitan dengan efek vaksin dalam menghasilkan antibodi, sebanyak 75,9% responden sudah menjawab pertanyaan ini dengan benar.

Antibodi yang dihasilkan setelah vaksinasi Covid-19 secara spesifik akan mencegah terjadinya gejala berat jika seseorang terinfeksi Covid-19, karena antibodi akan menetralkan virus SARS-CoV-2, disamping juga menginduksi pembentukan sel T dan sel B memori.²³

Berkaitan dengan pengetahuan ibu menyusui tentang sasaran vaksinasi Covid-19, terdapat 51,9% ibu menyusui yang mengatakan vaksinasi Covid-19 sudah diizinkan untuk balita. Padahal sampai saat ini Kementerian Kesehatan RI masih belum merekomendasikan vaksin pada anak di bawah usia 6 tahun karena masih menunggu rekomendasi ahli. Artinya, mayoritas responden tidak mengetahui usia yang boleh diberikan vaksin Covid-19. Awalnya, vaksin Covid-19 hanya diberikan untuk usia 18 tahun ke atas. Pada akhir tahun 2021, vaksin Covid-19 juga direkomendasikan untuk usia 12-18 tahun, dan saat ini juga sudah boleh diberikan untuk anak usia 6-11 tahun, sesuai instruksi pemerintah dan rekomendasi ITAGI.²⁴

Selanjutnya, berkaitan dengan penularan Covid-19 melalui ASI, sebagian besar responden menyatakan data tentang penularan Covid-19 melalui ASI tersebut sudah mencukupi (61,1%). Sebenarnya, sampai saat ini data tentang penularan Covid-19 melalui ASI masih sangat terbatas, termasuk juga data keamanan vaksin Covid-19 pada ibu menyusui. Berdasarkan dari penelitian yang telah dilakukan, komponen vaksin tidak dapat masuk ke dalam produksi ASI ataupun jika ada jumlahnya tidak membahayakan.²³ Selain itu *The Academy of Breastfeeding Medicine* juga menyebutkan bahwa vaksinasi Covid-19 yang diberikan pada ibu menyusui akan memungkinkan transmisi antibodi IgA spesifik terhadap SARS-CoV-2 dari ibu ke bayi.²² Penelitian yang dilakukan Falsaperla *et al.* menunjukkan bahwa 86,1% sampel ASI positif mengandung antibodi IgA anti SARS-CoV-2 setelah satu minggu dilakukan vaksinasi dosis kedua pada ibu menyusui. Selain IgA, juga ditemukan IgG anti SARS-CoV-2 pada 97% sampel ASI pada minggu ke-5 dan 6 setelah vaksinasi dosis pertama.²¹ Keberadaan IgA dan IgG spesifik ini diduga dapat melindungi bayi terhadap infeksi SARS-CoV-2.

Berkaitan dengan penyakit komorbid, sebagian besar responden (54,6%) menyatakan bahwa ibu

menyusui dengan penyakit komorbid yang tidak terkontrol masih dapat diberikan vaksin Covid-19. Padahal, berdasarkan edaran dan rekomendasi POGI, vaksinasi Covid-19 dapat dilakukan jika ibu menyusui tersebut memenuhi syarat dan kriteria untuk dilakukan vaksinasi, salah satunya adalah bahwa apabila mereka memiliki penyakit komorbid, maka harus dalam kondisi terkontrol.¹³ Selain itu, *Joint Committee on Vaccination and Immunization* (JCVI) Inggris juga menyebutkan bahwa vaksin Covid-19 ditawarkan pada ibu menyusui jika mereka memenuhi syarat untuk dilakukan vaksinasi.²⁵ Hal ini mengindikasikan masih rendahnya pengetahuan ibu menyusui tentang syarat-syarat vaksinasi Covid-19.

Berkaitan dengan keamanan vaksin Covid-19, mayoritas responden (56,5%) sudah mengetahui bahwa vaksin Covid-19 dinilai aman untuk ibu menyusui. Sesuai dengan rekomendasi POGI, *The American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG), *The US Society for Maternal-Fetal Medicine* (SMFM), maupun organisasi profesi kesehatan lainnya bahwa vaksin Covid-19 dinilai aman untuk ibu menyusui terutama jenis vaksin inaktif dan mRNA.^{13,25} Kemudian, JCVI juga berpendapat bahwa walaupun data keamanan vaksin masih sangat terbatas, sejauh ini tidak ada data tentang risiko jika vaksin Covid-19 diberikan kepada ibu menyusui. Namun, masih banyak juga responden yang tidak mengetahui vaksin aman untuk ibu menyusui (43,5%). Hal ini kemungkinan juga merupakan salah satu faktor yang membuat ibu menyusui enggan untuk divaksinasi. Selanjutnya, sebanyak 59,7% sudah mengetahui bahwa salah satu komponen vaksin Covid-19 adalah virus yang diinaktivasi, artinya komponen yang digunakan pada vaksin jenis ini merupakan virus corona yang tidak aktif atau dilemahkan sebagai antigennya.^{8,9,10} Namun, masih banyak juga ibu menyusui (40,3%) yang belum mengetahui hal ini dan harus menjadi perhatian instansi terkait pada saat melakukan edukasi vaksin Covid-19 terutama pada ibu menyusui.

Kemudian, pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa tingkat pengetahuan memiliki hubungan yang bermakna dengan status vaksinasi Covid-19 pada ibu menyusui. Se jauh pengetahuan peneliti, belum ada penelitian yang membahas secara khusus mengenai hubungan pengetahuan dengan status

vaksinasi Covid-19 pada ibu menyusui. Namun, pengetahuan tentunya akan sangat berperan terhadap penerimaan dan kesediaan ibu menyusui untuk melakukan vaksinasi Covid-19, sehingga akan berdampak terhadap cakupan vaksinasinya. Semakin banyak pengetahuan yang diperoleh seseorang dan mampu diterima dengan baik, maka akan dapat meningkatkan kesediaan seseorang untuk melakukan vaksinasi Covid-19 dan akan berpengaruh langsung terhadap status dan cakupan vaksinasi Covid-19.

KESIMPULAN

Sebanyak 95 ibu menyusui (43,9%) telah mendapat vaksinasi Covid-19 setidaknya 1 dosis dan vaksin produksi Sinovac merupakan jenis vaksin yang paling banyak diterima (72,7%). Berdasarkan kuesioner yang digunakan, 52,3% ibu menyusui memiliki tingkat pengetahuan baik dan 47,7% memiliki tingkat pengetahuan kurang mengenai vaksin Covid-19. Penelitian ini menunjukkan status vaksinasi Covid-19 pada ibu menyusui dipengaruhi oleh tingkat pengetahuan tentang vaksin Covid-19. Masih cukup besarnya proporsi ibu menyusui dengan tingkat pengetahuan yang masih rendah tentang vaksin Covid-19 mengindikasikan perlunya peningkatan promosi dan edukasi tentang keamanan dan manfaat vaksin Covid-19 di kalangan ibu menyusui.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada para responden atas keikutsertaan menjadi responden serta kepada pihak puskesmas dan kader-kader posyandu yang telah membantu untuk mendistribusikan kuesioner penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Khan M, Adil SF, Alkhatlan HZ, Tahir MN, Saif S, Khan M, *et al.* COVID-19: a global challenge with old history, epidemiology and progress so far. *Molecules*. 2020; 26(39):1-25.
2. Handayani D, Hadi DR, Isbaniah F, Burhan E, Agustin H. Penyakit Virus Corona 2019. *Jurnal Respirologi Indonesia*. 2020; 40(2): 119-126.

3. Tanjung MS, Sitepu R. Epidemiologi deskriptif coronavirus disease 2019 (Covid-19) di Indonesia Pada Tahun 2020. *J Kedokt dan Kesehatan-Fakultas Kedokt*. 2021;20(2):180-2.
4. Haedir Y. Perspektif sains pandemi Covid-19: Pendekatan aspek virologi dan epidemiologi klinik. *MAARIF*. 2020 ;15(1):41–8.
5. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020; 39(5) : 406-7.
6. Indriyanti D. Persepsi petugas puskesmas terhadap pelaksanaan vaksinasi covid-19 pada era new normal. *J Inspirasi*. 2021;12(1):31.
7. Kesehatan RI K. Buku Ajar Imunisasi. Hari AIDS sedunia 2014. 2014:8 (28)
8. Sari IP, Sriwidodo. Perkembangan teknologi terkini dalam mempercepat produksi vaksin covid-19. *Majalah Farmasetika*. 2020; 5(5): 205-212.
9. Makmun A, Hazhiyah SF. Tinjauan terkait pengembangan vaksin covid 19. *Molucca Medica*. 2020: 55.
10. World Health Organization. Covid-19 Vaccines: Safety surveillance manual. 2020; 1: 4-8.
11. Harapan H, Wagner AL, Yufika A, Winardi W, Anwar S, Gan AK, *et al*. Acceptance of a COVID-19 vaccine in Southeast Asia: A Cross-sectional study in Indonesia. *Frontiers in Public Health*. 2020; 8: 2.
12. Satuan Tugas Penanganan COVID-19. BUKU 2 Pengendalian COVID-19 dengan 3M, 3T, vaksinasi, disiplin, kompak, dan konsisten. 2021: 38-48.
13. Aisyah R, Fitriyani, Pambudi D. Vaksinasi COVID-19 pada ibu hamil. 2021:3-5.
14. Argista ZN. Persepsi masyarakat terhadap vaksin covid-19 di Sumatera Selatan. *Epidemiol Fak Kesehat Masy Univ Sriwij*. 2021 : 13-25.
15. Kementerian Kesehatan RI, ITAGI, UNICEF, WHO. Survei penerimaan vaksin covid-19 di Indonesia. 2020: 1-22
16. Mose A. Willingness to receive covid-19 vaccine and its determinant factors among lactating mothers in ethiopia: A cross-sectional study. *Infect Drug Resist*. 2021; 14: 4249–4259.
17. Mohamed NA, Solehan HM, Mohd Rani MD, Ithnin M, Isahak CIC. Knowledge, acceptance and perception on COVID-19 vaccine among Malaysians: A web-based survey. *PLoS One*. 2021; 16: 1-17.
18. Jayagobi PA, Ong C, Thai YK, Lim CCW, Jiun SM, Koon KL, *et al*. Perceptions and acceptance of COVID-19 vaccine among pregnant and lactating women in Singapore: A cross-sectional study. *medRxiv*. 2021;19:1-26.
19. Abuhammad S. Attitude of pregnant and lactating women toward COVID-19 vaccination in Jordan: a cross-sectional study. *J. Perinat. Med*. 2022:1-8.
20. De Rose DU, Salvatori G, Dotta A, Auriti C. SARS-CoV-2 Vaccines during pregnancy and breastfeeding: A Systematic review of maternal and neonatal outcomes. *Viruses*. 2022; 14(3): 1-21.
21. Falsaperla R, Leone G, Familiari M, Ruggieri M. Covid-19 vaccination in pregnant and lactating women: A systematic review. *Taylor and Francis Ltd*. 2021; 20(12): 1619–1628.
22. Centeno-Tablante E, Medina-Rivera M, Finkelstein JL, Rayco-Solon P, Garcia-Casal MN, Rogers L, *et al*. Transmission of SARS-CoV-2 through breast milk and breastfeeding: a living systematic review. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2021; 1484 : 33.
23. Shook LL, Fallah PN, Silberman JN, Edlow AG. COVID-19 Vaccination in pregnancy and lactation: current research and gaps in understanding. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:2-3.
24. Kementerian Komunikasi dan Informatika Republik Indonesia. Vaksinasi covid-19 untuk anak usia 6-11 tahun dimulai 14 Desember. 2021. Available from: <https://www.kominfo.go.id>.
25. Davanzo R, Agosti M, Cetin I, Chiantera A, Corsello G, Ramenghi LA, *et al*. Breastfeeding and covid-19 vaccination: position statement of the italian scientific societies. *Italian Journal of Pediatrics. BioMed Central Ltd*. 2021; 47: 1-4.

Uji Validitas Panel Pemeriksaan *Mean Corpuscular Volume*, Indeks Mentzer dan Fragilitas Osmotik Tabung Tunggal untuk Skrining Talasemia Minor terhadap Pemeriksaan HbA2 Menggunakan *High Performance Liquid Chromatography*

Fridayenti¹, Nadjwa Zamalek Dalimoenthe², Delita Prihatni², Nina Susana Dewi²

ABSTRACT

Thalassemia is a disease caused by reduced or loss of synthesis of globin chains and then hemoglobin becomes abnormal. Characteristic screening in the population needs to be done to prevent marriage among people with thalassemia minor and reduce the birth of babies with thalassemia mayor. Combining several simple tests such as MCV, Mentzer index and single tube osmotic fragility test can increase the effectiveness of the test for screening of thalassemia minor. The purpose of this study was to determine the sensitivity and specificity of each panel for MCV-Mentzer index, MCV-single tube osmotic fragility, and Mentzer index- single tube osmotic fragility test panel against HbA2 in screening for the thalassemia minor. This study is observational with cross-sectional study design. The study was conducted at the Clinical Pathology Laboratory of Arifin Achmad Hospital Pekanbaru in June-August 2020. There were 27 subjects who had MCV values <80 fl out of 230 screened subjects. Then on 27 research subjects were calculated for Mentzer index, single tube osmotic fragility test and HPLC. The research results show the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of the MCV-Mentzer index panel for screening of thalassemia minor were 11.8%, 90%, 66.7% and 37.5%, respectively. For the MCV-single tube osmotic fragility panel was, respectively, 70.6%, 20%, 60% and 28.6% and for the Mentzer index- single tube osmotic fragility panel was 11.8%, 90%, 66, 7% and 37.5% respectively. The conclusion is that the MCV-single tube osmotic fragility panel has better sensitivity than the MCV-Mentzer index panel or the Menzer index-single tube osmotic fragility panel that it can be used to screen for thalassemia minor in the premarital population in Pekanbaru.

Keywords : HbA2, MCV, Mentzer Index, thalassemia minor screening, osmotic fragility

Talasemia adalah sekelompok kelainan genetik autosomal resesif heterogen yang disebabkan oleh berkurangnya sintesis rantai hemoglobin alfa atau beta yang menyebabkan pembentukan hemoglobin abnormal. Merupakan kelainan hemoglobin bawaan yang disebabkan mutasi atau delesi minimal 1 dari 4 gen globin alfa dan dari 2 gen globin beta.¹ Talasemia tersebar dengan insidensi tinggi pada area yang menyerupai “sabuk” mulai dari daerah Mediteranea dan sebagian Afrika, terus ke Timur Tengah, India, Asia Tenggara, Melanesia dan Kepulauan Pasifik. Frekuensi pembawa sifat talasemia beta di area ini berkisar antara 1%-20% sementara talasemia alfa

lebih tinggi, berkisar 10-20% di Afrika, 40% atau lebih di beberapa negara Timur Tengah dan India dan hingga 80% di Utara Papua New Guinea dan Timur Laut India. Data frekuensi talasemia yang dipublikasikan pada tahun 2001 oleh *World Health Organization* (WHO) memperlihatkan bahwa setiap tahun sekitar 270 juta *carrier* baru talasemia muncul dan 300.000 - 400.000 kelahiran bayi dengan anemia sel sabit atau bentuk yang berat dari talasemia² terutama daerah Asia Tenggara disusul Afrika.

Hemoglobinopati merupakan kelainan genetik tersering ditemukan pada penduduk Asia Tenggara. Lima puluh persen populasi dunia dengan talasemia beta diperkirakan berada di Asia Tenggara. Frekuensi gen talasemia alfa mencapai 30-40% di bagian Utara Thailand dan Laos, 4,5% di Malaysia dan 5% di kepulauan Filipina sementara talasemia beta bervariasi antara 1-9%. Hemoglobin E merupakan ciri khas Asia Tenggara dengan frekuensi gen

* Corresponding author : fridayenti@yahoo.co.id

¹ PPDS2 Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

² Bagian Patologi Klinik dan Kedokteran Laboratorium, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

50-60% pada daerah segitiga Thailand, Laos dan Kamboja. Kombinasi dari berbagai gen abnormal yang berbeda ini menyebabkan munculnya lebih dari 60 sindrom talasemia yang berbeda sehingga membuat Asia Tenggara merupakan wilayah dengan genotipe talasemia yang paling kompleks.³

Frekuensi talasemia di Indonesia berkisar antara 0-11%.² Berdasarkan data Yayasan Talasemia Indonesia/ Perhimpunan Orang Tua Penderita (YTI/POPTI), penyandang talasemia di Indonesia mengalami peningkatan yaitu dari 4.896 penyandang di tahun 2012 menjadi 9.028 pada tahun 2018. Pria dan wanita mempunyai kesempatan yang sama menderita talasemia.^{2,4}

Terdapat dua bentuk utama talasemia yaitu talasemia alfa dan beta tergantung kepada rantai globin mana yang sintesisnya terganggu. Gen globin alfa mempunyai 4 *allele* dan derajat penyakit dari ringan sampai berat tergantung jumlah *allele* yang hilang. Talasemia beta disebabkan mutasi *point* gen beta. Mutasi heterozigot (talasemia beta⁺) menyebabkan berkurangnya sintesis rantai globin beta, mutasi homozigot (talasemia beta⁰) menyebabkan hilangnya semua rantai beta. Berdasarkan gambaran klinis dan pemeriksaan hematologis, talasemia dibagi menjadi talasemia mayor, talasemia intermedia dan talasemia minor.⁵

Empat penyakit talasemia utama adalah Hb Bart's *hydrops fetalis* (talasemia alfa homozigot), talasemia beta homozigot, talasemia beta/Hb E dan HbH. Talasemia beta homozigot menyebabkan penyakit talasemia yang berat dimana sebagian besar pasien meninggal pada dekade pertama kehidupan. Pasien dengan talasemia beta/ Hb E mengalami anemia yang bervariasi dan beberapa mengalami anemia berat sama seperti talasemia beta homozigot. Manifestasi klinis talasemia alfa bervariasi dari asimtomatik sampai sindrom yang mematikan. Keadaan ini menyebabkan talasemia menjadi masalah kesehatan masyarakat yang utama khususnya di negara-negara Asia Tenggara.^{3,5}

Talasemia merupakan penyakit yang diturunkan dari orang tua kepada anaknya melalui gen sesuai hukum Mendel. Individu yang mewarisi gen globin yang mengalami mutasi dari salah satu orang tua, namun gen yang lainnya normal disebut penderita talasemia *carrier* atau talasemia minor atau talasemia *trait* atau talasemia heterozigot. Penderita

talasemia minor tidak menunjukkan gejala dan tidak memerlukan terapi, tetapi dapat mewariskan gen yang abnormal kepada anak-anaknya. Jika pasangan sesama talasemia *carrier* memiliki anak, maka 25% kemungkinan pada setiap kehamilan mempunyai bayi yang lahir dengan bentuk yang berat dari talasemia.⁶

Dengan demikian, sudah waktunya menerapkan strategi untuk pencegahan dan kontrol talasemia termasuk skrining pembawa sifat pada populasi, konseling genetik dan diagnosis fetal. Terdapat cukup bukti bahwa program skrining dan pencegahan efektif dalam mengontrol talasemia beta minor. Skrining yang efektif adalah pada anak sekolah usia 15-16 tahun, *premarital* dan skrining antenatal pada penderita talasemia *carrier* dengan kehamilan. Program skrining pada populasi muda (skrining *premarital*) adalah penting untuk mengidentifikasi *carrier* sehingga dapat mencegah pernikahan sesama *carrier* yang berisiko mempunyai anak menderita talasemia mayor, bentuk yang berat dari penyakit ini. Skrining dapat dilakukan di universitas, sekolah atau pusat kesehatan masyarakat. Pendekatan skrining ini relevan dilakukan pada komunitas risiko tinggi pada daerah dengan prevalensi tinggi. Program skrining talasemia minor telah ada sejak bertahun-tahun yang lalu. Namun strategi skrining sangat tergantung kepada frekuensi penyakit, heterogenitas populasi dan defek genetik, sumber daya yang tersedia dan faktor sosial, kultural dan agama.^{3,7}

Terdapat lebih dari 200 mutasi titik dan delesi dalam berbagai derajat pada gen globin beta. Perbedaan tipe mutasi menyebabkan manifestasi klinis dan hematologi yang beratnya bervariasi termasuk pada talasemia beta minor. Kegagalan sintesis rantai globin dan berkurangnya sintesis hemoglobin menyebabkan eritrosit menjadi mikrositik dan hipokromik.^{8,9}

Talasemia alfa biasanya disebabkan oleh berkurangnya produksi (a⁺) atau hilangnya produksi (a⁰) rantai globin. Keadaan *carrier* dapat berupa talasemia *trait* (a⁺) (talasemia alfa 2) atau talasemia *trait* (a⁰) (talasemia alfa 1). Talasemia alfa 2 tidak menunjukkan gejala, ditandai dengan sel darah merah yang sedikit mikrositik atau bahkan normal. Talasemia alfa 1 ditandai anemia ringan, nilai MCV dan MCH sedikit berkurang dan hitung jumlah eritrosit sedikit meningkat.^{8,9}

Beberapa prosedur telah diajukan untuk skrining *carrier* talasemia beta. Prosedur yang paling murah dan sederhana adalah berdasarkan nilai MCV dan MCH yang kemudian dilanjutkan dengan mengukur kadar HbA2 terhadap subjek dengan MCV dan MCH yang rendah. Tujuan penggunaan indeks eritrosit ini untuk mendeteksi subjek yang sangat mungkin memerlukan pemeriksaan lanjutan dan untuk mengurangi biaya investigasi yang tidak diperlukan. Nilai MCV yang normal dapat menyingkirkan adanya talasemia minor.^{8,9}

Penentuan nilai MCV dan MCH menggunakan alat hematologi otomatis menjadi indikator pertama menentukan talasemia beta. Pemeriksaan ini mempunyai banyak keuntungan yaitu cepat, murah, bisa dikerjakan dalam jumlah yang banyak dan hasil yang akurat sehingga sering digunakan di negara-negara miskin dan berkembang. Nilai *cutoff* MCV dan MCH untuk menentukan talasemia adalah 80 fl dan 27 pg.^{8,9} Namun pemeriksaan ini tidak dapat membedakan talasemia dengan kekurangan besi yang sama-sama mikrositik hipokrom. Metode definitif untuk membedakan keduanya adalah pengukuran kuantitatif HbA2 dan analisis mutasi DNA.¹⁰

Pengukuran kuantitatif HbA2 merupakan tes yang paling berguna untuk mendeteksi talasemia beta *carrier*. Terdapat beberapa metoda, yang paling akurat, cepat dan sederhana adalah *microchromatography*, *the cation exchange HPLC* dan *capillary electrophoresis*. *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) merupakan metoda yang sensitif dan akurat untuk mengidentifikasi HbA2, HbF dan hemoglobin abnormal. Merupakan metoda pilihan untuk skrining talasemia karena cepat dan reliabel.¹⁰ Meskipun lebih akurat, tetapi pemeriksaan ini mahal dan memerlukan waktu yang lama sehingga tidak tepat digunakan sebagai pemeriksaan awal pada skrining populasi.

Parameter dan formula yang berbasis hitung eritrosit seperti MCV dan jumlah eritrosit seperti Indeks Mentzer mempunyai kemampuan yang baik membedakan talasemia dan kekurangan besi. Banyak penelitian menemukan bahwa Indeks Mentzer merupakan salah satu indeks yang dapat diandalkan membedakan kedua keadaan ini. Penelitian yang dilakukan oleh Arora dan kawan-kawan tahun 2018 di India menemukan Indeks

Mentzer <13 mempunyai sensitivitas 97,62% dan spesifisitas 66,67% mendeteksi anemia defisiensi besi.¹¹

Vehapoglu A dan kawan-kawan memperlihatkan indeks terbaik membedakan talasemia minor dan kekurangan besi sesuai kriteria Youden adalah Indeks Mentzer.¹² Demikian juga, hasil yang sama ditemukan oleh Ghafouri *et al*, Indeks Mentzer mempunyai sensitivitas 90,9% dan spesifisitas 80,3%.¹³ Namun demikian, walau semua formula telah diuji dengan berbagai nilai *cut-off*, tidak satupun yang cukup sensitif atau spesifik apabila dihubungkan dengan jenis mutasi pada daerah tertentu. Pada sisi lain, setiap mutasi mempengaruhi sejumlah tertentu sintesis rantai globin dan menimbulkan perubahan indeks eritrosit. Oleh sebab itu, sejumlah laboratorium mengkombinasikan beberapa tes untuk meningkatkan efektivitas skrining.¹

Telah diketahui bahwa tes fragilitas osmotik tabung tunggal dengan larutan salin 0,36% merupakan salah satu tes alternatif yang menarik untuk mengidentifikasi *carrier* talasemia α dan β . Skrining dengan tes ini cukup sensitif mendeteksi sebagian besar kasus talasemia alfa 1 dan talasemia beta trait. Merupakan tes yang sederhana, berbiaya rendah, cepat dan dapat dipercaya sebagai tes skrining masal talasemia minor namun kurang spesifik karena dapat positif pada beberapa keadaan seperti defisiensi besi.¹⁴ Beberapa penelitian memperlihatkan kombinasi tes fragilitas osmotik tabung tunggal dengan MCV < 80 fl mempunyai sensitivitas sempurna yaitu 100% dibanding hanya tes fragilitas osmotik saja. Kombinasi ini memenuhi kriteria tes skrining yang ideal.¹⁴ Belum ada laporan penelitian tentang sensitivitas dan spesifisitas kombinasi tes fragilitas osmotik tabung tunggal dengan formula berbasis jumlah dan indeks eritrosit seperti Indeks Mentzer pada skrining talasemia minor.

Berdasarkan hal tersebut di atas, penulis tertarik mengadakan penelitian menguji metoda tes dalam bentuk kombinasi yaitu panel MCV dan Indeks Mentzer, panel MCV dan fragilitas osmotik, panel Indeks Mentzer dan fragilitas osmotik yang murah dan mudah untuk skrining talasemia dan dibandingkan dengan metoda standar HPLC pada populasi premarital di Pekanbaru.

METODE

Bentuk penelitian ini adalah observasional dengan rancangan *cross sectional study*. Selanjutnya dilakukan uji diagnostik tabel 2x2 dari Thorner-Remain untuk menentukan sensitivitas dan spesifisitas panel pemeriksaan untuk skrining talasemia minor. Subjek penelitian ini adalah seluruh mahasiswa Akademi Analis Kesehatan John Paul II Pekanbaru dan peserta pendidikan Kepaniteraan Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Riau/RSUD Arifin Achmad Pekanbaru tahun 2020 yang bersedia menjadi subjek penelitian. Bahan penelitian ini berupa data elektronik hasil pemeriksaan sampel darah dari subjek penelitian untuk pemeriksaan hematologi (hemoglobin, jumlah eritrosit, hematokrit, Nilai MCV, Nilai MCH) menggunakan alat *hematology analyzer*, penghitungan indeks Mentzer secara manual dengan rumus $MCV / \text{jumlah eritrosit (juta)}$, pemeriksaan fragilitas osmotik tabung tunggal dan pengukuran kadar HbA2 menggunakan HPLC di Laboratorium Patologi Klinik RSUD Arifin Achmad Pekanbaru. Jumlah sampel minimum yang diperlukan untuk menilai sensitivitas dan spesifisitas tes dihitung menggunakan software PASS.¹⁵ Jumlah total sampel yang diperlukan adalah minimal 200 orang.

Kriteria inklusi subjek penelitian ini adalah semua mahasiswa Akademi Analis Kesehatan John Paul II Pekanbaru dan peserta pendidikan Kepaniteraan Klinik Fakultas Kedokteran

Universitas Riau/RSUD Arifin Achmad Pekanbaru tahun 2020 yang bersedia menjadi subjek penelitian, menderita talasemia minor yang dibuktikan dari hasil pemeriksaan laboratorium yaitu nilai MCV < 80 fL, indeks Mentzer <13 dan kadar HbA2 >3,2%. Kriteria eksklusi subyek penelitian ini adalah mahasiswa yang menderita anemia sedang dan berat dibuktikan dengan hasil pemeriksaan hematologi rutin (Hemoglobin).

Data hasil pemeriksaan MCV, MCH, indeks Mentzer, fragilitas osmotik dan HbA2 dianalisis menggunakan metode *Screening Test Thorner-Remain* yang merupakan alat konfirmasi diagnosis tabulasi 2x2 yang menghasilkan nilai sensitivitas dan spesifisitas, nilai prediktif dan prevalensi.¹⁶ Semua data kemudian diolah secara manual. Penelitian ini telah lulus kaji etik oleh Unit Etika Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Riau dengan nomor B/078/UN19.5.1.1.8/UEPKK/2020.

HASIL

Distribusi Subyek Penelitian

Jumlah subjek penelitian yang diskriminasi adalah sebanyak 230 orang dan yang mempunyai nilai MCV <80 fl adalah 27 orang, dan 27 orang ini yang menjadi sampel penelitian. Karakteristik subyek penelitian dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel1. Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	n (%) N=27
Umur (tahun)	
- <18	1 (3,7)
- 18-25	26 (96,3)
Jenis Kelamin	
- Laki laki	0 (0)
- Perempuan	27 (100)

Pada tabel 1 terlihat bahwa subjek penelitian 96,3% berumur antara 18-25 tahun dan satu orang berumur < 18 tahun dan memerlukan *informed consent* dari orang tua. Semua yang positif adalah perempuan.

Distribusi nilai MCV, Indeks Mentzer dan Tes Fragilitas Osmotik Tabung Tunggal

Distribusi nilai MCV, Indeks Mentzer dan Tes Fragilitas Osmotik Tabung Tunggal pada subyek penelitian dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Distribusi nilai MCV, Indeks Mentzer dan Tes Fragilitas Osmotik Tabung Tunggal

Variabel	Total N=27 n (%)
Indeks Mentzer	
- < 13	3 (11,1)
- >13	24 (88,9)
Fragilitas Osmotik Tabung Tunggal	
- Positif	20 (74,1)
- Negatif	7 (25,9)
Kadar HbA2	
- Meningkat	17 (63)
- Normal	10 (37)

Pada tabel 2 terlihat bahwa 88,9% subjek penelitian mempunyai indeks Mentzer >13. Tes fragilitas osmotik positif pada 74,1% subjek dan kadar HbA2 meningkat pada 63% subjek penelitian.

Nilai MCV, Indeks Mentzer dan Tes Fragilitas Osmotik Tabung Tunggal pada Penderita Talasemia β Carrier (HbA2 >3,2%) dan Bukan Penderita Talasemia β Carrier (HbA2 $\leq$ 3,2%)

Tabel 3. Nilai MCV, Indeks Mentzer dan Tes Fragilitas Osmotik Tabung Tunggal pada Penderita Talasemia β Carrier (HbA2 >3,2%) dan Bukan Penderita Talasemia β Carrier (HbA2 $\leq$ 3,2%)

Hasil HPLC	Indeks Mentzer		Tes Fragilitas Osmotik Tabung Tunggal	
	<13 n (%)	$\geq$ 13 n (%)	Positif n(%)	Negatif n(%)
>3,2%	2 (7,4)	15 (55,6)	12 (44,4)	5 (18,5)
$\leq$ 3,2%	1 (3,7)	9 (33,3)	8 (29,6)	2 (7,4)

Pada tabel 3 ditemukan pada kadar HbA2 > 3,2%, yang mempunyai indeks Mentzer <13 hanya 7,4%. Sementara ditemukan subjek dengan kadar HbA2 $\leq$ 3,2% tetapi mempunyai indeks Mentzer <13 adalah sebanyak 3,7%. Tes Fragilitas osmotik tabung tunggal yang positif pada subjek dengan kadar HbA2 >3,2% adalah 44,4%. Ditemukan juga tes fragilitas osmotik tabung tunggal yang positif pada subjek

dengan kadar HbA2 $\leq$ 3,2% sebanyak 29,6%. Tes Fragilitas osmotik tabung tunggal yang negatif pada subjek dengan kadar HbA2 >3,2% adalah 18,5%.

Uji Validitas

Hasil pengujian validitas dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Nilai Sensitivitas, Spesifisitas, Nilai Prediksi Positif, Nilai Prediksi Negatif Masing Masing Panel

Variabel	Panel 1	Panel 2	Panel 3
Sensitivitas	11,8%	70,6%	11,8%
Spesifisitas	90%	20%	90%
Nilai Prediksi Positif	66,7%	60%	66,7%
Nilai Prediksi Negatif	37,5%	28,6%	37,5%

Pada tabel 4 terlihat bahwa sensitivitas panel 2 sebesar 70,6%. Spesifisitas panel 1 dan panel 3 adalah 90%. Nilai prediksi positif panel 1 dan panel 3 sama yaitu 66,7%. Nilai prediksi negative panel 1 dan panel 3 sama yaitu 37,5%.

PEMBAHASAN

Pemeriksaan hematologi lengkap telah dilakukan pada 230 orang sehat dan diperoleh 27 orang mempunyai nilai MCV <80 fl yang berarti 11,7 % dari total sampel. Selanjutnya dilakukan

pengukuran kadar HbA2 pada sampel yang positif dengan metoda HPLC. Terdapat 17 orang mempunyai kadar HbA2 yang meningkat yaitu 7,4% dari total sampel yang dapat menggambarkan prevalensi talasemia minor di Pekanbaru. Hal ini berbeda dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Husna N dan kawan kawan yang menemukan prevalensi talasemia minor adalah 31.1%. Penelitian dilakukan pada tahun 2012-2015 di Daerah Istimewa Yogyakarta.¹⁷ Penelitian yang sama di Medan pada tahun 2012 oleh Nuryanti dan kawan kawan menemukan prevalensi talasemia beta minor adalah 1,8%.¹⁸ Melihat keadaan ini terlihat bahwa prevalensi talasemia minor berbeda beda pada setiap wilayah di Indonesia. Secara keseluruhan prevalensi talasemia minor di Indonesia berkisar antara 0-11%.²

Nilai MCV yang rendah menggambarkan bahwa sel darah merah penderita berukuran kecil atau mikrositik. Hal ini umumnya ditemukan pada penderita talasemia dan anemia defisiensi besi. Terdapat perbedaan nilai *cut-off* MCV dan MCH untuk skrining talasemia yang mungkin disebabkan perbedaan karakteristik populasi seperti usia dan ras. Pada penelitian ini nilai *cut-off* untuk MCV adalah 80 fl dan MCH 27 pg. Penelitian yang dilakukan oleh Madan dan kawan kawan tahun 1999 di Delhi, MCV <80 fL dan MCH <27 pg merupakan marker yang sangat sensitif untuk mendeteksi talasemia beta minor, walaupun disertai defisiensi besi ($P < 0,0001$).¹⁹ Penelitian oleh Sirichotiyakul S dan kawan kawan tahun 2002 di Thailand menyatakan bahwa MCV berguna untuk skrining talasemia a 1 dan talasemia b *carrier* dengan sensitivitas 92,9% dan spesifisitas 83,9% pada *cut-off* < 80 fl.²⁰

Hasil penghitungan sensitivitas dan spesifisitas panel 1 (MCV- indeks Mentzer) adalah 11,8% dan 90% secara berturut. Terlihat bahwa panel ini tidak sensitif untuk skrining talasemia minor namun cukup spesifik. Hal ini sangat jauh berbeda dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Vehapoglu dan kawan kawan di Turki pada tahun 2014. Pada penelitian tersebut, indeks Mentzer sebagai nilai tunggal merupakan metoda yang paling *reliabel* untuk mendeteksi talasemia beta *trait* dibanding formula indeks eritrosit lainnya dengan sensitivitas, spesifisitas dan indeks Youden yang tinggi secara berturut 98%, 82,3% dan 81%.¹²

Penelitian oleh Bose di India tahun 2018 memperlihatkan bahwa indeks Mentzer mempunyai sensitivitas 85% dan spesifisitas 90% dalam menentukan talasemia beta minor.²¹ Terdapat perbedaan sensitivitas yang cukup signifikan dengan hasil penelitian ini meskipun mempunyai spesifisitas yang sama. Faktor yang dapat menimbulkan hal ini adalah:

- Sebagian besar subjek penelitian merupakan penderita talasemia minor yang mengalami defisiensi besi secara bersamaan
- Nilai *cut-off* MCV yang tinggi
- Nilai *cut-off* kadar HbA2 yang rendah

Sensitivitas panel 1 yang rendah pada penelitian ini mungkin disebabkan sebagian besar subjek yang positif talasemia juga mengalami anemia defisiensi besi (IDA). Talasemia beta minor yang berkombinasi dengan IDA mengalami perbedaan bermakna jumlah eritrosit, kadar hemoglobin dan RDW dibanding talasemia beta minor klasik. Rathod DA dan kawan kawan menemukan sensitivitas indeks Mentzer yang jauh berbeda untuk skrining talasemia beta minor klasik dibanding talasemia beta minor + IDA secara berturut yaitu 92% dan 53% dengan spesifisitas yang sama sama 100%. Sementara sensitivitas nilai MCV untuk skrining talasemia beta minor klasik 93,7% tidak jauh berbeda dengan talasemia beta minor + IDA 94,82% dengan nilai *cut-off* nilai MCV <76 fl. Ricerca dan indeks Green mendeteksi 92,9% dan 92,9% pada kasus talasemia beta minor klasik dan 43% dan 55% secara berturut pada kasus talasemia beta minor + IDA.²²

Prevalensi defisiensi besi, asam folat dan vitamin B12 bersamaan dengan penyakit kronik pada populasi yang tinggi di Indonesia mempengaruhi parameter dan indeks darah. Dengan demikian nilai *cut-off* harus direvisi menggunakan analisis kurva ROC. Nilai *cut-off* juga tergantung kepada prinsip alat yang digunakan. Kotwal dan kawan kawan melaporkan revisi nilai *cut-off* untuk populasi India terhadap MCV (≤ 76 fl), jumlah eritrosit ($\geq 4.9 \times 10^6/\mu\text{L}$) dan RDW ($\geq 18\%$). Lafferty dan kawan kawan mengajukan revisi *cut-off* untuk MCV (<72 fl) dengan analisis kurva ROC. Penelitian ini juga sebaiknya melakukan revisi nilai *cut-off* parameter dan indeks yang digunakan dan ini menjadi kelemahan penelitian.²²

Kadar HbA2 >3,5% merupakan diagnostik talasemia beta minor. Pada beberapa program skrining talasemia beta minor, tidak jarang ditemukan individu dengan kadar HbA2 *borderline* (3,2- 3,4%) dengan nilai MCV dan MCH yang sedikit rendah atau normal. Hal ini merupakan masalah dalam identifikasi talasemia *carrier*. Mayoritas kasus kadar HbA2 *borderline* dengan indeks eritrosit sedikit rendah mempunyai gen globin α dan β yang normal, dengan demikian kadar HbA2 yang *borderline* termasuk dalam rentang normal. Namun demikian, kadang kasus ini disebabkan defisiensi besi, talasemia α trait dan talasemia $\delta\beta$ atau mutasi talasemia silent (-101C T, IVSII-844C G, +33C G) atau *triplicated* lokus gen alfa.²³

Talasemia beta *carrier* yang bersamaan dengan defisiensi besi, kadar HbA2nya mungkin berkurang meskipun biasanya masih berada dalam rentang nilai talasemia *carrier*. Pengecualian kasus talasemia beta *carrier* yang mengalami defisiensi besi yang sangat berat, kadar HbA2nya bisa berada dalam rentang normal. Dalam praktik klinis, jika individu mengalami anemia defisiensi yang sangat berat dengan kadar HbA2 normal, dianjurkan untuk mengobati pasien dengan preparat besi untuk mengoreksi anemia sebelum mengulangi pengukuran kadar HbA2.²³

Penelitian ini menggunakan kadar HbA2 >3,2% dengan kadar MCV <80 fl sebagai diagnostik talasemia beta minor, lebih rendah dari nilai diagnostik kadar HbA2 >3,5% yang digunakan peneliti lain. Penelitian ini membuktikan bahwa nilai cut-off kadar HbA2 >3,2% ini menyulitkan untuk mendapatkan kasus talasemia beta minor yang positif benar karena tumpang tindih dengan kasus non talasemia beta minor yang mempunyai kadar HbA2 dalam rentang yang sama sehingga menurunkan spesifisitas. Tetapi sebaliknya penggunaan nilai cut-off ini seharusnya meningkatkan sensitivitas karena kasus kasus talasemia minor lainnya atau talasemia beta minor yang mengalami mutasi dapat disaring tetapi tidak terbukti dalam penelitian ini (sensitivitas rendah). Hal ini mungkin disebabkan prevalensi kasus kasus tersebut tidak tinggi di masyarakat. Perlu penelitian lebih lanjut tentang hal ini. Dengan demikian perlu dilakukan analisis DNA untuk menemukan mutasi atau delesi gen α dan β khususnya pada individu yang mempunyai kadar HbA2 antara 3,2-2,5% agar dapat menentukan

nilai *cut-off* kadar HbA2 pada populasi Pekanbaru. Analisis DNA tidak dilakukan pada penelitian ini.

Sensitivitas dan spesifisitas panel 2 adalah 70,6% dan 20% dan panel 3 adalah secara berturut 11,8% dan 90% . Beberapa penelitian serupa telah dilakukan sejak tahun 1981- 2016. Semua study meneliti tentang fragilitas osmotik tabung tunggal, hematologi lengkap dan analisis Hb dan memperlihatkan sensitivitas fragilitas osmotik tabung tunggal yang bervariasi, berkisar antara 78,4 -100% dan spesifisitas antara 63,38- 100%.²⁴

Terdapat perbedaan populasi target pada laporan penelitian tersebut. Kattamis *et al*, yang pertama menemukan tes fragilitas osmotik tabung tunggal untuk skrining talasemia beta *carrier* dengan berbagai konsentrasi larutan salin yang berbeda dan menemukan bahwa konsentrasi 0,36% merupakan konsentrasi terbaik mendeteksi talasemia minor. Penelitian dilakukan secara serial di tiga negara yaitu Yunani (series Gr), Yugoslavia (series Y) dan Thailand (series T) pada tahun 1981.²⁵

Penelitian terbaru yang sama dilakukan oleh Sorathiya VP pada bulan Maret 2020 di India. Penelitian ini menggunakan tes fragilitas osmotik tabung tunggal, MCV, MCH, indeks Mentzer sebagai alat skrining talasemia beta *trait* di populasi. Dari 1000 subjek penelitian yang dilakukan skrining, 78 individu terdiagnosis talasemia β trait (7,8%) menggunakan HPLC sebagai baku emas dengan kadar HbA2 $\geq 4.0\%$.²⁴ Sedikit berbeda dengan penelitian ini yang menemukan 27 dari 230 subjek (11,7%), menggunakan HPLC sebagai baku emas dengan kadar HbA2 >3,2%. Perbedaan ini dapat disebabkan karena perbedaan nilai cut-off kadar HbA2 yang digunakan. Rentang nilai rujukan normal untuk HbA2 dipengaruhi oleh jenis kelamin, kehamilan, status penyakit, ras, regio geografik dan metoda deteksi sehingga nilai cut-off HbA2 dapat bervariasi pada populasi yang berbeda dan pada laboratorium berbeda.²⁶

Sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif dan nilai prediksi negatif tes fragilitas osmotik tabung tunggal pada penelitian tersebut secara berturut adalah 94,87%, 85,38%, 35,75 dan 99,49%. Untuk nilai MCV dan MCH secara berturut adalah 98,71%, 65,6%, 19,74% dan 99,83% dan indeks Mentzer 78,2%, 97,8%, 75,3% dan 98,12%. Masing masing variabel penelitian dihitung terpisah, bukan

berupa panel.²⁴ Terlihat bahwa sensitivitas dan spesifisitas tes fragilitas osmotik dan MCV, MCH tinggi. Hal yang berbeda dengan penelitian ini bahwa hanya tes fragilitas osmotik pada nilai MCV <80 fl yang menunjukkan sensitivitas yang cukup baik yaitu 70,6% tetapi mempunyai spesifisitas yang sangat rendah yaitu 20%. Hal ini dimungkinkan karena tes fragilitas osmotik juga positif pada anemia defisiensi besi yang mungkin terdapat pada sebagian besar subjek penelitian ini (talasemia minor kombinasi defisiensi besi). Hal ini harus dibuktikan lebih lanjut dengan menilai status besi penderita.

Sensitivitas panel yang memuat indeks Mentzer (<13) yaitu panel 1 dan 3 mempunyai sensitivitas yang sangat rendah. Sedikit berbeda dengan hasil penelitian oleh Shorathiya et al yang menemukan sensitivitas indeks Mentzer lebih tinggi walau tidak setinggi sensitivitas tes fragilitas osmotik tabung tunggal dan MCV tetapi spesifisitas sama sama tinggi diatas 90%. Ketiga panel menunjukkan nilai prediksi positif yang hampir sama antara 60-66,7% sedikit lebih tinggi daripada nilai prediksi negatif yang berkisar 28-37,5%. Berbeda dengan hasil penelitian Sorathiya dan kawan kawan, nilai prediksi positif lebih rendah yaitu 35,75% daripada nilai prediksi negatif 99,49%.

Hasil penelitian ini tentang tes fragilitas osmotik tabung tunggal, MCV dan indeks Mentzer pada individu dengan talasemia β carrier (HbA2 >3,2%) dibanding dengan individu yang bukan penderita talasemia β carrier (HbA2 $\leq$ 3,2%). Tes fragilitas osmotik tabung tunggal ditemukan positif pada 12 dari 17 penderita talasemia beta carrier, 8 subjek positif pada bukan talasemia beta carrier. Diantara 8 tes fragilitas osmotik tabung tunggal positif tetapi bukan penderita talasemia carrier, 7 subjek mempunyai indeks Mentzer $\geq$ 13 yang dicurigai adalah penderita defisiensi besi. Satu subjek tes fragilitas osmotik tabung tunggal positif dan indeks Mentzer <13, berkemungkinan adalah penderita talasemia a minor atau hemoglobinopati lainnya.

Pada penelitian ini 3 subjek penelitian mempunyai kadar HbA2 antara 35,20 – 38,5%. Sesuai karakteristik analisis hemoglobin menggunakan HPLC, kadar HbA2 yang >10% merupakan HbE atau HbA2 + HbE. Hal ini merupakan kelemahan alat HPLC yang tidak bisa membedakan HbA2 dan HbE dengan baik karena kedua hemoglobin tersebut

mempunya pI yang sama sehingga mengalami ko elusi dengan resin. Analisis hemoglobin pada pasien ini sebaiknya dilakukan menggunakan metoda *capillary zone electrophoresis* agar dapat ditentukan masing masing kadar HbA2 dan HbF.

KESIMPULAN

Sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif dan nilai prediksi negatif panel 1 (MCV dan indeks Mentzer) untuk skrining talasemia minor secara berurutan adalah 11,8%, 90%, 66,7% dan 37,5%. Sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif dan nilai prediksi negatif panel 2 (MCV dan fragilitas osmotik tabung tunggal) untuk skrining talasemia minor secara berurutan adalah 70,6%, 20%, 60% dan 28,6%. Sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif dan nilai prediksi negatif panel 3 (indeks Mentzer dan fragilitas osmotik tabung tunggal) untuk skrining talasemia minor secara berurutan adalah 11,8%, 90%, 66,7% dan 37,5%.

DAFTAR PUSTAKA

1. Weatherall DJ, Clegg JB. The thalassaemia syndromes. Oxford, Blackwell Science. 2001. <https://doi.org/10.1002/9780470696705>
2. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. Bulletin of the World Health Organization. 2001;79(8).
3. Fucharoen S, Winichagoon. Haemoglobinopathies in Southeast Asia. Indian J Med Res. 2011; 134(4): 498–506.
4. RRI.co.id. Catatan Kemenkes Menyebutkan Angka Penderita Talasemia Masih Tinggi.2019. Diakses dari http://rri.co.id/post/berita/674133/kesehatan/catatan_kemenkes_menyebutkan_angka_penderita_talasemia_masih_tinggi.html
5. Bajwa H, Basit H. Thalassemia. [Updated 2019 Aug 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.
6. Northern California Comprehensive Thalassemia Centre. The inheritance of thalassemia. Diakses dari <https://thalassemia.com/genetics-inheritance.aspx#gsc.tab=0>

7. Ghosh K, Colah R, Manglani M, Choudhry VP, Verma I, Madan N, et al. Guidelines for screening, diagnosis and management of hemoglobinopathies. *Indian J Hum Genet.* 2014; 20(2):101-19.
8. Brancaleoni V, Di Piero E, Motta I, Capellini. Laboratory diagnosis of thalassemia. 016 John Wiley & Sons Ltd, Int. Jnl. Lab. Hem. 2016; 38(1): 32–40.
9. Young KL, Hee-Jin K, Kyunghoon L, Sang Hyuk P, Sang Hoon S, Moon WS et al. Recent progress in laboratory diagnosis of thalassemia and hemoglobinopathy: a study by the Korean red blood cell disorder working party of the Korean Society of Hematology. *Blood Res.* 2019; 54:17-22.
10. Giambona A, Passarello C, Renda D, Maggio A. The significance of the hemoglobin A(2) value in screening for hemoglobinopathies. *Clin Biochem.* 2009; 42(18):1786-96.
11. Arora S, Kolte S, Rana D, Dawson L. Validation of new indices for differentiation between iron deficiency anemia and beta thalassemia trait, a study in pregnant females. *International Journal of Scientific Report.* 2018; 4(2): 26.
12. Vehapoglu A, Ozgurhan A, Demir AD, Uzuner S, Nursoy MA, Turkmen S, Kacan A. Hematological indices for differential diagnosis of beta thalassemia trait and iron deficiency anemia. Hindawi Publishing Corporation. 2014; Article ID 576738, 7 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/576738>
13. Ghafouri M, Sharifi L, Sefat LM. Comparison of cell counter indices in differentiation of beta thalassemia trait and iron deficiency anemia. Diakses dari https://www.researchgate.net/publication/309476203_Comparison_of_cell_counter_indices_in_differentiation_of_beta_thalassemia_trait_and_iron_deficiency_anemia
14. Macioni L, Cao A. Osmotik fragility test in heterozygotes for and thalassaemia. *Journal of Medical Genetics.* 1985; 22; 374-6.
15. Bujang MA, Adnan TH. Requirements for minimum sample size for sensitivity and specificity analysis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2016; 10(10): 01-06.
16. Thorner, RM, Remein QR. Principles and procedures in the evaluation of screening for Disease Diakses dari <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/196627005641>
17. Husna N, Sanka I, Arif AA, Putri C, Leonard E, Satuti N, Handayani N. Prevalence and distribution of thalassemia trait screening. *Journal of The Medical Sciences.* 2017; 49(3).106-13.
18. Nuryanti, Ganie RA, Aman AK. β -Thalassemia trait menggunakan elektroforesis mikrokapiler. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory.* 2015; 21(2).
19. Madan N, Beachler L, Konstantinopoulos P, Worley S, Sun Z, Latson LA. Red cell indices and discriminant functions in the detection of beta- thalassaemia trait in a population with high prevalence of iron deficiency anaemia. *Pediatr Cardiol* 2010; 31: 1203-8.
20. Sirichotiyakul S, Sa-nguansemsri T, Maneerat J, Dhananjayanonda P. Sensitivity and specificity of mean corpuscular volume testing for screening for α -thalassemia-1 and β -thalassemia traits. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research.* 2005; 31(3):198-201.
21. Bose S, Maimoon S. Is Mentzer Index a reliable diagnostic screening tool for beta thalassemia trait? *Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS).* 2018; 17(7): 07-11.
22. Rathod DA, Kaur A, Patel V, Patel K, MD, Kabrawala R, Patel V, Patel M, Shah P. Usefulness of cell counter-based parameters and formulas in detection of β -thalassemia trait in areas of high prevalence. *Am J Clin Pathol.* 2007; 128: 585-9.
23. Galanello R. Screening and diagnosis for hemoglobin disorder. prevention of thalassaemias and other haemoglobin disorders: Vol 1: Principles [Internet]. 2nd edition
24. Sorathiya VP, Vachhani NA, Nandani SL, Vekariya DJ, Kashiyani HN, Colah RB. Experience with NESTROFT for screening for thalassemia trait/ minor: evaluation against CBC and HPLC in a high prevalence region in Saurashtra, Gujarat, India. *International Journal of Research in Medical Sciences.* Int J Res Med Sci. 2020; 8(3):1108-13.

25. Kattamis C, Efremov G, Pootrakul S. Effectiveness of one tube osmotik fragility screening in detecting beta-thalassaemia trait. J Med Gene. 1981; 18(4): 266-70.
26. Hana WP, Huanga L, Lia YY, Hana YY, Lia D, Ana BQ et al. Reference intervals for HbA2 and HbF and cut-off value of HbA2 for β thalassemia carrier screening in a Guizhou population of reproductive age. Clinical Biochemistry.2019; 65: 24-28.

Pengembangan Instrumen Penilaian Kepuasan Penyidik Kepolisian terhadap Pelayanan *Visum et Repertum*

Dedi Afandi^{1,2*}, Theresia Pradiani¹, Fathorrahman Fathorrahman¹

ABSTRACT

Visum et Repertum (VeR) service is one of the health services in hospitals. Measuring the satisfaction of police investigators as the main customers of VeR services is important to assess and evaluate service quality. This study aims to obtain a valid and reliable instrument for measuring police investigator satisfaction, service quality, VeR's quality, and waiting time for VeR services. Descriptive research was conducted on Pekanbaru city police investigators, from April to May 2022. The questionnaire items were developed based on a literature study and a panel of experts prior to the trial. A total of 77 respondents were willing to take part in the questionnaire trial to assess the validity and reliability of the questionnaire instrument. There are 4 items for the police investigator satisfaction instrument, 10 items for the service quality instrument, 2 items for the waiting time instrument, and 6 items for the VeR quality instrument. All items have Pearson correlation (*r*) values ranging from 0.339 to 0.931. The four instruments showed the smallest Cronbach's alpha value of 0.614 and the largest of 0.943. All assessment instruments are valid and reliable to assess satisfaction with VeR services.

Keywords: instrument, satisfaction, visum et repertum

Pelayanan *Visum et Repertum* (VeR) merupakan salah satu jenis pelayanan yang terdapat di rumah sakit. Pelayanan VeR merupakan salah satu pelayanan yang harus ada di rumah sakit sebagai amanat dari peraturan perundang-undangan yang ada di Indonesia. Dasar hukum VeR adalah Pasal 133 Kitab Undang-Undang Hukum Pidana (KUHP). Pelayanan VeR merupakan pelayanan administratif atas hasil pemeriksaan kedokteran forensik dan medikolegal dari pasien korban kekerasan.¹ Dalam Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 3 Tahun 2020 tentang Klasifikasi dan Perizinan Rumah Sakit, pelayanan VeR digolongkan ke dalam pelayanan spesialis medik lain dan dapat melakukan pelayanan pada berbagai klasifikasi rumah sakit.² Pelayanan ini merupakan bentuk bantuan dan kewajiban dokter dalam memberikan bantuan kepada pihak kepolisian dalam rangka

penegakan hukum dan peradilan. Produk akhir dari pelayanan ini adalah *visum et repertum*.^{1, 3, 4}

Pelayanan VeR merupakan salah satu bentuk pelayanan jasa yang ada di rumah sakit. Penyidik kepolisian merupakan pelanggan utama dari pelayanan VeR. Rumah sakit sebagai salah satu penyedia jasa pelayanan dituntut untuk terus berkembang, membangun citra yang baik dan meningkatkan kepuasan pelanggan.^{5, 6} Hal ini dapat dilakukan dengan cara meningkatkan kualitas pelayanan yang dimiliki rumah sakit. Salah satu cara menilai dan mengevaluasi kualitas pelayanan adalah dengan melakukan pengukuran tingkat kepuasan pelanggan.⁷ Kepuasan pelanggan sangat tergantung pada kualitas pelayanan yang sesuai dengan kebutuhan dan kepentingan pelanggan. Semakin baik layanan yang memiliki kesesuaian dengan kebutuhan dan kepentingan pelanggan maka kepuasan dan loyalitas pelanggan akan meningkat.⁸

Hubungan antara kualitas layanan dan kepuasan pelanggan sudah banyak dilakukan penelitian baik di Indonesia maupun di luar negeri. Penelitian menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang

* Penulis korespondensi: dediafandi4n6@gmail.com

¹ Program studi Magister Manajemen, Institut Teknologi dan Bisnis Asia, Malang

² KJFD Ilmu Kedokteran Forensik dan Medikolegal, Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru

bermakna antara kualitas pelayanan kesehatan dengan tingkat kepuasan pasien. Penelitian yang dilakukan pada 6 negara di Eropa, menyimpulkan bahwa keteraksesan, kualitas pelayanan, dan peningkatan pelayanan kesehatan oleh pemerintah merupakan faktor yang dapat meningkatkan kepuasan pasien terhadap layanan kesehatan.⁹ Di Indonesia, penelitian tentang kepuasan pasien juga telah banyak dilakukan dan memberikan hasil yang sejalan dengan penelitian-penelitian di luar negeri. Penelitian tingkat kepuasan pasien rumah sakit di 7 propinsi di Indonesia menunjukkan bahwa semua aspek pada kualitas pelayanan yaitu reliabilitas, responsivitas, empati, jaminan, dan bukti fisik memiliki pengaruh terhadap kepuasan pasien.¹⁰ Hasil penelitian-penelitian ini membuktikan bahwa pengukuran kepuasan merupakan suatu hal yang penting agar dapat melakukan evaluasi dan menilai kualitas layanan sehingga mutu dapat terjaga.

Faktor lain yang memengaruhi kepuasan pelanggan adalah waktu tunggu dan kualitas luaran (produk). Penelitian di Saudi Arabia melaporkan bahwa waktu tunggu dari datang sampai mendapatkan pelayanan berkorelasi secara positif terhadap tingkat kepuasan pasien.¹¹ Penelitian di Indonesia, juga melaporkan hal yang sama bahwa waktu tunggu dalam mendapatkan pelayanan berhubungan signifikan dengan tingkat kepuasan pasien.¹² Kualitas luaran atau produk juga memengaruhi tingkat kepuasan pelanggan, terdapat hubungan yang signifikan antara kualitas luaran dengan kepuasan pelanggan pada penelitian di Timor Leste. Semakin bermanfaat produk yang ditawarkan maka semakin puas pelanggan terhadap produk tersebut.¹³ *Visum et Repertum* merupakan luaran/produk dari pelayanan kedokteran forensik dan medikolegal, berbentuk suatu surat keterangan resmi yang dibuat oleh dokter sebagai pengganti barang bukti tindak pidana kekerasan di tubuh korban.^{1, 14} *Visum et Repertum* yang berkualitas tentunya akan menjadi harapan dari pihak penyidik kepolisian dalam menangani perkara hukum. Dengan demikian, pengukuran kepuasan pelanggan sebagai indikator untuk kepuasan layanan sudah selayaknya segera dilakukan.

Sampai sejauh ini belum pernah dilakukan pengukuran kepuasan penyidik kepolisian terhadap pelayanan VeR, hal ini karena belum terdapat instrumen untuk mengukur variabel-variabel tersebut. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan

instrumen yang valid dan reliabel dalam mengukur kepuasan penyidik kepolisian, kualitas layanan, kualitas VeR, dan waktu tunggu terhadap pelayanan VeR.

METODE

Desain penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif. Langkah awal yang akan dilakukan adalah pembuatan instrumen penilaian untuk selanjutnya dilakukan uji validitas dan reliabilitas. Penelitian dilaksanakan selama bulan April sampai dengan Mei 2022. Penelitian ini sudah mendapatkan lolos kaji etik dari Unit Etika Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Riau dengan keputusan nomor B/035/UN19.5.1.1/UEPKK/2022.

Populasi penelitian adalah semua penyidik kepolisian dalam wilayah kerja Kepolisian Resort Kota Pekanbaru yang pernah mendapatkan layanan *visum et repertum* di Rumah Sakit Bhayangkara Pekanbaru. Teknik *sampling* yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah *non-probability sampling* dengan pendekatan *purposive sampling*. Kriteria penyidik kepolisian yang akan dijadikan obyek penelitian adalah minimal pernah satu kali mendapatkan layanan *visum et repertum* di Rumah Sakit Bhayangkara Pekanbaru, bersedia mengikuti penelitian, dan bersedia mengisi kuesioner. Jumlah sampel minimal sebanyak 30 responden untuk pengujian validitas dan reliabilitas.¹⁵ Pengumpulan data dilakukan dengan menggunakan *google form* langsung ke *whatsapp* penyidik kepolisian dengan *link* tertentu.

Analisis statistik dilakukan melalui uji validitas dan uji reliabilitas. Koefisien korelasi produk-momen *Pearson* (*r*) digunakan untuk pengujian validitas konstruksi. Instrumen dikatakan valid jika *r*-hitung > *r*-tabel. *Cronbach's alpha* digunakan untuk pengujian reliabilitas dengan koefisien *Cronbach's Alpha* sama atau lebih besar dari 0,60 dianggap reliabel.^{16, 17}

Pembuatan instrumen

Pengembangan instrumen dilakukan dengan cara: (1) studi literatur, (2) panel ahli, dan (3)

uji validitas dan reliabilitas.^{16, 17} Studi literatur dilakukan untuk mendapatkan indikator pada masing-masing instrumen penilaian, penyusunan pernyataan-pernyataan (*item*) awal sehingga dihasilkan rancangan kuesioner. Rancangan kuesioner yang telah dihasilkan akan dilakukan penilaian dan penyempurnaan oleh panel ahli yang terdiri dari satu orang ahli manajemen pemasaran, satu orang ahli pembuatan alat ukur/instrumen, dan satu orang ahli kedokteran forensik dan medikolegal. Rancangan kuesioner yang telah melewati panel ahli selanjutnya akan dilakukan uji validitas dan reliabilitas. Pada penelitian ini akan dibuat 4 (empat) instrumen penilaian, masing-masing yaitu kepuasan penyidik kepolisian (Y), kualitas layanan (X1), waktu tunggu (X2), dan kualitas VeR (X3).

Indikator-indikator yang akan digunakan pada masing-masing instrumen penilaian adalah sebagai berikut: a. instrumen penilaian kualitas layanan menggunakan 5 indikator, yaitu *tangible*, *responsiveness*, *reliability*, *assurance* dan *empathy*.^{18, 19}; b. instrumen penilaian waktu tunggu menggunakan indikator waktu penyelesaian dan waktu pengambilan.²⁰; c. instrumen penilaian kualitas VeR menggunakan 6 indikator, yaitu *performance*, *feature*, *reliability*, *conformance to*

specification, *serviceability*, dan *perceived quality*.²¹; dan d. instrumen penilaian kepuasan penyidik kepolisian menggunakan 4 indikator, yaitu kepuasan atas layanan secara keseluruhan, kepuasan atas kualitas produk, kesesuaian layanan dengan harapan, dan kepuasan emosional.^{19, 21, 22} Setiap indikator akan diwakili oleh 1-2 pernyataan yang akan dimintakan pendapat atau persepsi dari responden. Pengukuran pada kuesioner menggunakan skala *Likert* lima skor mulai dari skor 1 (sangat tidak setuju) sampai dengan skor 5 (sangat setuju).

HASIL

Sebanyak 77 penyidik kepolisian bersedia menjadi responden dan mengisi dengan lengkap 4 (empat) instrumen yang diberikan. Karakteristik responden dapat dilihat pada tabel 1 dimana hampir seluruh responden berjenis kelamin laki-laki dan hanya 4 (5,2%) berjenis kelamin perempuan. Responden terbanyak berusia 36-45 tahun (53,2%) dengan pengalaman menjadi penyidik terbanyak selama 0-5 tahun (39%). Sebagian besar penyidik memiliki kepangkatan terakhir sebagai bintara (70,1%) dan tingkat pendidikan terbanyak adalah sarjana (S1) sebesar 46,8%.

Tabel 1. Karakteristik responden (n=77)

Karakteristik		Jumlah (n)	Persentase (%)
Jenis kelamin	Laki-laki	73	94,8
	Perempuan	4	5,2
Usia	18 - 25 tahun	5	6,5
	26 - 35 tahun	27	35,1
	36 - 45 tahun	41	53,2
	46 - 55 tahun	4	5,2
	>55 tahun	0	0
Pendidikan terakhir	SMA sederajat	30	39,0
	Sarjana S1	36	46,8
	Sarjana S2/S3	11	14,3
Lama menjadi penyidik	0 - 5 tahun	25	32,5
	6 - 10 tahun	23	29,9
	11 - 15 tahun	19	24,7
	>15 tahun	10	13,0
Kepangkatan	Bintara	54	70,1
	Perwira	23	29,9

Tabel 2. Instrumen penilaian kepuasan penyidik kepolisian (Y), *Pearson correlation*, *Cronbach's alpha*

Indikator / Item	<i>Pearson correlation</i>	<i>Cronbach's alpha</i>
Indikator: Kepuasan atas layanan secara keseluruhan Saya menerima pelayanan <i>visum et repertum</i> secara lengkap. (Y1)	0,673	0,614
Indikator: Kepuasan atas kualitas produk Saya menerima hasil <i>visum et repertum</i> Rumah Sakit Bhayangkara Pekanbaru tanpa kesalahan. (Y2)	0,764	
Indikator: Kesesuaian layanan dengan harapan Saya tidak mendapat kendala / hambatan dalam pelayanan <i>visum et repertum</i> . (Y3)	0,705	
Indikator : Kepuasan secara emosional Saya terbantu dengan pelayanan yang <i>visum et repertum</i> Rumah Sakit Bhayangkara Pekanbaru. (Y4)	0,569	

Instrumen penilaian untuk kepuasan penyidik kepolisian (Y) terdiri dari 4 indikator dan 4 *item* seperti terlihat dalam tabel 2. Nilai r-tabel dengan jumlah responden 77 dan signifikansi 0,05 adalah 0,224. Dari tabel terlihat bahwa semua *item* memiliki

nilai r-hitung dengan *Pearson correlation* lebih besar dari r-tabel sehingga keempat *item* valid. Uji reliabilitas menunjukkan nilai *Cronbach's alpha* sebesar 0,614 yang berarti instrumen reliabel.

Tabel 3. Instrumen penilaian kualitas layanan (X1), *Pearson correlation*, *Cronbach's alpha*

Indikator / Item	<i>Pearson correlation</i>	<i>Cronbach's alpha</i>
Indikator: Tangible Tersedia ruang tunggu yang berpendingin udara di bagian pelayanan <i>visum et repertum</i> Rumah Sakit Bhayangkara Pekanbaru. (X1.1)	0,702	0,943
Petugas di bagian pelayanan <i>visum et repertum</i> memakai seragam / pakaian dinas. (X1.2)	0,790	
Indikator: Responsiveness Permintaan penyelesaian <i>visum et repertum</i> dapat dilakukan melalui telepon tanpa harus datang. (X1.3)	0,732	
Prosedur pelayanan <i>visum et repertum</i> di Rumah Sakit Bhayangkara memiliki alur pelayanan yang jelas. (X1.4)	0,832	
Indikator: Reliability Rumah Sakit Bhayangkara Pekanbaru memiliki dokter spesialis forensik dalam pelayanan <i>visum et repertum</i> . (X1.5)	0,898	
Ketelitian petugas dalam memberikan pelayanan <i>visum et repertum</i> dapat diandalkan. (X1.6)	0,897	
Indikator: Assurance Petugas selalu memastikan kelengkapan dokumen <i>visum et repertum</i> pada saat diberikan kepada penyidik kepolisian. (X1.7)	0,882	
Petugas bersedia memberi penjelasan jika penyidik kepolisian menanyakan hasil <i>visum et repertum</i> . (X1.8)	0,891	
Indikator: Empathy Petugas sangat memahami tentang pentingnya <i>visum et repertum</i> untuk proses penyidikan. (X1.9)	0,677	
Petugas mudah dihubungi selama jam pelayanan. (X1.10)	0,904	

Instrumen kualitas layanan (X1) terdiri dari 5 indikator dan 10 *item* (tabel 3). Ke sepuluh *item* valid karena memiliki nilai r-hitung *Pearson correlation* lebih besar dari r-tabel (0,224). Uji

reliabilitas menunjukkan bahwa instrumen kualitas layanan (X1) reliabel dengan *Cronbach's alpha* sebesar 0,943.

Tabel 4. Instrumen penilaian waktu tunggu (X2), *Pearson correlation*, *Cronbach's alpha*

Indikator / Item	<i>Pearson correlation</i>	<i>Cronbach's alpha</i>
Indikator: Waktu penyelesaian		
Waktu penyelesaian <i>visum et repertum</i> maksimal 3 hari kerja dari saat diminta. (X2.1)	0,931	0,827
Indikator: Waktu tunggu pengambilan		
Waktu tunggu pengambilan hasil <i>visum et repertum</i> < 1 jam. (X2.2)	0,917	

Instrumen penilaian waktu tunggu (X2) memiliki dua indikator dengan masing-masing terdiri dari satu *item* (tabel 4). Hasil uji validitas menunjukkan bahwa semua *item* memiliki nilai

r-hitung *Pearson correlation* lebih besar dari r-tabel (0,224) sehingga semua *item* valid. Uji reliabilitas menunjukkan bahwa instrumen waktu tunggu (X2) reliabel dengan *Cronbach's alpha* sebesar 0,827.

Tabel 5. Instrumen penilaian kualitas VeR (X3), *Pearson correlation*, *Cronbach's alpha*

Indikator / Item	<i>Pearson correlation</i>	<i>Cronbach's alpha</i>
Indikator: Kinerja (performance)		
Hasil <i>Visum et repertum</i> dari Rumah Sakit Bhayangkara Pekanbaru mudah dipahami oleh penyidik. (X3.1)	0,769	
Indikator: Keistimewaan (features)		
<i>Visum et repertum</i> Rumah Sakit Bhayangkara memuat deskripsi luka yang lebih lengkap dibandingkan dengan hasil VeR rumah sakit lain. (X3.2)	0,696	
Indikator: Keandalan (reliability)		
Hasil <i>Visum et repertum</i> Rumah Sakit Bhayangkara Pekanbaru memuat hasil pemeriksaan medis secara lengkap mulai dari ujung rambut sampai ke ujung kaki. (X3.3)	0,779	0,784
Indikator: Kesuaian (conformance to specification)		
Format <i>Visum et repertum</i> memenuhi kriteria dokumen hukum yang <i>pro justitia</i> . (X3.4)	0,793	
Indikator : Kemampuan pelayanan (serviceability)		
Tata bahasa dalam hasil <i>Visum et repertum</i> Rumah Sakit Bhayangkara sesuai dengan kaidah hukum. (X3.5)	0,339	
Indikator: Kualitas yang dipersepsikan (perceived quality)		
<i>Visum et repertum</i> Rumah Sakit Bhayangkara Pekanbaru selalu diterima sebagai alat bukti di pengadilan. (X3.6)	0,682	

Dari tabel 5 terlihat bahwa instrument kualitas VeR (X3) terdiri dari 6 indikator dan 6 *item*. Uji validitas dengan *Pearson correlation* menunjukkan bahwa semua *item* valid karena memiliki r-hitung yang lebih besar dari r-tabel. Instrumen kualitas VeR (X3) reliabel dengan *Cronbach's alpha* lebih besar dari 0,6 yaitu sebesar 0,827.

PEMBAHASAN

Validitas adalah suatu ukuran yang menunjukkan tingkat-tingkat kevalidan atau kesahihan sesuatu instrument. Uji validitas merupakan suatu alat uji yang digunakan untuk mengetahui/menganalisis

sejauh mana ketepatan dan kecermatan suatu alat ukur dalam melakukan fungsi ukurnya.^{16, 23} Hasil penelitian menunjukkan bahwa semua *item* pada masing-masing instrumen penilaian valid sebagai alat ukur. Temuan penting lainnya adalah hampir semua *item* memiliki nilai korelasi item-total yang tinggi.¹⁷ Namun, terdapat satu *item* yang memiliki r di bawah 0,5 yaitu *item* X3.5. Hasil ini adalah mungkin karena perbedaan-perbedaan persepsi responden tentang tata bahasa yang digunakan dalam VeR dan tidak semua responden memiliki latar belakang hukum.

Suatu pengukuran disebut handal, apabila dapat memberikan hasil yang sama ataupun hampir sama apabila pemeriksaan dilakukan berulang-ulang. Reliabilitas dapat dilakukan dengan cara

mendapatkan nilai *Cronbach's alpha*.^{23,24} Suatu instrumen memiliki reliabilitas yang baik jika koefisien *Cronbach's Alpha* lebih besar dari 0,60.¹⁶ Hasil penelitian menunjukkan bahwa ke empat instrumen reliabel. Nilai *Cronbach's Alpha* terendah terdapat pada instrumen kepuasan penyidik kepolisian (Y) yaitu sebesar 0,614. Meskipun sudah reliabel namun masih dapat ditingkatkan dengan menambah jumlah responden dan memperbaiki metode pengumpulan data yang disertai dengan observasi.

Beberapa keterbatasan yang dialami peneliti dalam penelitian ini adalah sebagai berikut: pengumpulan data dilakukan pada saat pandemi COVID-19 dan melalui *google form* sehingga peneliti tidak dapat melihat reaksi responden ketika memberikan informasi melalui isian kuesioner. Kalimat yang dituangkan melalui formulir isian dari *googleform* tidak semua responden mampu menerjemahkan yang sama pernyataan dalam kuesioner dari peneliti, sehingga jawaban yang dipersepsikan oleh responden atas kuesioner yang diberikan dimungkinkan dapat menimbulkan bias tertentu dalam penelitian.

Instrumen kepuasan penyidik kepolisian (Y)

Menurut Kotler (2014), kepuasan adalah perasaan senang atau kecewa seseorang yang muncul setelah membandingkan antara persepsi atau kesannya terhadap kinerja atau hasil suatu produk dan harapan-harapannya.²¹ Kepuasan pasien adalah persepsi pasien bahwa harapannya telah terpenuhi atau terlampaui. Sedangkan kepuasan berhubungan dengan mutu pelayanan rumah sakit. Dengan mengetahui tingkat kepuasan pelanggan, manajemen rumah sakit dapat melakukan peningkatan mutu pelayanan.²⁵ Kepuasan dalam penelitian ini adalah kepuasan penyidik kepolisian adalah kualitas pelayanan *visum et repertum* yang memenuhi harapan. Indikator kepuasan yang akan digunakan adalah (a). Kepuasan atas layanan secara keseluruhan, dimana penyidik kepolisian merasa puas atas pelayanan *visum et repertum* yang diberikan oleh petugas mulai dari permintaan penyelesaian sampai dengan hasil VeR sampai ke tangan petugas secara lengkap, (b). Kepuasan atas kualitas *visum et repertum* tanpa kesalahan, (c). Kesesuaian layanan dengan harapan, yang ditunjukkan dengan tidak

ditemuinya kendala / hambatan berarti selama alur pelayanan *visum et repertum*, dan (d) Kepuasan emosional adalah perasaan senang atau menyukai dari penyidik kepolisian atas pelayanan *visum et repertum*, ditunjukkan dengan kepuasan penyidik kepolisian yang terbantu dengan adanya pelayanan VeR.

Menurut Kotler dan Keller (2012), ada lima faktor yang harus diperhatikan dalam menentukan kepuasan pelanggan: a) Kualitas layanan, Pelanggan akan puas jika pelayanannya sebaik yang mereka harapkan sebelumnya, b) Kualitas produk, Pelanggan akan puas jika evaluasinya hasil menunjukkan bahwa produk yang mereka gunakan berkualitas tinggi, c) Emosional, Pelanggan akan memiliki kepercayaan diri dan merasa bangga jika orang lain terkesan ketika menggunakan produk dengan merek tertentu, sehingga menghasilkan kepuasan yang lebih tinggi. Kepuasan yang diperoleh bukan karena kualitas produk tetapi nilai sosial atau harga diri yang membuat pelanggan puas dengan merek tertentu, d) Harga, Produk yang memiliki kualitas yang sama tetapi menetapkan harga yang relatif murah akan memberikan nilai yang relatif tinggi kepada konsumen, menyebabkan kepuasan dan e) biaya dan kenyamanan, pelanggan yang tidak perlu membuang waktu atau mengeluarkan biaya tambahan untuk mendapatkan suatu produk atau jasa cenderung puas dengan jasa atau produk tersebut. Berdasarkan pendapat di atas dapat disimpulkan bahwa dalam menentukan tingkat kepuasan pelanggan kepuasan meliputi indikator kualitas produk, kualitas pelayanan, emosional, harga dan biaya serta kenyamanan.²²

Instrumen kualitas layanan (X1)

Menurut Koetler *et al.* (2014), kualitas jasa artinya tingkat keunggulan dan bagaimana konsisten mempertahankan keunggulan tersebut sesuai keinginan pelanggan atau dengan kata lain kualitas jasa adalah kualitas layanan yang diberikan penyedia layanan kesehatan yang mampu memenuhi harapan pelanggan. Kualitas jasa pula dapat berarti kesenjangan antara layanan yang diharapkan yaitu tingkat pelayanan yang dibutuhkan serta layanan yang dirasakan yaitu taraf persepsi yang diterima pelanggan.²¹

Kualitas layanan dalam penelitian ini adalah layanan *visum et repertum* yang diberikan rumah sakit dan petugas administrasi yang bertugas di bagian layanan *visum et repertum* di Rumah Sakit Bhayangkara Pekanbaru. Adapun yang menjadi indikator dalam variabel ini adalah : (a). *Tangible* (berwujud), kemampuan rumah sakit menyediakan sarana dalam hal ini menyediakan ruang tunggu bagi penyidik dengan berbagai fasilitas seperti tempat duduk, berpendingin udara, bersih dan nyaman. Indikator berikutnya adalah penampilan petugas yang memakai seragam atau baju dinas resmi, (b). *Responsiveness* (daya tanggap), kesediaan untuk membantu dan memberikan pelayanan yang cepat dan tepat kepada pelanggan, berupa kemudahan prosedur dalam meminta penyelesaian hasil VeR tanpa harus datang dan kejelasan informasi dalam prosedur layanan *visum et repertum*, (c). *Reliability* (keandalan), kemampuan penyedia layanan untuk memberikan pelayanan seperti yang dijanjikan secara akurat dan terpercaya, yang ditunjukkan dengan pengalaman dan keahlian petugas, yaitu adanya dokter spesialis forensik dalam pelayanan VeR dan ketelitian petugas dalam memberikan pelayanan *visum et repertum*, (d). *Assurance* (jaminan), pengetahuan, kesopanan, dan kemampuan karyawan penyedia layanan untuk menumbuhkan kepercayaan pelanggan yang ditunjukkan melalui komunikasi dan kredibilitas dari petugas. Petugas memeriksa dan memastikan kelengkapan VeR sebelum diberikan dan kesediaan memberikan penjelasan atas pertanyaan penyidik kepolisian sehubungan dengan hasil VeR, dan (e). *Empathy* (empati), memiliki pemahaman dan pengetahuan pelanggan, memahami kebutuhan pelanggan secara spesifik, dan memiliki kenyamanan waktu melayani, hal ini ditunjukkan dengan tingkat pemahaman petugas tentang keinginan penyidik kepolisian dan petugas mudah dihubungi selama jam pelayanan. Dari hasil berbagai penelitian, kelima dimensi ini yang paling banyak digunakan oleh rumah sakit dan dilaksanakan secara luas pada penelitian-penelitian yang berhubungan dengan pengukuran kualitas pelayanan kesehatan di rumah sakit.²⁶

Instrumen waktu tunggu (X2)

Customer Lead Time adalah jumlah waktu yang dibutuhkan antara konfirmasi pesanan

dan pemenuhan pesanan (baik pengambilan atau pengiriman tergantung kesepakatan dengan pelanggan).^{27, 28} Waktu tunggu dalam penelitian ini adalah waktu mulai penyidik kepolisian meminta *visum et repertum* yang sebelumnya dikomunikasikan melalui media komunikasi (telepon, *whatsapp*) sampai dengan hasil VeR sampai ke tangan penyidik kepolisian. Indikator yang akan digunakan adalah (a). Waktu penyelesaian adalah waktu dari mulai penyidik kepolisian meminta VeR diselesaikan sampai penyidik menjemput hasil VeR ke rumah sakit (3x24 jam) dan (b). Waktu pengambilan, waktu mulai saat penyidik sampai ke bagian pelayanan VeR sampai dengan hasil VeR sampai di tangan petugas, (1x 60 menit).

Dalam konteks pelayanan VeR maka hal ini disesuaikan dengan Standar Prosedur Operasional yang berlaku di Rumah Sakit Bhayangkara, yaitu “Penyelesaian *Visum et Repertum* selambatnya 3 (tiga hari) untuk korban hidup dan 7 (tujuh hari) untuk korban mati setelah pemeriksaan dilakukan, kecuali dalam hal khusus masih memerlukan pemeriksaan lanjutan dan atau membutuhkan pemeriksaan penunjang medis”. Hal ini sesuai dengan Standar Prosedur Pengadaan *Visum Et Repertum* nomor SPO/54-19/VII/2019/RSB yang diterbitkan pada tanggal 24 Juli 2019.

Waktu tunggu / *lead time* dalam alur proses pelayanan pasien merupakan masalah yang masih banyak dijumpai dalam praktik pelayanan kesehatan, dan salah satu komponen yang potensial menyebabkan ketidakpuasan. *Lead time* adalah waktu yang dibutuhkan pasien dari pasien datang, diperiksa sampai pasien pulang. *Lead time* terdiri dari kumpulan waktu setiap aktivitas yang dilalui pasien dalam alur proses layanan.²⁹

Indikator waktu tunggu untuk pasien rawat jalan adalah < 60 menit. Hal ini sesuai dengan Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 129 Tahun 2008 tentang Standar Pelayanan Minimal Rumah Sakit,²⁰ dikatakan bahwa waktu tunggu adalah waktu yang diperlukan mulai pasien mendaftar sampai dilayani oleh dokter spesialis.³⁰

Instrumen kualitas Visum et Repertum (X3)

Kualitas *visum et repertum* dalam penelitian ini adalah VeR yang dihasilkan oleh Rumah Sakit

Bhayangkara berkualitas, memenuhi standar untuk proses penyidikan, dapat digunakan secara legal dan membuat terang perkara tindak pidana. Adapun indikator yang akan digunakan adalah (a). Kinerja (*performance*), ditunjukkan dengan hasil VeR yang dikeluarkan oleh Rumah Sakit Bhayangkara mudah dipahami oleh penyidik kepolisian sehingga sangat berguna dalam memberi arah proses penyidikan, (b). Keistimewaan (*features*), ditunjukkan dengan hasil VeR yang dikeluarkan oleh Rumah Sakit Bhayangkara memuat deskripsi luka yang lengkap dibandingkan rumah sakit lain, (c) Kehandalan (*reliability*), bahwa hasil VeR yang dikeluarkan oleh Rumah Sakit Bhayangkara memuat hasil pemeriksaan medis secara lengkap mulai dari ujung rambut sampai ke ujung kaki, (d). Kesesuaian dengan spesifikasi (*conformance to specification*), format VeR yang dikeluarkan oleh Rumah Sakit Bhayangkara memenuhi kriteria dokumen hukum yang sah (*pro justicia*), (e). Kemampuan pelayanan (*serviceability*), ditunjukkan tata bahasa dalam hasil *Visum et repertum* Rumah Sakit Bhayangkara sesuai dengan kaidah hukum, dan (f). Kualitas yang dipersepsikan (*perceived quality*), hasil *Visum et repertum* Rumah Sakit Bhayangkara Pekanbaru selalu diterima sebagai alat bukti di pengadilan.

Keenam indikator yang digunakan sesuai dengan teori bahwa terdapat 8 dimensi kualitas dari suatu produk,²¹ pada penelitian ini indikator *durability* dan *aesthetic* tidak tepat untuk diterapkan karena VeR merupakan produk yang berbentuk surat sehingga tidak tepat untuk dinilai dari daya tahan dan daya tarik melalui panca indera.

KESIMPULAN

Instrumen penilaian kepuasan penyidik kepolisian, kualitas layanan, waktu tunggu, dan kualitas *visum et repertum* valid dan reliabel untuk digunakan mengukur kepuasan terhadap pelayanan *visum et repertum*. Disarankan untuk dilakukan penelitian dengan menggunakan teknik pengumpulan data yang berbeda seperti observasi maupun metode penelitian kualitatif dan menambah jumlah sampel.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian mengucapkan terima kasih kepada Jajaran Bidang Kedokteran dan Kesehatan Kepolisian Daerah Riau, Direktur Rumah Sakit Bhayangkara dan seluruh penyidik kepolisian yang bersedia menjadi responden.

DAFTAR PUSTAKA

1. Afandi D. *Visum et Repertum : Tata laksana dan teknik pembuatan*. 2, editor. Pekanbaru: Fakultas Kedokteran Universitas Riau; 2017.
2. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 3 Tahun 2020 Tentang Klasifikasi dan Perizinan Rumah Sakit, (2020).
3. Susanti R. Paradigma baru peran dokter dalam pelayanan kedokteran forensik. *Majalah Kedokteran Andalas*. 2012;36(2):145-54.
4. Gopalakrishnan HN, Syukriani YF, Setiawati EP. Forensic experts' opinion regarding clinical forensic medicine practice in Indonesia and Malaysia. *Journal of Forensic Science and Medicine*. 2016;2(2):85-90.
5. Al-Abri R, Al-Balushi A. Patient satisfaction survey as a tool towards quality improvement. *Oman medical journal*. 2014;29(1):3-7.
6. Ramli AH. Patient satisfaction, hospital image and patient loyalty in West Sulawesi Province. *Business and Entrepreneurial Review*. 2019;17(1):1-14.
7. Arora P, Narula S. Linkages between service quality, customer satisfaction and customer loyalty: A literature review. *IUP Journal of Marketing Management*. 2018;17(4).
8. Ciolpan G. Evaluating the quality of health care by assessing patient satisfaction. *CES Working Papers*. 2019;11(4):332-49.
9. Stepurko T, Pavlova M, Groot W. Overall satisfaction of health care users with the quality of and access to health care services: a cross-sectional study in six Central and Eastern European countries. *BMC health services research*. 2016;16(1):1-13.
10. Suratni MAL, Suryati T, Edwin VA. Kepuasan pasien terhadap kualitas pelayanan pasien rawat

- jalan rumah sakit di 7 Provinsi di Indonesia. *Buletin Penelitian Kesehatan*. 2018;46:239-46.
11. Al-Harajin RS, Al-Subaie SA, Elzubair AG. The association between waiting time and patient satisfaction in outpatient clinics: Findings from a tertiary care hospital in Saudi Arabia. *Journal of family and community medicine*. 2019;26(1):17-22.
 12. Rizany I, Setiawan H, Musafaah M. The Relationship between waiting time and patient satisfaction in the outpatient of public hospital in Banjarbaru. *IJNP (Indonesian Journal of Nursing Practices)*. 2021;5(1):60-6.
 13. Rua S, de Sousa Saldanha E, Amaral AM. Examining the Relationships among Product Quality, Customer Satisfaction and Loyalty in the Bamboo Institute, Dili, Timor-Leste. *Timor Leste Journal of Business and Management*. 2020;2:33-44.
 14. Matompo OS. Forensic examinations and therapeutic agreement in Indonesia. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*. 2020;14(1):1426-9.
 15. Cicchetti DV. Guidelines, criteria, and rules of thumb for evaluating normed and standardized assessment instruments in psychology. *Psychological assessment*. 1994;6(4):284-90.
 16. Larasanty LPF, Wirasuta IMAG, Sarasmita MA, Cahyadi MF, Wirayanti NW, Triastuti NNA, et al. Pengembangan Kuisiener Kepuasan Pasien Untuk Pelayanan Farmasi Klinik. *Jurnal Farmasi Udayana*. 2018;7(1):7-12.
 17. Arini M, Setyonugroho W, Permana I, Dewi A, Hilman O, Ahmad RA, et al. The Cross-Cultural adaptation for assessment of chronic Illness care questionnaire into Indonesian version. *Asia Pacific Journal of Public Health*. 2021;33(5):627-31.
 18. Parasuraman A, Zeithaml VA, Berry L. SERVQUAL: A multiple-item scale for measuring consumer perceptions of service quality. *Journal of Retailing*. 1988;64(1):12-40.
 19. Aimee RM. Thorough Literature Review of Customer Satisfaction Definition, Factors Affecting Customer Satisfaction and Measuring Customer Satisfaction. *International Journal of Advanced Research*. 2019;7(9):828-43.
 20. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 129 Tahun 2008 tentang Standar Pelayanan Minimal Rumah Sakit, (2008).
 21. Kotler P, Armstrong G. *Principle of marketing* 15th Ed. New Jersey: Pearson Prentice Hall; 2014.
 22. Kotler P, Keller KL. *Marketing Management*, 14th Edition. New Jersey: Prentice Hall; 2012.
 23. Sugiyono. *Statistika untuk penelitian*. Bandung: Alfabeta; 2012.
 24. Sastroasmoro S, Ismail S. *Dasar -dasar metodologi penelitian klinis edisi ke-5*. Jakarta: Sagung Seto; 2014.
 25. Kosnan W. Pengaruh Kualitas Pelayanan Terhadap Kepuasan Pasien Rawat Inap Di Rumah Sakit Umum Daerah Kabupaten Merauke. *Jurnal Ekonomi, Bisnis, Dan Akuntansi*. 2020;21(4).
 26. Fatima I, Humayun A, Iqbal U, Shafiq M. Dimensions of service quality in healthcare: a systematic review of literature. *International Journal for Quality in Health Care*. 2019;31(1):11-29.
 27. Darko S, Terkper VD, Novixoxo JD, Anning L. Assessing the effect of lead time management on customer satisfaction. *International Journal of Developing and Emerging Economies*. 2018;6(1):1-22.
 28. Kho B. Pengertian lead time dan pengaruh lead time terhadap keputusan pemesanan2020 [cited 2022 21 Maret]. Available from: <https://ilmumanajemenindustri.com/pengertian-lead-time-pengaruh-lead-time-terhadap-keputusan-pemesanan/>.
 29. Hayati R, Thabrani G. Pengurangan Aktivitas Non Value Added dalam Alur Proses Pelayanan Kesehatan dengan Pendekatan Lean Six Sigma. *Jurnal Kajian Manajemen dan Wirausaha*. 2019;1(3):43-54.
 30. Junjungsari FS, Arso SP, Fatmasari EY. Analisis Waktu Tunggu Pada Pelayanan Unit Laboratorium Rumah Sakit Ibu Dan Anak Swasta X Kota Jakarta. *Jurnal Kesehatan Masyarakat (Undip)*. 2018;7(1):57-63.

Hubungan Derajat Penyakit Osteoarthritis Lutut dengan Neutrophil Lymphocyte Ratio pada Pasien di RSUD Al Fauzan Jakarta Periode 2019-2021

Feby Triana Suhaida*, Basuki Supartono, Pritha Maya Savitri, Via Rifkia

ABSTRACT

Knee osteoarthritis is a degenerative disease that occurs due to progressive damage of the cartilage knee joint. The severity of the disease can be determined based on the clinical condition and several investigations. This inspection is expensive, so other alternatives are needed. One of the markers of inflammation is the Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) but until now it has not been used to detect the severity of knee OA. This study aims to determine the relationship between the degree of knee OA and NLR. The method: cross-sectional design with medical record data of 75 knee OA patients at Al Fauzan General Hospital, Jakarta. The result: the highest distribution of patients old aged (≥ 60) years was 53 people (70,7%), 58 women (77.3%), with mild OA degree 45 people (60%), duration of OA history 4 years 74 people (98, 7%) and the highest BMI is obesity, 53 people (70.7%). The NLR values (<2.1) for mild OA were 33 (71.7%) and NLR (>2.1) for severe OA were 17 (58.6%). The significance test with Chi-Square obtained a p-value of 0.018 (< 0.05). Conclusion: there is a significant relationship between the degree of knee OA and NLR.

Keywords: Knee Osteoarthritis, Neutrophil Lymphocyte Ratio, Degree of Knee Osteoarthritis

Osteoarthritis (OA) lutut adalah penyakit degeneratif yang terjadi akibat kerusakan progresif tulang rawan sendi lutut.¹ Gejala yang paling sering terjadi pada OA lutut yaitu nyeri lutut, bengkak, dan kaku pada sendi lutut.¹ Secara global, OA lutut memiliki prevalensi 16% pada individu usia 15 tahun ke atas dan 22,9% pada individu usia 40 tahun ke atas.² Prevalensi OA lutut di Indonesia memiliki angka yang cukup tinggi yaitu 12,7% pada wanita dan 15,5% pada laki-laki.³ Prevalensi tersebut akan terus meningkat seiring bertambahnya usia, sehingga dibutuhkan diagnostik secara dini untuk menentukan derajat keparahan OA lutut dan untuk menentukan terapi selanjutnya. Derajat keparahan pada OA dapat ditentukan berdasarkan keadaan klinis pasien dan pemeriksaan penunjang lainnya.¹

Pemeriksaan klinis pada pasien dapat dilihat dari hasil anamnesis berupa keluhan pasien, riwayat penyakit sekarang, riwayat penyakit dahulu, dan faktor risiko seperti kelainan genetik dan kelainan bawaan yang dapat menyebabkan perubahan pada postur tubuh. Perubahan postur yang dapat menyebabkan kerusakan tulang rawan salah satunya adalah *scoliosis* dan *bowleg*.^{1,4} Sedangkan pemeriksaan penunjang yang dapat digunakan adalah Rontgen, USG, MRI, dan Bedah Artroskopi.¹

Pemeriksaan pada OA lutut bertujuan untuk menentukan derajat keparahan penyakit tersebut, sehingga dapat dilakukan terapi yang sesuai dengan keparahannya. Terapi pada OA dibagi menjadi dua yaitu terapi konservatif pada derajat OA ringan¹⁻³ berupa manajemen berat badan, terapi fisik dan rehabilitasi, *self management education*, dan terapi farmakologi untuk menurunkan rasa nyeri dan kekakuan pada pasien OA lutut.^{5,6,7} Selain itu, pada OA derajat berat (4) dapat dilakukan terapi operatif salah satunya yaitu *Total knee arthroplasty*.⁸

Pemeriksaan penunjang untuk mendiagnosis dan melihat derajat keparahan OA lutut biayanya

* Penulis korespondensi : febytrianasyuhaidah@gmail.com ; basuki@upnvj.ac.id

¹ Program Studi Kedokteran Program Sarjana FK UPN Veteran Jakarta

² Departemen Bedah Ortopedi FK UPN Veteran Jakarta

³ Departemen Kesehatan Matra dan Manajemen Bencana FK UPN Veteran Jakarta

⁴ Departemen Farmasi FK UPN Veteran Jakarta

relatif mahal dan memberatkan pasien, padahal hal ini sangat penting untuk dasar terapi selanjutnya. Perlu ada alternatif lain yang relatif murah dan dapat dipercaya. Salah satu penanda yang dapat digunakan adalah marker inflamasi yaitu *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR).⁹ Menurut penelitian Koca *et al.*, (2019),¹⁰ NLR secara signifikan meningkat pada pasien dengan OA derajat berat dibandingkan OA derajat ringan dengan *P value* 0,009 dan berdasarkan hasil penelitian Buyukavci *et al.*, (2018) didapatkan nilai *cut off* $NLR \geq 2,1$ dengan sensitivitas 60% dan spesifisitas 64,5% untuk mendiagnosis OA lutut.

Pemeriksaan NLR tersebut belum banyak digunakan untuk mendeteksi derajat keparahan OA lutut. Padahal salah satu pemeran penting dalam patogenesis OA adalah inflamasi.¹¹ Proses inflamasi tersebut ditandai dengan adanya peningkatan sitokin inflamasi seperti TNF- α , dan IL-1 β yang dapat menyebabkan terjadinya degradasi tulang rawan sendi dan penurunan sintesis *Hyaluronic Acid* (HA) akibat adanya peningkatan *Reactive Oxygen Spesies* (ROS), sehingga akan muncul gejala kaku dan nyeri pada sendi karena fungsi HA sendiri sebagai pelumasan dan salah satu faktor regenerasi tulang rawan sendi.^{3,12} Selain itu, adanya mediator inflamasi juga akan meningkatkan aktivitas neutrophil yang menetap, dan secara bersamaan akan terjadi penurunan kadar limfosit.^{11,13} Sehingga, ketika dilakukan pemeriksaan NLR akan didapatkan nilai yang meningkat pada keadaan inflamasi. Oleh karena itu, peneliti tertarik melakukan penelitian ini dengan tujuan untuk mengetahui hubungan antara derajat penyakit osteoarthritis lutut dengan *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) di RSUD Al Fauzan Jakarta Periode 2019-2021.

METODE

Penelitian yang digunakan adalah analitik observasional dengan menggunakan desain penelitian *cross-sectional*. Populasi pada penelitian ini adalah seluruh pasien di Rumah Sakit Umum Al Fauzan Jakarta Periode Januari 2019 – Agustus 2021 yang terdiagnosis OA lutut oleh dokter spesialis ortopedi dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi penelitian ini yaitu Pasien yang didiagnosis osteoarthritis lutut oleh dokter spesialis ortopedi, memiliki hasil pemeriksaan NLR, dan

tidak memiliki riwayat penggunaan steroid sebelum pemeriksaan NLR. Sedangkan pasien yang memiliki kriteria eksklusi seperti tidak memiliki data rekam medis yang lengkap, memiliki riwayat inflamasi sistemik seperti penyakit kardiovaskular, diabetes mellitus, dan gangguan sistem pernafasan, riwayat penyakit keganasan, dan memiliki riwayat artropati pasca infeksi atau trauma tidak dimasukkan kedalam sampel penelitian.

Penelitian ini menggunakan 75 pasien, yang diambil dengan menggunakan metode Total Sampling dari data rekam medis Poli Ortopedi RSUD Al Fauzan Jakarta. Dilakukan pada bulan November 2021 – Desember 2021 dengan persetujuan etik penelitian dari komite penelitian dan etik UPN Veteran Jakarta (470/XII/2021/KEPK).

Data yang digunakan yaitu karakteristik pasien berupa usia, jenis kelamin, *Body Mass Index* (BMI), Lama menderita OA, derajat OA, dan NLR. *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) sebagai variabel *independen* dan derajat penyakit OA Lutut sebagai variabel *dependen*. NLR akan dibagi menjadi nilai $NLR (<2,1)$ dan $NLR (>2,1)$ sedangkan derajat OA Lutut dibagi menjadi OA ringan (*Grade 1-3*) dan OA berat (*Grade 4*). Data diolah dengan menggunakan aplikasi statistik dengan uji analisis *Chi Square*, hubungan statistik yang bermakna dinyatakan apabila nilai $p < 0,05$.

HASIL

Distribusi Frekuensi Sampel Penelitian

Dari hasil penelitian pada 75 pasien osteoarthritis lutut, didapatkan kelompok usia terbanyak adalah usia Lansia (≥ 60) Tahun sebanyak 53 orang (70,7%). Didominasi oleh perempuan sebanyak 58 orang (77,3%), sedangkan berdasarkan BMI didapatkan frekuensi pasien terbanyak yaitu pada kategori obesitas sebanyak 53 orang (70,7%). Lama menderita OA terbanyak pada kategori ≤ 4 tahun sebanyak 74 orang (98,7%) dengan derajat OA terbanyak pada kelompok ringan 45 orang (60%) dan frekuensi NLR terbanyak yaitu pada $NLR < 2,1$ sebanyak 46 orang (61,3%). Data karakteristik pasien pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Sampel Penelitian

Karakteristik	Jumlah (N)	Presentase (%)
Usia*		
Pra Lansia (45-59)	22	29,3
Lansia (≥ 60)	53	70,7
Jenis Kelamin		
Laki-Laki	17	22,7
Perempuan	58	77,3
BMI*		
Normal	5	6,7
Overweight	17	22,7
Obesitas	53	70,7
Lama OA*		
≤ 4 Tahun	74	98,7
>4 Tahun	1	1,3
Derajat OA*		
Ringan	45	60
Berat	30	40
NLR*		
$<2,1$	46	61,3
$>2,1$	29	38,7

*Sumber : Penggolongan usia menurut Kementerian Kesehatan, (2016),¹⁴ BMI menurut *World Health Organization*, (2018),¹⁵ Lama menderita OA menurut Dunn *et al.*, (2020),¹⁶ Derajat OA menurut Supartono *et al.*, (2020),¹⁷ NLR menurut Büyükavci *et al.*, (2018).¹⁸

Hubungan derajat OA lutut dengan NLR

Pada variabel *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) sebagai variabel independen dan derajat penyakit OA Lutut sebagai variabel dependen dilakukan uji *Chi Square* dalam bentuk tabel 2x2.

Berdasarkan hasil uji tersebut didapatkan nilai *p value* = 0,018. Hasil tersebut menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara derajat penyakit OA lutut dengan *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR). Data hasil analisis dengan uji *Chi Square* terlampir pada Tabel 2.

Tabel 2. Korelasi derajat OA lutut dengan NLR

NLR	Derajat OA						P Value ($\alpha < 0,05$)
	Ringan		Berat		Total		
	N	%	N	%	N	%	
< 2,1	33	71,7	13	28,3	46	100	0,018
> 2,1	12	41,4	17	58,6	29	100	
Total	45	60	30	40	75	100	

PEMBAHASAN

Analisis Univariat

Distribusi frekuensi usia terbanyak yaitu Lansia (≥ 60) sebanyak 53 orang (70,7%) dibandingkan pra lansia (45-59) tahun 22 orang (29,3%). Hal ini sejalan dengan penelitian Paerunan *et al.*, (2019)¹⁹ bahwa pasien OA lutut terbanyak diusia 60-75 tahun (74%). OA lebih banyak terjadi pada lansia disebabkan karena adanya konsekuensi dari proses

penuaan yang memungkinkan untuk terjadinya degenerasi tulang yang meningkat dan adanya proses regenerasi yang rendah. Penurunan proses regenerasi tersebut terjadi karena sel kondrosit yang mengalami abnormalitas dan rendahnya produksi glikosaminoglikan dan juga proteoglikan.²⁰

Distribusi frekuensi jenis kelamin terbanyak adalah perempuan 58 Orang (77,3%), dibandingkan dengan laki-laki yaitu sebanyak 17 Orang (22,7%). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan

Hardiyanti *et al.*, (2020) bahwa pasien OA lutut terbanyak adalah perempuan dengan jumlah 69 Orang (71,1%). Hal tersebut dikaitkan dengan adanya kejadian menopause pada perempuan diusia $\pm$ 50 tahun. Berdasarkan teori, OA lutut secara drastis akan meningkat terutama setelah mencapai masa menopause, hal tersebut terjadi karena penurunan jumlah estrogen yang memiliki efek protektif terhadap penyakit. Efek protektif tersebut disebabkan karena reseptor estrogen pada sel kondrosit yang dapat meningkatkan produksi dari proteoglikan.²⁰

Distribusi frekuensi terbanyak *Body Mass Index* (BMI) yaitu pada pasien Obesitas sebanyak 53 Orang (70,7%) dibandingkan pasien dengan BMI normal dan *overweight*. Hasil tersebut sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Hardiyanti *et al.*, (2020)²¹ dan Glover *et al.*, (2016)²² bahwa pasien OA lutut terbanyak memiliki BMI dengan kategori obesitas. Obesitas merupakan salah satu faktor risiko yang umum ditemukan pada pasien OA lutut karena adanya tekanan berlebih pada obesitas memicu stres mekanik yang dapat menyebabkan kerusakan tulang rawan sendi. Peningkatan berat badan menyebabkan tumpuan pada sendi lutut meningkat, sehingga dapat menyebabkan terjadinya kerusakan pada ligament, kartilago, dan struktur lainnya. Tulang rawan sendi yang rusak akan kehilangan sifat kompresibilitasnya sehingga terjadi perubahan biofisika yaitu berupa degradasi proteoglikan dan kerusakan jaringan kolagen.^{1,23}

Distribusi frekuensi lama menderita OA lutut terbanyak yaitu $\leq$ 4 Tahun sebanyak 74 Orang (98,7%). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Dunn *et al.*, (2020) yang mendapatkan jumlah penderita OA lutut terbanyak yaitu pada pasien dengan lama riwayat OA selama $\leq$ 4 Tahun, hal tersebut secara teori berkaitan dengan progresifitas penyakit, adanya peningkatan rasa nyeri atau penurunan aktivitas pada penderita osteoarthritis. Progresifitas penyakit dikaitkan dengan adanya faktor risiko OA dan kejadian inflamasi yang jika terjadi dalam waktu lama akan meningkatkan derajat keparahan OA lutut.²⁰

Distribusi derajat OA lutut pada penelitian ini didapatkan hasil terbanyak pada OA ringan yaitu 45 Orang (60%) dibandingkan dengan OA berat 30 Orang (40%). Hasil ini sesuai dengan penelitian

Büyükavci *et al.*, (2018) dengan jumlah penderita OA derajat ringan-sedang sebanyak 165 Orang dan OA berat 69 Orang. Sedangkan untuk *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) pada penelitian ini didapatkan jumlah terbanyak yaitu NLR ($< 2,1$) 46 Orang (61,3%) dibandingkan dengan NLR ($> 2,1$) sebanyak 29 Orang (38,7%). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Taşoğlu *et al.*, (2016)²⁴ didapatkan hasil jumlah NLR terbanyak yaitu pada pasien dengan NLR ($< 2,1$) sebanyak 16 Orang.

Analisis Bivariat

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Büyükavci *et al.*, (2018) didapatkan nilai NLR yang secara signifikan meningkat pada pasien dengan derajat OA berat dibandingkan dengan OA ringan-sedang ($p\text{ value} < 0,05$) dengan sensitivitas 60% dan spesifisitas 64%. Sedangkan menurut penelitian Koca *et al.*, (2019) NLR dapat digunakan untuk test diagnosis OA lutut dengan sensitivitas 60% dan spesifisitas 71%. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian ini yaitu dengan menggunakan *cut off* 2,1 sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Büyükavci *et al.*, (2018) didapatkan hubungan bermakna antara derajat penyakit OA lutut dan NLR dengan $P\text{ Value}$ 0,018 ($< 0,05$). Nilai *cut off* tersebut merupakan nilai yang digunakan pada osteoarthritis sebagai salah satu penyakit inflamasi kronik. Sedangkan, pada penyakit inflamasi akut salah satunya covid-19 nilai *cut off* NLR yang digunakan memiliki nilai yang berbeda yaitu 3,17.²⁵ Beberapa publikasi terkini menunjukkan bahwa NLR dapat digunakan sebagai penanda pada inflamasi kronik salah satunya osteoarthritis. Hal tersebut terjadi karena pada inflamasi kronik akan terjadi hipersekresi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , IL-6, dan IL-8 yang menyebabkan terjadinya peningkatan neutrophil yang menetap.^{13,26}

Menurut penelitian Cai *et al.*, (2020) pada pasien osteoarthritis peningkatan neutrophil secara signifikan menandakan adanya kondisi buruk yang disebabkan oleh stimulasi inflamasi, yang secara bersamaan jumlah limfosit pasien akan menetap atau mengalami penurunan. Tetapi, pada inflamasi akut ketika terjadi pengeluaran sitokin inflamasi, dengan bersamaan akan terjadi penghancuran sel yang terinfeksi oleh CD8+ sehingga akan terjadi penurunan limfosit secara signifikan (limfopenia).²⁵

Oleh karena itu, ketika dilakukan pemeriksaan NLR dengan cara membagi jumlah neutrophil dan limfosit akan didapatkan hasil perhitungan NLR yang meningkat.²⁷ Hal tersebut sesuai dengan penelitian yg dilakukan oleh Gao *et al.*, (2019) yang menyatakan bahwa salah satu penanda yang digunakan untuk mencerminkan keseimbangan respon imun adalah NLR. Hasil penelitian tersebut mengevaluasi nilai diagnostik NLR sebagai penanda non-invasif dengan biaya yang terjangkau pada pasien OA lutut.

Pada penelitian ini derajat keparahan OA lutut tersebut dibagi menjadi derajat ringan (*grade* 1-3) dan derajat berat (*grade* 4).^{1,18} Berdasarkan salah satu studi yang telah dilakukan oleh Nelson (2014)²⁸ menunjukkan bahwa kadar TNF- α dan IL-1 β yang lebih tinggi berhubungan dengan peningkatan keparahan OA lutut. Selain itu, menurut hasil penelitian Gundogdu *et al.*, (2018) dikatakan bahwa peningkatan yang signifikan dalam kadar TNF- α sejajar dengan peningkatan derajat Kallgren-Lawrance pada osteoarthritis.²⁷

Hal tersebut sejalan dengan penelitian ini yaitu didapatkan hubungan yang bermakna antara derajat penyakit osteoarthritis dengan NLR. Didapatkan nilai NLR ($<2,1$) terbanyak pada derajat OA ringan sebanyak 33 Orang dan NLR ($>2,1$) terbanyak pada derajat OA berat sebanyak 17 Orang. Peningkatan NLR tersebut dikaitkan dengan adanya peningkatan sitokin inflamasi berupa TNF- α , IL-1 β , IL-6, dan IL-8. Hipersekresi mediator inflamasi tersebut akan menyebabkan terjadinya kerusakan jaringan sendi yang bila terjadi secara terus menerus akan meningkatkan derajat keparahan dari OA lutut. Sehingga ditemukan nilai NLR yang rendah banyak pada derajat OA ringan dan nilai NLR yang meningkat banyak ditemukan pada derajat OA berat.

Berdasarkan hasil tersebut, diharapkan penelitian ini dapat digunakan sebagai salah satu pertimbangan untuk menilai derajat keparahan OA lutut dengan menggunakan sebuah pemeriksaan alternatif, yaitu penanda inflamasi seperti NLR. Meskipun penelitian ini masih terbatas dalam jumlah sampel penelitiannya.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara derajat penyakit osteoarthritis lutut dengan *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) dengan p value 0,018 ($<0,05$). Peneliti menyarankan untuk menggunakan sampel yang lebih banyak dan memperhatikan faktor-faktor lain yang berpengaruh pada kejadian inflamasi yang belum diteliti dan dapat mempengaruhi hasil penelitian selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Supartono B. Penyembuhan pengapuran sendi lutut. Jakarta: Pusat Kajian Stem Cell Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional 'Veteran' Jakarta; 2016.
2. Cui A, Li H, Wang D, Zhong J, Chen Y, Lu H. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2020;29–30:100587. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100587>
3. Supartono B. Hyaline cartilage regeneration on osteochondral defects by intraarticular injection of human peripheral blood CD34+ cells, hyaluronic acid and growth factor in a rat model. *Biomed J Sci Tech Res*. 2018;7(1):1–10.
4. Supartono B, Gamma R, Wiyono S, Yuli S. P-3 The influence of scoliosis towards secondary osteoarthritis of the knee joint in athletes. *Br J Sports Med*. 2016;
5. Allaeyes C, Arnout N, Van Onsem S, Govaers K, Victor J. Conservative treatment of knee osteoarthritis. *Acta Orthop Belg*. 2020;86(3):412–21.
6. Aqshadila MT, Suciati Y, Supartono B. Penurunan nyeri osteoarthritis lutut melalui latihan penguatan otot kuadrisep: Tinjauan pustaka sistematis dan meta analisis. *Semin Nas Ris Kedokt (SENSORIK II)*. 2021.
7. Supartono B, Rarasati T, Wiyono S, Suciati Y. O-4 Effectiveness of platelet-rich plasma in osteoarthritis of the knee joint. *Br J Sports Med*. 2016.

8. Jang S, Lee K, Ju JH. Recent updates of diagnosis, pathophysiology, and treatment on osteoarthritis of the knee. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):1–15.
9. Gao K, Zhu W, Liu W, Ma D, Li H, Yu W, et al. Diagnostic value of the blood monocyte–lymphocyte ratio in knee osteoarthritis. *J Int Med Res*. 2019;47(9):4413–21.
10. Koca TT, Baykara M, Koçyiğit BF. Diz osteoartriti radyolojik evrelemesi ile tam kan sayım parametreleri ve türevleri ilişkisi. *Cukurova Med J*. 2019;44(4):1364–70.
11. Ionițescu M, Vermeșan D, Haraguş H, Suciu O, Todor A, Dumitraşcu C V., et al. Association of neutrophil to lymphocyte ratio with patient reported outcomes in knee osteoarthritis. *Appl Sci*. 2020;10(22):1–8.
12. Chow YY, Chin KY. The Role of Inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediat Inflammations*. 2020;2020:19 pages.
13. Cai C, Zhang R, Xu X, Li G, Gou H. Diagnostic values of NLR and miR-141 in patients with osteoarthritis and their association with severity of knee osteoarthritis. *Exp Ther Med*. 2020;21(1):1–9.
14. Kementrian Kesehatan. Peraturan Menteri Kesehatan tentang Rencana Aksi Nasional Kesehatan Lanjut Usia Tahun 2016-2019 [Internet]. 2016. Available from: http://hukor.kemkes.go.id/uploads/produk_hukum/PMK_No._25_ttg_Rencana_Aksi_Nasional_Kesehatan_Lanjut_Usia_Tahun_2016-2019_.pdf
15. World Health Organization. Kategori IMT. 2018; Available from: <http://p2ptm.kemkes.go.id/infographic-p2ptm/obesitas/klasifikasi-obesitas-setelah-pengukuran-imt>
16. Dunn R, Greenhouse J, James D, Ohlssen D, Mesenbrink P. Risk scoring for time to end-stage knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartil* [Internet]. 2020;28(8):1020–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.12.013>
17. Supartono B, Amalia R, Satya I, Wiyono S. Corelation between x-ray grading scale and usg examination of knee joint osteoarthritis. *Orthop J Sport Med*. 2020;8(5_suppl5):2325967120S0011.
18. Büyükavci R, Aktürk S, Sag S. Comparison of blood platelet distribution width and neutrophil-lymphocyte ratio in patients with different grades of knee osteoarthritis. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2018;31(6):1035–9.
19. Paerunan C, Gessal J, Sengkey L. Hubungan antara usia dan derajat kerusakan sendi pada pasien osteoarthritis lutut di Instalasi Rehabilitasi Medik RSUP Prof. Dr.R.D. Kandou Manado Periode Januari-Juni 2018. *J Med dan Rehabil (JMR)*. 2019;1(3):1–4.
20. Rahmadiyah N, Tresnasari C, Alie IR. Hubungan antara usia dan jenis kelamin dengan derajat keparahan osteoarthritis lutut di RS Al-Islam Bandung Periode 1 Januari 2013-31 Desember 2015. *Pros Pendidik Dr* [Internet]. 2016;2(2):764–72. Available from: <http://karyailmiah.unisba.ac.id/index.php/dokter/article/view/4809>
21. Hardiyanti V, Devi M, Setiawan IMB, Wungou HPL. Correlation of Body Mass Index and Kellgren-Lawrence Degrees in Genu Osteoarthritis. *Scr SCORE Sci Med J*. 2020;2(1):1–5.
22. Glover TL, Goodin BR, King CD, Sibille KT, Herbert MS, Sotolongo AS, et al. with Knee Osteoarthritis. 2016;31(12):1060–7.
23. Nugraha AS, Widyatmoko S, Jatmiko SW. Hubungan obesitas dengan osteoarthritis lutut pada lansia di Kelurahan Puncangsawit Kecamatan Laweyan Surakarta. *Biomedika* [Internet]. 2015;7(1):15–8. Available from: <http://eprints.uns.ac.id/8368/1/144851308201011141.pdf>
24. Taşoğlu Ö, Bölük H, Şahin Onat Ş, Taşoğlu İ, Özgirgin N. Is blood neutrophil-lymphocyte ratio an independent predictor of knee osteoarthritis severity? *Clin Rheumatol*. 2016;35(6):1579–83.
25. Selanno Y, Widaningsih Y, Esa T, Arif M. Analysis of neutrophil lymphocyte ratio and absolute lymphocyte count as predictors of severity of COVID-19 Patients. *Indones J Clin Pathol Med Lab*. 2021;27(2):184.
26. Wibisana KA, Subekti I, Antono D, Nugroho P. Hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan

- kejadian penyakit arteri perifer ekstremitas bawah pada penyandang diabetes melitus tipe 2. *J Penyakit Dalam Indones*. 2019;5(4):184–8.
27. Gundogdu G, Gundogdu K. A novel biomarker in patients with knee osteoarthritis: adropin. *Clin Rheumatol*. 2018;37(8):2179–86.
28. Nelson FR t. A background for the management of osteoarthritic knee pain. *Pain Manag*. 2014;4(6):427–36.

Antihyperglycemic and Antioxidant Properties of *Jatropha curcas* and *Jatropha gossypifolia* (Linn) Extracts

Albert Manggading Hutapea¹, Qori Fadillah^{2*}

ABSTRACT

The World Health Organization recommends the use of traditional medicines, including herbs, to maintain public health and prevent and treat diseases, especially chronic diseases, degenerative diseases, and cancer. Traditional medicine has relatively fewer side effects than modern pharmaceutical medicine. There have been many studies that explore secondary metabolites in plants. Among them, several plant species have been found to have antidiabetic properties. One of these plants is *Jatropha curcas* (Linn). Scientifically, it is known to exhibit antihyperglycemic and antioxidant activity. Phytochemical screening shows that the leaves of this plant species contain alkaloids, steroids, triterpenoids, flavonoids, and tannins, which are potentially antihyperglycemic, antioxidant, anti-cancer, and anti-inflammatory agents.

Keywords: *Jatropha curcas* (Linn), antihyperglycemic, antioxidant.

Diabetes mellitus is a metabolic disease that ranks third in the world after cancer and cardiovascular disease. In Southeast Asia, the number of diabetics has reached as many as 159 million in 2017 and is expected to increase. Indonesia is one of the top ten countries with a high number of diagnosed diabetes sufferers aged 20-79 years old.¹

This disease is generally divided into two types, namely, type 1 diabetes mellitus (T1DM) and type 2 diabetes mellitus (T2DM). The most common type found in society, about 80% of 90% of all cases of diabetes mellitus, is T2DM, characterized mainly by chronic hyperglycemia, insulin resistance, and relative insulin deficiency.²

Treatment of diabetes mellitus is a lifelong endeavor. Treatment of diabetes mellitus, such as insulin and oral antihyperglycemic drugs, is relatively expensive, and their use for a long time may cause unwanted side effects. Therefore, looking for effective drugs with low prices and relatively low

side effects is necessary. Efforts to find alternative herbal medicines as a substitute for chemical drugs are continuously being made.³

The World Health Organization recommends using traditional medicines, including herbs, to maintain public health and prevent and treat diseases, especially chronic diseases, degenerative diseases, and cancer. Traditional medicine has relatively fewer side effects than modern medicine.³

There have been many studies to explore secondary metabolites in plants. Among them, several plant species have been found to have antidiabetic properties which can lower blood sugar levels, and one of these plants is *Jatropha curcas* (Linn). Scientifically, it has antihyperglycemic activity and antioxidants.⁴ Phytochemical examination reported by Nursahfitri, Amalia, & Fadillah (2020)⁵ showed that the leaves of this plant contain alkaloids, steroids, triterpenoids, flavonoids, tannins, which according to Warsinah, Baroroh, & Sunarto, (2017)⁶, these ingredients have the potential as antihyperglycemic, antioxidant, anticancer, and anti-inflammatory.

Based on the increasing number of people with diabetes mellitus in the world and in Indonesia, many studies regarding the benefits and effectiveness of the *Jatropha curcas* (Linn), we would like to

* Penulis Korespondensi: qorifadillah@unprimdn.ac.id

¹ Faculty of Science, Universitas Advent Indonesia – Bandung, Jawa Barat, Indonesia.

² Faculty of Medicine, Universitas Prima Indonesia- Medan, Sumatera Utara, Indonesia

collect several review articles that prioritize the effectiveness of antihyperglycemic and antioxidant because these effects can improve and prevent the worsening of diabetes mellitus. damage in patients with diabetes mellitus

METHOD

This literature review searched for reports of studies using quasi-experimental and randomized controlled trial designs. These research designs are the best methods for answering clinical questions in the field. The type of study reviewed is all types of research using *Jatropha curcas* (Linn) leaves. The inclusion criteria included interventions to reduce blood glucose levels and its effectiveness as an antioxidant agent in human and animal models, without limiting the number of articles to be reviewed. The exclusion criteria are the interventions using extracts other than the leaves, interventions not on human and animal models, and interventions other than to reduce blood glucose levels. The search was done on the databases Science Direct, Medline, and Google scholar using the following key terms: *Jatropha curcas* (Linn), *Jatropha curcas* (Linn), and antihyperglycemic antioxidant agents. The articles found were read carefully to see whether they met the inclusion criteria to be used in this literature review. The search is limited to papers published from 2017 to 2021, with full text in pdf format.

Articles that fall under the inclusion criteria were analyzed, and the conclusion was extracted and synthesized.

The following is the types of information gathered from the study: the title of the study, the name of the researcher, the year of publication, the method, the number of samples from the intervention group and the control group, the cytotoxic substances used, the results and conclusions of the research along with its significance value. and the steps to find the articles with predefined keywords in journal directories. However, the article is matched with the topic, the keyword of the problem, its similarity, the inequality of the article, view of the author, comparison with other research sources as well as summaries.

RESULTS

To find articles, the author does a keyword search that has been compiled. After selecting based on inclusion and exclusion criteria, 22 articles were obtained. These are analyzed. Figure 1 summarizes a list of articles extracted in diagrammatic form.

Using the keywords that had been predetermined, the Indonesian scientific journal database came up with nine research articles, but none was suitable for analysis. On Google Scholar, using the exact keywords produced 1.950 articles that matched the inclusion criteria. However, only 15 articles are suitable for analysis. We found 271 articles with predetermined keywords in the directory of open-access journals. However, no articles were suitable for analysis at JSTOR. Twenty-two articles matched keywords, but there were no articles suitable for analysis. The sage journal found seven articles that matched the keywords, but none were suitable for analysis.

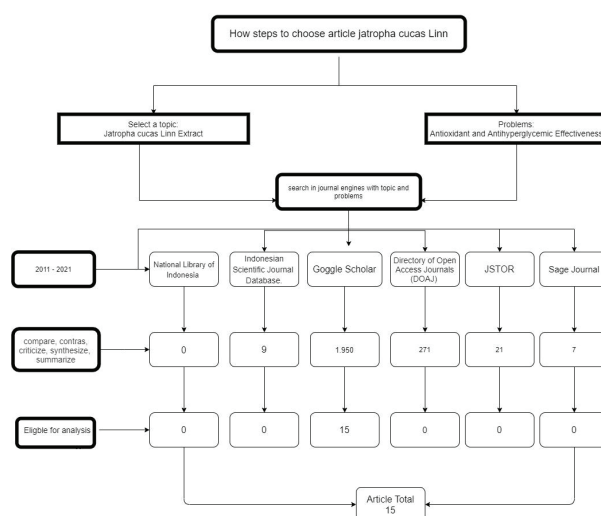


Figure 1. steps to choose article jatropa cucas Linn

The following are the results of the extraction of eligible literature reviews for analysis:

Table 2. Data Extraction of Research Results

No.	Study	Place of Research	Number of Samples	Group		Research Method/ Measuring Instrument	Outcome
				Intervention	Control		
1	Antihyperglycemic Property ethanol extract of <i>Jatropha curcas</i> L. Leaf among White Male <i>Rattus norvegicus</i> Rats ⁷	Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Sam Ratulangi University.	15	Treatment with 125, 250, and 375 mg/kg BW doses.	The positive control group was given metformin.	The reading of the blood sugar concentration used a glucometer in units of mg/dL.	The dose of 375 mg/kg BW significantly lowered postprandial hyperglycemia
2	Study of Antioxidant and Antimicrobial Activity Fractions and Extracts from Leaves and Twigs of <i>Jatropha curcas</i> L. and its utilization in hygiene personal products ⁸	Surfactant and Bioenergy Research Center, Bogor Agricultural Institute	4	Antioxidant concentrations of 4, 6, 8, 10, 12, 16, and 20 g/mL were utilized in the study were tested against <i>Candida albicans</i> , <i>Microsporum gypseum</i> , and <i>Pseudomonas aeruginosa</i> at concentrations of 1, 2, and 3 percent.	The antioxidant activity of soxhlet crude extract, ethyl acetate fraction, ethanol-water fraction, and maceration crude extract was determined using the DPPH method and their antimicrobial activity using the well diffusion method.	The antioxidant activity of the samples was measured using the DPPH compound and compared to that of Vitamin C as a control group. The antibacterial activity of samples against the bacteria was investigated using the agar diffusion method, in which the widths of clear zones surrounding introduced substances on agar plates were used to determine antimicrobial activity.	Only at a concentration of 3% did the ethyl acetate fraction show inhibitory activity against <i>Microsporum gypseum</i> , with inhibitory zones of 14 mm, and soap with ethyl acetate fraction added at a concentration of 8% produced soap with antioxidant activity of 66.15 percent and foam stability of 83.23 percent.
3	Detection of Hypoglycemic and Antidiabetic Fraction in Ethanol Extract of <i>Jatropha curcas</i> Aerial Parts in Alloxan-induced Diabetic Rats ⁹	Pharmacognosy Department, Faculty of Pharmacy, King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia	30	After 24 hours of fasting, each chloroform, ethanol, and hexane extract or fraction was dissolved in 0.5 ml tween 80, and a dose of 400 mg/kg weight was given orally as an intervention. Blood samples were obtained before treatment and after 2 hours of therapy.	Normal saline was given to one group, tween 80 (solvent) to the second, and a standard hypoglycemic drug, daonil® (glibenclamide) at a dose of 1 mg/kg to the third.	Blood samples were taken for the three extracts of <i>Jatropha curcas</i> L., and glucose levels were measured using a reflotron® device.	At a 400 mg/kg dose, the ethanol and chloroform extracts of <i>Jatropha curcas</i> aerial portions had strong hypoglycemic and antidiabetic effects.
4	Effects of Aqueous Root Extract of <i>Jatropha curcas</i> on Hyperglycemic and Hematological Indices in Alloxan-induced Diabetic Rats ¹⁰	University of Ilorin, Ilorin, Nigeria	13	<i>Jatropha curcas</i> aqueous root extract (250 and 450 mg/kg/day) was given orally to alloxan-induced diabetic rats for 15 days.	Glucophage (14.2 mg/kg/day) in an aqueous solution was given orally to Alloxan-induced diabetic rats for 15 days.	Hemoglobin (Hgb), red blood cell (RBC) count, white blood cell (WBC) count, packed cell volume (PCV), percentage lymphocytes (LYM), and neutrophils (NEUT) levels were all measured and evaluated.	This study revealed that an aqueous root extract of <i>Jatropha curcas</i> had hypoglycemic properties and improved anemia in alloxan-induced diabetic rats.
5	Attenuation of Some Metabolic Deterioration Induced by Diabetes Mellitus Using Different <i>Jatropha curcas</i> ¹¹	Plant Biochemistry Department, National Research Centre (NRC), El Bohouth St., Dokki, Giza, Egypt	70	For 30 days, STZ-induced diabetic rats were given oral treatments of 250 mg/kg BW petroleum ether, ethyl acetate, and consecutive methanolic extracts of <i>Jatropha curcas</i> leaves, as well as 10 mg/kg BW glibenclamide.	Rats that were healthy and rats that were given the extract at a dose of 45 mg/kg BW).	In rat blood serum, levels of creatinine, urea, and inflammatory biomarkers such as C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor-alpha (TNF-), and interleukin-10 (IL-10) were assessed.	The extracts of <i>Jatropha curcas</i> leaves (successive extracts and crude methanolic extract) were found to have antidiabetic and anti-inflammatory properties as well as a reduction in renal dysfunction.

6	Combinatorial Effects of Aqueous Root Extract of <i>Jatropha curcas</i> and <i>Jatropha Gossypifolia</i> in Alloxan-Induced Diabetic Rats. ¹²	Faculty of Life Science University of Ilorin, Nigeria	6	Aqueous extracts of <i>Jatropha curcas</i> , <i>Jatropha gossypifolia</i> , and mixture roots (250 mg/kg/rat/day) were administered to diabetic rats for 15 days.	Glucophage (14.2 mg/kg/rat/d) in an aqueous solution was given orally to diabetic rats for 15 days.	The levels of cholesterol, triglycerides, HDL, and LDL, alanine transaminase, aspartate transaminase, and alkaline phosphatase, were measured spectrophotometrically in both serum and tissues.	According to this study, the combined extract of the two plants, <i>Jatropha curcas</i> and <i>Jatropha gossypifolia</i> , is more efficient for treating diabetes mellitus.
7	A Comparative Study of the Antioxidant and Proteolytic Activities of Methanol Extracts of <i>Jatropha gossypifolia</i> and <i>Jatropha curcas</i> Leaves ¹³	Department of Experimental Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Port Harcourt, Rivers State, Nigeria	2	Methanolic extracts of <i>Jatropha gossypifolia</i> and <i>Jatropha curcas</i> .	In the DPPH experiment for antioxidant activity, ascorbic acid was utilized as a positive control.	TLC was used to determine the presence of antioxidant components in extracts of <i>Jatropha gossypifolia</i> and <i>Jatropha curcas</i> .	In addition to having significant proteolytic activities, the extracts <i>Jatropha gossypifolia</i> and <i>Jatropha curcas</i> could be a possible source of natural antioxidants.
8	Determination of Polyphenolic Contents and Antioxidant Potential of Leaf Extracts from <i>Jatropha curcas</i> (Linn) ¹⁴	Department Pure and Industrial Chemistry, Faculty of Physical Science, Bayero University, Kano	2	Ethyl acetate extract and ethanol extract of the leaves of <i>Jatropha curcas</i>	The control groups in this assay were standard butylated hydroxyl toluene (BHT) and ascorbic acid.	Assay for proanthocyanidin content. A spectrophotometer was used to test the absorbance at 600 nm. The reaction mixture's absorbance indicates that the plant extract's power has been significantly reduced.	Compared to the conventional BHT and AA, the ethanol extracts had higher antioxidant activity than the ethyl acetate extracts, demonstrating that phenolic content and antioxidant power are related.
9	Antidiabetic Activity of Leaves of <i>Jatropha curcas</i> L. (Euphorbiaceae) in Alloxan Induced Diabetes Rats ¹⁵	Department of Pharmacy CEC School of Pharmacy	30	Diabetic rats were treated with JCH 250 mg/kg BW in Group IV, while diabetic rats were treated with <i>Jatropha curcas</i> with a dose of 250 mg/kg BW in Group V.	Group I (the control group) received 0.5 mL saline, Group II (untreated diabetic rats), and Group III (tolbutamide 80 mg/kg BW diabetic rats).	Serum glucose and lipid profiles were examined (total cholesterol, triglycerides, HDL cholesterol, and LDL cholesterol).	JCH extract has a possible antidiabetic and antihyperlipidemic action, which is bioactivity that is important in diabetes mellitus complication treatment.
10	Antidiabetic Activities of the Leaf and Bark Extracts of <i>Jatropha curcas</i> on Alloxan-Induced Diabetic Albino Rats ¹⁶	Department of Biochemistry of Kaduna State University, Kaduna – Nigeria.	21	• JCB is the name of the group. Alloxan-induced diabetic rats were given 1000, 2000, and 4000 mg of <i>Jatropha curcas</i> bark extract. • Group: JCL Alloxan-induced diabetic rats were given 1000, 2000, and 4000 mg of <i>Jatropha curcas</i> leaves extract.	• CNI rats that were neither induced nor given any treatment. • CNT rats that were not treated but were induced (negative control). • CSD rats were induced and treated with Metcon 500-SR, a standard medication (positive control)	A glucometer was used to measure the blood glucose level of fasting alloxan-treated rats.	Methanolic extracts of <i>Jatropha curcas</i> leaves (JCL group) and bark (JCB group) elicited substantial antidiabetic effects.
11	Evaluation of antidiabetic and related actions of some Indian medicinal plants in diabetic rats ¹⁷	CEC School of Pharmacy, Lal Khadan, Masturi Road, Bilaspur (C.G.) India	65	Diabetic rats induced by alloxan: 1. given tolbutamide in saline at an oral dose of 80 mg/kg body weight; 2. given chloroform extracts of <i>Acacia arabica</i> bark, <i>Benincasa hispida</i> fruit, <i>Tinospora cordifolia</i> stem, <i>Ocimum sanctum</i> aerial part, and <i>Jatropha curca</i> leaves at doses of 250 and 500 mg kg BW, respectively.	Group 1 received 0.5 mL saline, while group 2 were diabetic rats who had not been treated.	Biochemical markers such as serum glucose (GOD-POD technique), cholesterol (CHOD-PAP method), triglycerides (GPO-Triender method), HDL, and LDL were estimated using serum samples from all of the experimental rats.	Compared to untreated diabetic rats, chronic therapy with CEAA, CEBH, CETC, CEOS, and CEJC significantly reduced high serum glucose levels and caused cholesterol, triglyceride, HDL, and LDL values to revert to normal.

12	Antidiabetic and Antioxidative Properties of <i>Jatropha curcas</i> Extracts in Streptozotocin-induced Diabetic Rats ¹⁸	Department of Medical Biochemistry, Cross River University of Technology, Okuku Campus	54	Groups II-VI were given streptozotocin 50 mg/kg to develop diabetes, whereas groups III-VI were given leaf, stem bark, root extracts, and glibenclamide (a standard medication).	Group I: Normal control (NC) animals were given only a regular diet and water. Group II: Diabetic control (DC) mice were given STZ to develop diabetes and were left untreated.	The blood glucose levels were measured using the One Touch ACCU-CHECK advantage glucometer.	The ethanol-methanol extracts of <i>Jatropha curcas</i> leaf, stem bark, and root employed in this study had a robust antihyperglycemic effect, with blood glucose levels returning to normal within two weeks of dosing.
13	Evaluation of Antidiabetic and the Effect of Methanolic Leaf Extract of <i>Jatropha curcas</i> on Some Biochemical Parameters in Alloxan-induced Diabetic Male Albino Rats ¹⁹	Department of Science Laboratory Technology (Biochemistry Unit), School of Technology, Lagos State Polytechnic, Ikorodu, Lagos, Nigeria	25	Alloxan-induced diabetic rats were treated with leaf extract of <i>Jatropha curcas</i> at doses of 150 and 250 mg/Kg BW, respectively. Group D- Diabetic+150mg/ Kg B.WT of <i>Jatropha curcas</i> Group 4, Alloxan-induced diabetic rats were treated with leaf extract of <i>Jatropha curcas</i> at doses of 150 and 250 mg/Kg BW.	Group I, control group: normal (non-diabetic rats) Group II, negative control group (diabetic without treatment) Group III, positive control (diabetic rats treated with glibenclamide)	Accu-chek Active Glucometer was used to monitor blood sugar levels. BC-3200 Auto Hematology was used to determine the hematological parameters total RBC, HGB concentration, WBC cell count, and platelet count. Using Randox kits, the researchers tested the analyzer, lipid profiles, total protein, total bilirubin, and liver biomarker enzymes.	These findings reveal that <i>Jatropha curcas</i> methanolic leaf extracts are not hepatotoxic, may prevent alloxan-induced liver damage, and have antihyperglycemic and hypolipidemic characteristics.
14	Antihyperglycemic and antihyperlipidemic activity of <i>Jatropha gossypifolia</i> methanolic extract in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats ²⁰	Department of Biotechnology, School of Bioengineering, SRM University, Kattankulathur, Kancheepuram, Tamil Nadu, India.	45	Diabetic rats were given 50 and 100 mg/kg BW of a methanolic extract of <i>Jatropha gossypifolia</i> .	Streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats treated with metformin (500 mg/kg BW); control rats fed 0.5 percent CMC, methanolic extract (ME) (100 mg/kg BW).	Glutamate oxaloacetate transaminase (GOT) and glutamate pyruvate transaminase (GPT) enzymes were tested, and liver glycogen level was estimated spectrophotometrically.	The results show that methanolic extract has an antihyperglycemic and antihyperlipidemic effect in diabetic rats generated by streptozotocin-nicotinamide.
15	Pharmacological evaluation of <i>Jatropha curcas</i> L. leaves for antidiabetic activity in alloxan-induced diabetic rats ²¹	Govind Ballabh Pant University of Agriculture and Technology, Pantnagar, Uttarakhand 263 145 India	30	The Alloxan-induced diabetic rats were given 200 (group IV) and 400 mg/kg BW (group V) of hydroethanolic extract of <i>Jatropha curcas</i> leaves, respectively.	Group I, an uninduced and untreated diabetic healthy control group. Group II, Nnegative control rats (uninduced and untreated); Group III. Alloxan-induced diabetic rats treated with metformin (300 mg/kg BW).	Standard diagnostic kits and aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, and alkaline phosphatase were used to estimate biochemical parameters such as total proteins, albumin, globulin, total cholesterol, glucose, creatinine, and urea.	In comparison to the Alloxan-induced diabetic group, Metformin plus <i>Jatropha curcas</i> extract treatment dramatically lowered blood glucose levels and other biochemical indicators.

DISCUSSION

The determination of strict criteria on keywords, inclusion criteria, and exclusion criteria greatly affects the number of articles obtained. The time frame was determined to range from 2017 to 2020. After seeing that the number of articles obtained is limited, some articles that are not related but still contain one of the inclusion criteria were kept, totaling 15 articles.

The number of articles related to the title of this review literature may be small. However, the article can show the research methods carried out in the studies. Thus, future studies may use the same methods.

The studies conducted in the selected articles vary in terms of the solvents used for the extraction process of different plant parts. The plant *Jatropha curcas* was extracted with different solvents such as water by Pingkan, Aladodo, water and ethanol by Patil, Singh, ethanol by Pingkan, Setyaningsih,

ethanol, and ethyl acetate by Ibrahim ethanol and methanol by Asuk, methanol by Amidi, Aina Johnson, Isaac, successive hexane, chloroform, and ethanol by Farag, successive petroleum ether, ethyl acetate, and methanol by Ali, and chloroform by Patil.

The plant's parts that were extracted for the study especially were its leaves by Ali, Amidi, Asuk, Ibrahim, Isaac, Johnson, Patil, Pingkan, Setyaningsih, Singh, followed by other parts, i.e., root by Aladodo, Asuk, bark by Aina Asuk, and combined aerial parts by Farag.

Beside its antihyperglycemic and antidiabetic properties in diabetogenic-induced rats by Aina, Aladodo, Ali, Asuk, Farag, Isaac, Johnson, Patil, Pingkan, Singh, and antioxidant properties by Amidi, Ibrahim, other effects were also reported such as antihyperlipidemic by Patil, Johnson, Isaac, Singh, and antimicrobial effect by Setyaningsih.

In terms of antihyperglycemic qualities, Aladodo found that a blend of *Jatropha curcas* and *Jatropha gossypifolia* roots has a higher potential for effective antidiabetic activity than different plant extracts and may be safe to eat. Several elements determine the effectiveness of this *Jatropha* leaf extract, one of which is the dose utilized in the study. According to several research studies, the higher the extract dose used, the more beneficial it will be.

Patil, et al. tested several herbal plants, including the *Jatropha curcas* plant, on diabetic rats induced by alloxan and found that doses of 250 mg and 500 mg significantly reduced glucose levels on days 7 and 14. Based on this research, we predicted that *Jatropha curcas* (Linn) material would have the same antihyperglycemic effectiveness.

In a 2015 study done by AA Asuk et al., it was discovered that *Jatropha* extract (leaves, bark, and roots) had both antihyperglycemic and antioxidant activity by observing a decrease in blood glucose levels toward normal on days 11 and 15 and an increase in liver tissue enzyme responses (superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT)) and an improvement in liver tissue damaged by diabetes.

M Johnson et al. investigated and observed the effects of a methanol extract of *Jatropha* leaves on Alloxan-induced albino rats. The phytochemical

content of *J. curcas* extract contains secondary metabolites such as tannins, saponins, flavonoids, and other compounds that have been shown to have antihyperglycemic and antioxidant properties. In rats, blood sugar levels, aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), and plasma ALP all decreased significantly at doses of 150 mg and 250 mg, indicating that *J. curcas* extract has the potential to be antidiabetic and hepatoprotective¹⁹

Issac observed the antihyperglycemic and antihyperlipidemic activities of the methanolic extract of *Jatropha gossypifolia* at doses of 50 mg and 100 mg/kg BW. There was a significant decrease in liver function parameters in streptozotocin-induced diabetic rats. These parameters include GOT and GPT and the increased glycogen content of the liver. Triglycerides (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoproteins (HDL), low-density lipoproteins (LDL), very-low-density lipoprotein (VLDL), and alkaline phosphatase (ALP) are all near-normal values, as well as aspartate aminotransferase (AST). According to these findings, the methanolic extract *Jatropha gossypifolia* has a hepatoprotective (antioxidant) impact in preventing diabetic complications.²⁰

In diabetic rats caused by alloxan, extract of *Jatropha curcas* at a dose of 400 mg/kg on day 14, the results revealed a significant decrease in blood sugar levels, as well as a decrease in the lipid peroxidation product Malondialdehyde (LPO) in Red Blood Cells (RBC), Kidneys, and liver. After various studies above, this reveals the efficiency of antihyperglycemic and antioxidant capabilities of *Jatropha curcas* extract.²⁰

CONCLUSION

According to the findings of this literature study, *Jatropha curcas* (Linn) has been found to have antihyperglycemic and antioxidant properties in various studies. *Jatropha curcas* (Linn) leaf is easy to locate, use, and afford when utilized for further research. It is feasible to identify little adverse effects in humans. It is hoped that this material will aid in the development of herbal therapy.

REFERENCES

1. Ghozali MSA. Uji in-vitro ekstrak daun jarak merah (*Jatropha gossypifolia* L.) sebagai Inhibitor α Amilase (disertasi). Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam: Universitas Jember; 2020.
2. Prawitasari DS. Diabetes melitus dan antioksidan. *Keluwih: Jurnal Kesehatan Dan Kedokteran*. 2019; 1(1): 48-52.
3. Baroroh HN, Rachmani EPN. Ketoksikan akut dari ekstrak etanolik daun jarak pagar (*Jatropha curcas*) pada mencit jantan galur balb/C. *Jurnal Natur Indonesia*. 2013; 15(1): 52-56.
4. Nugroho AE. Hewan percobaan diabetes mellitus: patologi dan mekanisme aksi diabetogenik. *Biodiversitas*. 2006; 7(4): 378-382.
5. Nursahfitri, N., Amalia, R., Fadillah, Q. Uji efektivitas antibakteri ekstrak daun jarak pagar (*Jatropha curcas* Linn) terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kesehatan Masyarakat*. 2020;5(4).
6. Warsinah, Baroroh H, Sunarto. Terapi inflamasi non infeksi berbasis herbal daun jarak pagar dengan pendekatan biomolekuler. Dalam *Prosiding Seminar Nasional Sumber Daya Pedesaan dan Kearifan Lokal Berkelanjutan VII Purwokerto*. 2017. p. 655-64.
7. Pingkan A, Yamlean PVY, Bodhi W. Uji efektivitas ekstrak etanol daun jarak pagar (*Jatropha curcas* L.) sebagai antihyperglykemia terhadap tikus putih jantan (*rattus norvegicus*). *Pharmacon*. 2020; 9(4): 518-524.
8. Setyaningsih D, Pandji C, Perwatasari DD. Kajian aktivitas antioksidan dan antimikroba fraksi dan ekstrak dari daun dan ranting jarak pagar (*Jatropha curcas* L.) serta 126 pemanfaatannya pada produk personal hygiene. *Agritech*. 2014; 34(2): 126-137.
9. Farag M, Al-Rehaily A, Ahmad MS, Mothana RA. Detection of hypoglycemic and antidiabetic fraction in ethanol extract of *Jatropha curcas* aerial parts. *Pharmacology & Pharmacy*. 2014;5: 663-9.
10. Aladodo RA, Balogun EA, Sunmonu TO, Nurain IO. Combinatorial effects of aqueous root extract of *Jatropha curcas* and *J. gossypifolia* in alloxan-induced diabetic rats. *Iranian Journal of Toxicology*. 2017; 11(1): 11-7.
11. Ali FF., El-Baz FK, El-Rahman AAA, Aly HF, Mohamed AA, Saad SA. Attenuation of some metabolic deterioration induced by diabetes mellitus using different *Jatropha curcas* extracts. *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2015; 30(2): 164-71.
12. Aladodo RA, Balogun EA. Effects of aqueous root extract of *Jatropha curcas* on hyperglycaemic and haematological indices in alloxan-induced diabetic rats. *Fountain Journal of Natural and Applied Sciences*. 2013; 2(1).
13. Augustina MA, Ogonga TA, Nwadiuto AC. A comparative study of the antioxidant and proteolytic activities of methanol extracts of *Jatropha gossypifolia* and *Jatropha curcas* leaves. *World Journal of Pharmaceutical Research* 2017; 7(4): 78-90.
14. Ibrahim NS, Idris UK. Determination of polyphenolic contents and antioxidant potential of leaf extracts from *Jatropha curcas* (linn). *Bayero Journal of Pure And Applied Sciences*. 2017; 10 (1): 647-649.
15. Patil R, Patil R, Ahirwar B, Ahirwar D. Antidiabetic activity of leaves of *Jatropha curcas* L.(euphorbiaceae) in alloxan induced diabetes rats. *Pharmacology online*. 2010; 3: 662-8.
16. Aina VO, Ibrahim MB, Abdulsalam MS, Adejo GO, Solomon M. Antidiabetic activities of the leaf and bark extracts of *Jatropha curcas* on alloxan-induced diabetic albino rats. *Journal of Natural Sciences Research*. 2016; 6(4): 91-95.
17. Patil RN, Patil RY, Ahirwar B, Ahirwar D. Evaluation of antidiabetic and related actions of some Indian medicinal plants in diabetic rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2011; 4(1): 20-3.
18. Asuk AA, Dasofunjo K, Okafor AI, Mbina FA. Antidiabetic and antioxidative effects of *Jatropha curcas* extracts in streptozotocin-induced diabetic rats. *British Journal of Medicine and Medical Research*. 2015; 5(3): 341.
19. Johnson M, Olufunmilayo LA, Adegboyega CC, Adetayo OM. Evaluation of antidiabetic

- and the effect of methanolic leaf extract of *Jatropha curcas* on some biochemical parameters in alloxan-induced diabetic male albino rats. *European Journal of Medicinal Plants*. 2014; 4(12): 1501.
20. Kumar IP, Malhotra I, Sundaresan S, Dev A. Antihyperglycemic and antihyperlipidemic activity of *Jatropha gossypifolia* methanolic extract in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats. *Asian J Pharm Clin Res*. 2017; 10(11): 326-330.
21. Kumar J, Singh SP, Choudhary GK. Pharmacological evaluation of leaves of *Jatropha curcas* L. for anti-diabetic activity in alloxan induced diabetic rats. *Indian Journal of Animal Sciences*. 2016; 86 (4): 387-391.

Parameter Biometri pada Pasien Katarak Senilis Sebelum Operasi Phacoemulsifikasi dengan Implantasi Lensa Intraokuler di Pekanbaru

Yulia Wardany^{1*}, Nurul Hidayah²

ABSTRACT

Senile cataract is an age-related decrease in vision caused by clouding of the lens due to thickening and denaturation of the lens. Phacoemulsification with intraocular lens implantation is one of the most widely used surgical methods worldwide and is very effective in the treatment of cataracts. Keratometry, axial length, anterior chamber depth and central corneal thickness, and lens thickness were measured before phacoemulsification. These measurements are very important to achieve visual quality improvement for the patients. The purpose of this study was to describe of distribution ocular the biometric parameters before phacoemulsification surgery with intraocular lens implantation. This study used a descriptive research method with a cross-sectional design approach with 1032 patients. Axial length, ACD, CCT, LT, K were determined with partial laser interferometry (IOL Master 700). The results of the study showed 55.3% were male, 45,1 % were 61-70 years old, 75,6% were immature senile cataracts, 39.7 % were normal body mass index. The mean and standard deviations K, AL, ACD, CCT, and LT were (44.19±1.49), (23.50±1.21), (3.22±0.42), (522±35.27) and (4.35±0.67). There were statically significant differences when comparing K, AL, and ACD by sex. Axial length, ACD, CCT, and LT were correlated with age. The biometric parameters are influenced by gender, age, and senile cataract stage.

Keywords : biometric parameters, phacoemulsifikasi, senile cataract

Katarak adalah terjadinya kekeruhan pada lensa yang awalnya jernih dan bening. Ketika kekeruhannya sedikit, hal ini tidak akan banyak mengganggu penglihatan, tetapi jika kekeruhannya banyak, maka akan menyebabkan penglihatan menjadi terganggu.¹ Katarak senilis adalah penurunan penglihatan yang disebabkan karena kekeruhan pada lensa akibat penebalan dan denaturasi lensa seiring bertambah nya usia.¹

Katarak merupakan penyakit utama yang menyebabkan kebutaan di dunia.² Menurut *World Health Organization* (WHO) dengan jumlah orang di seluruh dunia yang mengalami gangguan pada mata tahun 2010 yaitu 285 orang yang diantaranya ada yang disebabkan karena katarak. Sekitar 16 sampai 20% katarak terjadi pada usia 40-54 tahun.¹ Penelitian di Indonesia pada tahun 2013-2014 yang menggunakan metode *Rapid Assessment of*

Avoidable Blindness yang dilakukan di tiga provinsi (Nusa Tenggara Barat, Jawa barat dan Sulawesi Selatan) didapatkan pada masyarakat usia >50 tahun terjadi sekitar 3,2 % dengan penyebab utama katarak 71%.¹ Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2013 sebesar 2,3% terjadi di Sumatera Barat. Berdasarkan data Dinas Kesehatan Balai Kesehatan Indera Mata (UPTDBKIM) Provinsi Sumatera Barat tahun 2015-2016 setelah kelainan refraksi, katarak berada di posisi kedua. Pada laporan tersebut terdapat peningkatan jumlah kasus katarak di tahun berikutnya.¹ Pada tahun 2011, penderita katarak yang berusia 40-54 tahun menjalani operasi di Rumah Sakit Umum Daerah Arifin Achmad (RSUD AA) Pekanbaru sebanyak 27,76%.³

Phacoemulsifikasi dengan implantasi lensa intraokuler adalah salah satu cara operasi yang banyak digunakan di seluruh dunia dan sangat efektif untuk pengobatan katarak.⁴ Sebelum operasi *phacoemulsifikasi* dilakukan pengukuran keratometer, panjang axis bola mata, kedalaman bilik mata depan dan ketebalan kornea sentral, dan

* Penulis korespondensi : wardanyyulia@gmail.com

¹ KJF Ilmu Penyakit Mata Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia

² Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia

ketebalan lensa. Penelitian tentang parameter biometri meliputi keratometer, panjang axis bola mata, kedalaman bilik mata depan, ketebalan kornea sentral dan ketebalan lensa telah banyak dilakukan di berbagai negara. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh *Department of Ophthalmology the central Hospital* di Wuhan Cina Tengah didapatkan rerata panjang axis bola mata yaitu $24,38 \pm 2,47$ mm, kedalaman bilik mata depan $3,15 \pm 0,48$ mm, keratometri menjadi meningkat seiring bertambahnya usia, rerata kedalaman bilik mata depan meningkat seiring dengan meningkatnya panjang axis bola mata dan keratometri menurun ketika bilik mata depan meningkat.⁴

Hasilnya ternyata didapatkan data biometri yang dapat membantu dokter dalam meningkatkan prosedur bedah yaitu dalam menentukan pilihan IOL yang tepat dan sayatan kornea menjadi lebih akurat untuk menghasilkan kualitas penglihatan setelah operasi yang bagus. Pengukuran biometri yang akurat membutuhkan alat yang canggih dan harga yang mahal. Tidak semua fasilitas kesehatan memiliki alat biometri yang canggih dan akurat sehingga diperlukan data atau sebaran parameter biometri pada pasien di Indonesia. Namun penelitian serupa belum pernah dilakukan di Indonesia, untuk itu peneliti ingin melakukan penelitian untuk mendapatkan data biometri yang bisa membantu

dokter dokter untuk melakukan pemilihan IOL yang tepat dan sayatan kornea menjadi lebih akurat terutama pada fasilitas kesehatan yang tidak memiliki alat biometri yang akurat.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan pendekatan desain cross-sectional. Penelitian ini dilakukan di salah satu rumah sakit swasta di Pekanbaru mulai bulan April - Oktober 2021. Dalam penelitian ini yang dijadikan populasi adalah semua pasien katarak senilis yang berobat di rumah sakit tersebut. Sampel pada penelitian ini adalah pasien katarak senilis yang akan menjalani operasi *phacoemulsifikasi* yang didapat dari rekam medis. Teknik pengambilan sampel penelitian adalah total sampling dari semua pasien katarak yang terdapat dalam rekam medis dari bulan April hingga Oktober 2021.

HASIL

Karakteristik Demografi Pasien

Karakteristik responden berdasarkan jenis kelamin, umur, dan indeks masa tubuh bisa dilihat pada tabel 1 berikut :

Tabel 1 Karakteristik jenis kelamin, kelompok umur, stadium katarak senilis dan indeks massa tubuh

Karakteristik Responden	Jumlah (n)	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Perempuan	923	44,7
Laki Laki	1141	55,3
Kelompok Umur		
41-50 tahun	180	8,7
51-60 tahun	637	30,9
61-70 tahun	930	45,1
71-80 tahun	284	13,8
81-90 tahun	31	1,5
90-100 tahun	2	0,1
Stadium Katarak		
Katarak Senilis Insipien	187	9,1
Katarak Senilis Imatur	1561	75,6
Katarak Senilis Matur	300	14,5
Katarak Senilis Hipermetur	16	0,8
Indeks Massa Tubuh		
Berat Badan kurang (IMT <18,5)	195	9,4
Berat badan normal (IMT 18,5 – 22,9)	820	39,7
Berat badan lebih (IMT 23-24,9)	373	18,1
Obesitas 1 (IMT 25-29,9)	549	26,6
Obesitas 2 (IMT ≥30)	127	6,2
Total	2064	100

Keterangan : IMT=Indeks Massa Tubuh

Pada tabel 1 didapatkan bahwa responden pada penelitian ini paling banyak adalah berjenis kelamin laki-laki yaitu 1.141 pasien (55,3%). Responden yang paling banyak pada kelompok umur 61-70 tahun yaitu 930 pasien (45,1%) dan yang paling sedikit terjadi pada kelompok umur 90-100 tahun yaitu 2 pasien (0,1%). Stadium katarak senilis yang terbanyak adalah katarak senilis imatur yaitu 1561 pasien (75,6%) dan stadium katarak

senilis yang paling sedikit terjadi adalah katarak hipermatur yaitu 16 pasien (0,8%). Indeks massa tubuh terbanyak adalah berat badan normal (IMT 18,5-22,9) yaitu 820 pasien (39,7%) dan yang paling sedikit terjadi pada indeks massa tubuh obesitas 2 (IMT>30) yaitu 127 pasien (6,2%).

Rerata dan standar deviasi karakteristik umur, tinggi badan dan berat badan bisa dilihat di tabel 2 berikut.

Tabel 2 Rerata dan standar deviasi karakteristik umur, tinggi badan dan berat badan

Karakteristik Responden	Rerata (n=2064)	Standar Deviasi (n=2064)	Min (n=2064)	Max (n=2064)
Umur	62,14	8,411	41	91
Tinggi Badan	158,24	7,127	140	181
Berat Badan	58,72	11,341	31	110

Pada tabel 2 didapatkan bahwa rerata dan standar deviasi umur adalah $62,14 \pm 8,411$ serta minimal umur yang di dapat pada penelitian ini adalah 41 tahun dan maksimal yaitu umur 91 tahun. Rerata dan standar deviasi tinggi badan adalah $158,24 \pm 7,127$ serta minimal tinggi badan pada penelitian ini adalah 140 cm dan maksimal yaitu tinggi badan 181 cm. Rerata dan standar deviasi berat badan adalah $58,72 \pm 11,341$ serta minimal berat badan pada penelitian adalah 31 kg dan maksimal yaitu berat badan 110 kg.

Rerata dan Standar Deviasi Keratometri (K), Panjang Axis Bola Mata (AL), Kedalaman Bilik Mata Depan (ACD), Ketebalan Kornea Sentral (CCT), dan Ketebalan Lensa (LT)

Rerata dan standar deviasi keratometri (K), panjang axis bola mata (AL), kedalaman bilik mata depan (ACD), ketebalan kornea sentral (CCT), dan ketebalan lensa (LT). bisa dilihat di tabel 4.3 berikut :

Tabel 3 Rerata dan standar deviasi keratometri (K), panjang axis bola mata (AL), kedalaman bilik mata depan (ACD), ketebalan kornea sentral (CCT), dan ketebalan lensa (LT).

Parameter Biometri	Rerata $\pm$ standar deviasi (n=2064)
K	$44,19 \pm 1,49$
AL	$23,50 \pm 1,21$
ACD	$3,22 \pm 0,42$
CCT	$522 \pm 35,27$
LT	$4,35 \pm 0,67$

Pada tabel 3 didapatkan rerata dan standar deviasi keratometri (K) yaitu $44,19 \pm 1,49$. Panjang axis bola mata (AL) yaitu ($23,50 \pm 1,21$), kedalaman bilik mata depan (ACD) yaitu $3,22 \pm 0,42$. Ketebalan kornea sentral (CCT) yaitu ($522 \pm 35,27$) dan ketebalan lensa (LT) adalah ($4,35 \pm 0,67$).

Rerata dan standar deviasi keratometri, panjang axis bola mata, kedalaman bilik mata depan, ketebalan kornea sentral dan ketebalan lensa berdasarkan jenis kelamin bisa dilihat pada tabel 4 berikut :

Tabel 4 Perbedaan parameter biometri berdasarkan jenis kelamin, kelompok umur dan stadium katarak senilis (n=2064)

Variabel	Parameter Biometri					n
	K	AL	ACD	CCT	LT	
Jenis Kelamin						
Perempuan	44,59±1,47	23,21±1,13	3,14±0,41	521±36,01	4,37±0,65	923
Laki laki	43,85±1,43	23,74±1,22	3,29±0,41	523±34,66	4,34±0,69	1141
p	<0,001	0,001	<0,001	0,276	0,402	
Kelompok Umur						
41-50 Tahun	44,36±1,52	23,52±1,13	3,38±0,42*	521±33,66	4,04±0,69*	180
51-60 Tahun	44,13±1,53	23,68±1,57*	3,28±0,43*	526±30,93*	4,26±0,62*	637
61-70 Tahun	44,19±1,47	23,41±0,99*	3,17±0,40*	522±39,20	4,43±0,63*	930
71-80 Tahun	44,17±1,42	23,42±0,92*	3,19±0,40*	518±31,79*	4,43±0,81*	284
81-90 Tahun	44,39±1,64	23,31±0,96	3,04±0,32*	507±23,69*	4,82±0,44*	31
91-100 Tahun	43,28±2,04	23,49±0,13	3,37±0,12	491±39,59	4,75±0,06	2
p	0,420	0,001	<0,001	0,002	<0,001	
Stadium Katarak						
Insipient	44,39±1,47	23,29±0,87*	3,26±0,50	525±30,71	4,14±1,09*	187
Imatur	44,13±1,50	23,51±1,15	3,21±0,40	522±36,61	4,41±0,52*	1561
Matur	44,35±1,45	23,59±1,62*	3,26±0,43	524±30,75	4,24±0,73*	300
Hipematur	44,34±1,34	23,34±0,72	3,39±0,48	524±30,79	3,87±1,19*	16
p	0,022	0,049	0,033	0,487	<0,001	

Pada tabel 4 didapatkan rerata keratometri (K), panjang axis bola mata (AL), dan kedalaman bilik mata depan (ACD) berdasarkan jenis kelamin terdapat perbedaan yang signifikan ($p=0,000$) dimana nilai keratometri (K) pada perempuan lebih besar dibanding laki laki sedangkan nilai panjang axis bola mata (AL) dan kedalaman bilik mata depan (ACD) pada perempuan lebih kecil dibandingkan pada laki laki. Untuk Ketebalan kornea sentral (CCT) ($p=0,276$) dan ketebalan lensa (LT) ($p=0,402$) berdasarkan jenis kelamin tidak terdapat perbedaan yang signifikan.

Rerata panjang axis bola mata (AL), kedalaman bilik mata depan (ACD), ketebalan kornea sentral (CCT) dan ketebalan lensa (LT) berdasarkan kelompok umur terdapat perbedaan yang signifikan yaitu berturut turut ($p=0,001$), ($p=0,000$), ($p=0,002$) dan ($p=0,000$). Panjang axis bola mata (AL) terbesar didapatkan pada kelompok umur 51-60 tahun. Kedalaman bilik mata depan (ACD) terbesar didapatkan pada kelompok umur 41-50 tahun, ketebalan kornea sentral (CCT) terbesar didapatkan pada kelompok umur 51-60 tahun dan ketebalan lensa (LT) terbesar didapatkan pada kelompok umur 81-90 tahun. Untuk keratometri (K) berdasarkan kelompok umur tidak terdapat perbedaan yang signifikan yaitu ($p=0,420$).

Pada tabel 4 didapatkan rerata keratometri (K), panjang axis bola mata (AL), kedalaman bilik mata depan (ACD), dan ketebalan lensa (LT) berdasarkan stadium katarak senilis terdapat perbedaan yang signifikan berturut turut yaitu ($p=0,022$), ($p=0,049$), ($p=0,033$) dan ($p=0,000$). Dimana keratometri terbesar didapatkan pada stadium insipient, panjang axis bola mata (AL) terbesar didapatkan pada stadium matur, kedalaman bilik mata depan (ACD) terbesar didapatkan pada stadium hiper matur dan ketebalan lensa (LT) terbesar didapatkan pada stadium imatur. Untuk perbedaan ketebalan kornea sentral (CCT) berdasarkan stadium katarak senilis tidak memiliki perbedaan yang signifikan yaitu ($p=0,487$).

Pada panjang axis bola mata (AL), stadium katarak senilis insipien memiliki perbedaan yang signifikan dengan stadium katarak senilis matur begitu juga sebaliknya. Pada ketebalan lensa (LT), stadium katarak senilis insipien memiliki perbedaan yang signifikan dengan katarak senilis imatur begitu juga sebaliknya. Stadium katarak senilis imatur memiliki perbedaan yang signifikan dengan katarak senilis matur, katarak senilis hiper matur begitu juga sebaliknya. Sedangkan kedalaman bilik mata depan (ACD), ketebalan kornea sentral (CCT) dan keratometri (K) tidak memiliki perbedaan yang signifikan.

Hubungan Umur dengan Parameter Biometri.

Hubungan variabel umur, tinggi badan dan berat badan dengan parameter biometri keratometri, panjang axis bola mata, kedalaman bilik mata depan, ketebalan kornea sentral dan ketebalan lensa dapat dilihat pada tabel 8 berikut.

Tabel 5 Hubungan jenis kelamin, umur, indeks massa tubuh dengan parameter biometri.

Variabel	Parameter Biometri				
	K	AL	ACD	CCT	LT
Umur	p = 0,672 (r= -0,009)	p = 0,000 (r= -0,077)	p = 0,000 (r= -0,167)	p = 0,012 (r= -0,056)	p = 0,000 (r= 0,210)

Pada tabel 5 didapatkan semakin tinggi umur, ketebalan lensa (LT) akan semakin meningkat tetapi panjang axis bola mata (AL), kedalaman bilik mata depan (ACD) dan ketebalan kornea sentral (CCT) akan semakin menurun. Begitu pula sebaliknya, semakin rendah umur maka ketebalan lensa (LT) akan semakin menurun, tetapi kedalaman bilik mata depan (ACD), ketebalan kornea sentral (CCT) semakin meningkat, sedangkan umur dengan keratometri tidak memiliki hubungan.

PEMBAHASAN

Karakteristik Demografi pada Pasien Katarak Senilis

Hasil penelitian yang dilakukan di salah satu rumah sakit swasta di Pekanbaru didapatkan bahwa pasien terbanyak terjadi pada laki laki yaitu 1.141 pasien (44,7%). Penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian Fernanda dan kawan kawan tahun 2018⁵ tetapi, penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Gracella *et al* tahun 2014 yang mendapatkan katarak senilis lebih banyak dialami oleh perempuan.⁶ Adanya perbedaan yang didapatkan pada penelitian ini mungkin hormone seks bukan satu satunya faktor terjadinya katarak mungkin bisa dikarenakan faktor sistemik, makanan, lingkungan dan pekerjaan sehingga hasilnya berbeda.

Pada penelitian ini didapatkan kelompok umur pasien pada penderita katarak senilis yang menjalani *phacoemulsifikasi* adalah pasien yang berusia 61-70 tahun (45,1 %), 51-60 tahun (30,9%), dan yang paling sedikit yaitu usia 90-100 tahun (0,1 %) serta rerata umur yang banyak

terjadi adalah 62,14. Semakin bertambahnya usia, protein lensa mengalami proses non enzimatis, dan rentan terjadi proses oksidasi meningkat, sehingga terjadi perubahan susunan molekul lensa dan penghamburan cahaya meningkat.

Pada penelitian ini didapatkan stadium katarak senilis pada penderita katarak senilis yang menjalani *phacoemulsifikasi* adalah katarak senilis imatur 1.561 (75,6%), katarak senilis matur 300 (14,5 %), insipien 187 (9,1 %), dan yang paling sedikit pada stadium hipermatur 16 (0,8 %). Stadium katarak senilis imatur merupakan stadium yang paling banyak menjalani *phacoemulsifikasi*, hal ini dikarenakan pada stadium imatur memiliki tingkat kekeruhan lensa yang sedikit mulai bertambah dengan visus 5/60 hingga 1/60 tetapi dikarenakan penderita yang mengalami stadium tersebut adalah orang yang memiliki usia muda dimana memiliki aktivitas yang banyak maka dengan adanya kekeruhan tersebut aktivitas penderita menjadi terganggu. Pada stadium katarak senilis matur, kekeruhan yang terjadi mulai semakin keruh dengan visus 1/300, tetapi dikarenakan penderita yang mengalami stadium tersebut orang memiliki usia tua dimana mereka kurang memiliki aktivitas, maka mereka memilih untuk tidak menjalani operasi. Pada stadium katarak senilis insipien dikarenakan kekeruhan lensa masih ringan visus pada stadium ini visusnya <6/60 penderita memilih untuk menunda operasi pada matanya. Sedangkan pada stadium katarak senilis hipermatur dengan visus 1/~ didapatkan yang paling sedikit karena sebelum mencapai hipermatur, sudah dioperasi.

Pada penelitian ini sebagian besar pasien yang menjalani operasi *phacoemulsifikasi* memiliki IMT

yang normal, hal ini mungkin dikarenakan IMT hanyalah salah satu faktor saja yang menyebabkan katarak pada pasien. Mungkin ada faktor lain yang berhubungan dengan pembentukan katarak selain IMT.

Rerata dan Standar Deviasi Parameter Biometri

Pada penelitian ini didapatkan rerata dan standar deviasi K, AL, ACD, CCT, dan LT nya berturut turut adalah $(44,19 \pm 1,49)$, $(23,50 \pm 1,21)$, $(3,22 \pm 0,42)$, $(522 \pm 35,27)$ dan $(4,35 \pm 0,67)$. Pada penelitian yang dilakukan di Singapura dengan pasiennya mayoritas masyarakat melayu dengan jumlah 3.280 orang pada mata normal didapatkan rerata AL (23,55) dan ACD (3,10) yang berarti AL pada penelitian ini lebih pendek dibandingkan AL pada penelitian di Singapura serta ACD pada penelitian ini lebih dalam dari pada ACD penelitian di Singapura.⁷ K pada penelitian Cina Selatan lebih kecil jika dibandingkan K pada penelitian ini.⁸ Hal ini di dikemukakan disebabkan oleh AL berpengaruh terhadap faktor lingkungan dan ras.⁹

Pada penelitian ini didapatkan panjang axis bola mata (AL) lebih panjang pada laki laki. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan di India Timur, didapatkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan AL antara jenis kelamin laki laki dan perempuan ($p=0,000$) dimana AL pada laki laki lebih panjang dibandingkan dengan AL pada perempuan.⁷ Perbedaan AL pada jenis kelamin di hubungan dengan ada nya perbedaan tinggi badan antara laki laki dan perempuan. Satu hipotesis umum menyatakan bahwa orang yang tinggi memiliki bola mata yang lebih besar dan memiliki AL yang lebih panjang sehingga menyebabkan tingkat miopia lebih tinggi. Hal ini dikarenakan bahwa ukuran mata akan mengalami perubahan selama masa anak anak seiring dengan pertumbuhan dan perkembangan cara keseluruhan dan akan berhenti seiring dengan berhentinya tinggi badan.

Selain itu pada penelitian ini didapatkan kedalaman bilik mata depan (ACD) pada laki laki lebih dalam. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan di India Timur juga didapatkan rerata ACD pada laki laki lebih dalam jika dibandingkan perempuan dengan perbedaan signifikannya ($p=0,000$). Perbedaan ACD pada jenis kelamin dikaitkan dengan terdapat perbedaan tinggi badan

antara laki laki dan perempuan. AL yang panjang pada laki laki akan membuat efek hiperopik kompensasi dari ACD yang lebih dalam, lensa yang lebih tipis (LT), serta kornea yang lebih rata (K) pada orang yang tinggi.¹⁰

Pada penelitian ini terdapat perbedaan yang signifikan rerata panjang axis bola mata (AL) berdasarkan kelompok umur. Hal ini sejalan dengan penelitian di Cina Tengah didapatkan bahwa AL memiliki perbedaan yang signifikan antara kelompok usia.¹¹ Perbedaan AL pada kelompok usia dimana didapatkan AL menurun pada kelompok usia yang tua dikarenakan pada umumnya AL akan meningkat pesat pada tahap awal kehidupan, kemudian akan perlahan meningkat hingga dewasa dan menurun pada usia tua.¹²

Pada penelitian ini terdapat perbedaan yang signifikan rerata kedalaman bilik mata depan (ACD) berdasarkan kelompok umur. Penelitian yang dilakukan di India Timur didapatkan bahwa rerata ACD akan menurun seiring bertambah nya usia ($p=0,00$).¹² Perbedaan ACD pada usia dikaitkan dengan penebalan lensa (LT) yang dapat menggeser iris ke depan sehingga membuat bilik mata depan lebih dangkal.¹³ Pada penelitian yang dilakukan di India Timur juga didapatkan bahwa rerata K akan meningkat dan kemudian akan menurun seiring bertambah nya usia tapi perbedaan nya tidak signifikan ($p=0,074$).⁷ Perubahan terkait usia pada permukaan kornea dikaitkan dengan perubahan struktur kornea yaitu menurunnya ruang antara fibril kolagen stroma, sementara bundel kolagen menjadi lebih tebal. Perubahan struktur inilah yang mempengaruhi elastisitas dan kekuatan kornea. Dimana stroma menjadi lebih kaku yang berdampak pada kelengkungan kornea (K).¹⁴

Hubungan Umur dengan Parameter Biometri

Pada penelitian ini didapatkan semakin bertambahnya umur AL ($p=0,000$) semakin menurun. Menurunnya AL seiring bertambah nya usia dikarenakan bahwa akan terjadi sedikit perubahan pada panjang axial selama masa dewasa dan seiring bertambahnya usia. Orang yang lebih tua akan mengalami penuaan pada lensanya sehingga menyebabkan lensa lebih tebal. Lensa yang tebal akan menggeser iris ke depan, dan membuat bilik mata depan (ACD) menjadi lebih dangkal. Bilik

mata depan yang dangkal akan disertai dengan penebalan lensa (LT) dan perpindahan lensa ke anterior.¹⁵

KESIMPULAN

Rerata dan standar deviasi keratometri (K) yaitu $44,19 \pm 1,49$. Panjang axis bola mata (AL) yaitu $(23,50 \pm 1,21)$, kedalaman bilik mata depan (ACD) yaitu $3,22 \pm 0,42$. Ketebalan kornea sentral (CCT) yaitu $(522 \pm 35,27)$ dan ketebalan lensa (LT) adalah $(4,35 \pm 0,67)$. Perbedaan jenis kelamin, umur, stadium katarak senilis, indeks massa tubuh, tinggi badan dan berat badan berpengaruh pada ukuran parameter biometri. Umur berbanding lurus dengan ketebalan lensa (LT) serta berbanding terbalik dengan panjang axis bola mata (AL), kedalaman bilik mata depan (ACD) dan ketebalan kornea sentral (CCT).

DAFTAR PUSTAKA

1. Puspita R, Ashan H, Sjaaf F. Profil pasien katarak senilis pada usia 40 tahun keatas di RSI Siti Rahmah Tahun 2017. *Heal Med J*. 2019;1(1):15-21. doi:10.33854/HEME.V1I1.214
2. Pascolini D, Mariotti SP. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(5):614-618. doi:10.1136/bjophthalmol-2011-300539
3. Suriadi N. Analisis polimorfisme gen manganese superoxide dismutase ala-9val dan gen glutathione peroxidase-1 pro18leu pada penderita katarak usia produktif. (Disertasi) Universitas Andalas. 2016. Published online 2016.
4. Yu JG, Zhong J, Mei ZM, Zhao F, Tao N, Xiang Y. Evaluation of biometry and corneal astigmatism in cataract surgery patients from Central China. *BMC Ophthalmol*. 2017;17(1):1-7. doi:10.1186/s12886-017-0450-2
5. Fernanda F, Hayati F. Hubungan Usia dan Jenis Kelamin dengan Angka Kejadian Penyakit Katarak di Poli Mata RSUD Meuraxa Banda Aceh. *Universitas Abulyatama Jurnal Aceh Medika*. 2020;9623:36-42.
6. Gracella FL, Sutyawan IWE, Triningrat AAMP. Karakteristik penderita katarak senilis di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Tahun 2014. *E-Jurnal Med*. 2017;6(12):151-156.
7. Natung T, Shullai W, Nongrum B, Thangkhiew L, Baruah P, Phiamphu ML. Ocular biometry characteristics and corneal astigmatism in cataract surgery candidates at a tertiary care center in North-East India. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67(9):1417-1423. doi:10.4103/ijo.IJO_1353_18
8. Hoffmann PC, Hütz WW. Analysis of biometry and prevalence data for corneal astigmatism in 23 239 eyes. *J Cataract Refract Surg*. 2010;36(9):1479-1485. doi:10.1016/j.jcrs.2010.02.025
9. Cui Y, Meng Q, Guo H, et al. Biometry and corneal astigmatism in cataract surgery candidates from Southern China. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40(10):1661-1669. doi:10.1016/j.jcrs.2014.01.039
10. Wong TY, Foster PJ, Johnson GJ, Klein BEK, Seah SKL. The relationship between ocular dimensions and refraction with adult stature: The Tanjong Pagar survey. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(6):1237-1242.
11. Yu JG, Zhong J, Mei ZM, Zhao F, Tao N, Xiang Y. Evaluation of biometry and corneal astigmatism in cataract surgery patients from Central China. *BMC Ophthalmol*. 2017;17(1):2-8. doi:10.1186/s12886-017-0450-2
12. Meng W, Butterworth J, Malecaze F, Calvas P. Axial length of myopia: A review of current research. *Ophthalmologica*. 2011;225(3):127-134. doi:10.1159/000317072
13. Huang Q, Huang Y, Luo Q, Fan W. Ocular biometric characteristics of cataract patients in western China. *BMC Ophthalmol*. 2018;18(1):1-9. doi:10.1186/s12886-018-0770-x
14. Hashemi H, Yekta A, Shokrollahzadeh F. The distribution of keratometry in a population based study. *J Curr Ophthalmol*. 2021;33(1):17-22. doi:10.1016/j.joco.2019.06.004
15. Shufelt C, Fraser-Bell S, Ying-Lai M, Torres M, Varma R. Refractive error, ocular biometry, and lens opalescence in an adult population: The Los Angeles Latino Eye Study. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(12):4450-4460. doi:10.1167/iovs.05-0435

Laporan kasus *Cutaneus Horn* pada Aurikula

Yolazenia^{1*}, Harianto¹, Elva Rosiana¹

Abstract

A cutaneous horn is a hard cone-shaped protrusion consisting of dense keratin resembling animal horns, which occurs due to abnormalities in the spinous layer of the epidermis, causing excess keratin accumulation. This disease can be found in any body part, especially in regions exposed to a lot of sunlight, such as the ears. Surgical excision is the treatment of choice for this disease. One case was reported in a male patient aged 75 years with a bulge on the left auricle. The patient underwent surgical excision as management and histopathological examination confirmed the diagnosis of the cutaneous horn with mild-moderate squamous epithelial cell dysplasia. Because of the high association with premalignant and malignant conditions, patients should be followed up regularly to prevent a recurrence.

Keywords: auricle, cutaneous horn, keratin

Cutaneous horn (cornu cutaneum) merupakan tonjolan keras berbentuk kerucut terdiri dari keratin padat menyerupai tanduk hewan, yang terjadi akibat adanya kelainan pada lapisan spinosus epidermis, menyebabkan akumulasi keratin yang berlebih.¹ Kondisi ini dianggap sebagai proses patologis yang mendasarinya, yang mungkin jinak, premaligna atau maligna.² Data mengenai prevalensi dan kejadian *cutaneous horn* masih kurang, sehingga tidak diketahui secara pasti angka kejadian dari penyakit ini.³ Kasus pertama dilaporkan di London tahun 1.588, pada seorang wanita Welsh bernama Margaret Gryffith.⁴ *Cutaneous horn* dapat muncul pada siapa saja, laki-laki maupun perempuan, namun adanya keganasan di dasar lesi meningkat pada laki-laki dibandingkan perempuan, sering terjadi pada individu berkulit putih, berusia 50 tahun atau lebih, dengan puncak usia antara 60-70 tahun.^{5,6}

Penyebab pasti dari penyakit ini masih belum jelas.⁷ Salah satu dugaan yang dapat menjadi kemungkinan terjadinya penyakit ini adalah paparan sinar matahari.⁸ Radiasi, iritasi kronis, dan infeksi *human papillomavirus* (HPV), juga dapat menjadi faktor pencetus munculnya *horn* atau tanduk. Pada beberapa kasus, trauma dilaporkan sebagai faktor

penyebab terjadinya pembentukan tanduk di daerah tubuh yang tidak terpapar sinar matahari.⁷ Penyakit ini dapat ditemukan di bagian tubuh mana saja, terutama di bagian tubuh yang banyak terpapar sinar matahari, seperti wajah, kulit kepala, hidung, bibir, telinga, kelopak mata, lengan bawah, kaki, dan tangan.^{6,9} Penderita biasanya tidak merasakan gejala selain adanya tonjolan pada kulit yang mirip dengan tanduk. Keluhan yang sering dikeluhkan oleh pasien adalah rasa tidak nyaman dan kurang percaya diri akibat tonjolan yang mengganggu penampilan, apabila terjadi luka yang menyebabkan peradangan, maka akan menimbulkan rasa nyeri.⁹

Pada pemeriksaan fisik, ditemukan lesi soliter atau multipel, lurus, melengkung atau bengkok, berwarna putih atau kuning menjadi coklat atau hitam, berukuran dari beberapa milimeter hingga beberapa sentimeter, dasarnya dapat datar, nodular atau menyerupai kawah. Lesi yang nyeri, mudah berdarah, dan membesar semakin cepat mengindikasikan adanya suatu keganasan. Diagnosis akhir biasanya dikonfirmasi melalui pemeriksaan histopatologi.⁹

Bedah eksisi adalah pilihan pengobatan pada penyakit ini dan merupakan cara yang paling sering digunakan untuk lesi hiperkeratotik tunggal.⁹ Eksisi harus dilakukan dengan *margin* keamanan yang luas apabila dicurigai adanya suatu keganasan.¹⁰

* Corresponding author: email: yolazenia@lecturer.unri.ac.id

¹ Fakultas Kedokteran Universitas Riau/RSUD Arifin Achmad
Provinsi Riau, Pekanbaru, Riau Indonesia

Pilihan pengobatan non-invasif lainnya adalah elektrokauter, *cryotherapy* dan ablasi laser, yang mungkin digunakan hanya pada kasus dengan risiko keganasan rendah. Oleh karena hubungan yang tinggi dengan kondisi premaligna dan maligna, pasien harus ditindak lanjuti secara teratur untuk mencegah terjadinya kekambuhan.⁹

LAPORAN KASUS

Seorang pasien laki-laki usia 75 tahun datang ke poliklinik THT-KL RSUD Arifin Achmad pada tanggal 17 Maret 2021 dengan keluhan utama terdapat tonjolan pada daun telinga kiri sejak 1 tahun yang lalu. Awalnya terdapat bercak kehitaman pada daun telinga tersebut, lama kelamaan timbul tonjolan keras seperti tanduk yang semakin lama semakin panjang, nyeri tidak ada. Pasien merasa kurang nyaman dengan adanya tonjolan tersebut.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum pasien baik, komposmentis kooperatif, tekanan darah 120/70 mmHg, frekuensi nadi 88 kali/menit, frekuensi nafas 20 kali/menit, suhu tidak demam. Pada pemeriksaan THT, pada telinga didapatkan pada telinga luar aurikula sinistra pada heliks bagian posterior terdapat tonjolan berwarna coklat tua dengan ukuran 2 x 0,5 x 0,5 cm, keras, terfiksir, nyeri tekan tidak ada (Gambar 1). Pada liang telinga dan membran timpani tidak didapatkan kelainan. Pada telinga kanan, hidung dan tenggorok tidak terdapat kelainan.



Gambar 1. *Cutaneous horn* pada aurikula sinistra

Pasien didiagnosis dengan *cutaneous horn* aurikula sinistra direncanakan untuk tindakan bedah eksisi dalam anestesi umum. Pasien dikonsulkan ke bagian penyakit dalam dan anestesi untuk toleransi tindakan dalam anestesi umum.

Tindakan eksisi dilakukan pada tanggal 1 April 2021. Operasi dimulai dengan pasien tidur telentang di meja operasi dalam anestesi umum. Dilakukan aseptik/antiseptik lapangan operasi. Dilakukan infiltrasi dengan Pehacain di sekitar lesi, lalu dilakukan eksisi berbentuk elips dengan margin 5 mm dan lesi diangkat secara utuh (gambar 2). Kemudian dilakukan penjahitan kulit dengan benang prolene 5.0



Gambar 2. *Cutaneous horn* yang sudah dieksisi

Pasca operasi, pasien dirawat diberi terapi Asam mefenamat 3 x 500 mg (po) dan siprofloksasin 2 x 500 mg (po). Keesokan harinya pasien diperbolehkan pulang dan kontrol 1 minggu lagi. Pada tanggal 9 April 2021 pasien kontrol, tidak ada keluhan pasien, luka operasi baik, dilakukan pengangkatan jahitan (gambar 3).



Gambar 3. Aurikula pasien setelah operasi

Hasil pemeriksaan histopatologi menunjukkan jaringan ikat dengan pelapis epitel skuamosa yang mengalami hiperkeratosis hebat, hiperplasia, akantosis, papilomatosis, dengan sebagian besar inti dalam batas normal. Tampak fokus sel epitel skuamosa dengan inti agak membesar, tidak teratur sampai setengah ketebalan epitel. Stroma jaringan ikat subepitel bersebaran ringan sel-sel limfoplasmatik dan terdapat adneksa kulit, dengan kesimpulan cutaneous horn dengan displasia ringan-sedang sel epitel skuamosa.

PEMBAHASAN

Telah dilaporkan satu kasus cutaneous horn pada aurikula sinistra pada seorang pasien laki-laki berusia 75 tahun. cutaneous horn dapat muncul pada siapa saja, baik laki-laki maupun perempuan, sering terjadi pada individu berkulit putih, berusia 50 tahun atau lebih, dengan puncak usia antara 60-70 tahun.^{5,6} Mosquera dkk,¹¹ juga melaporkan satu kasus cutaneous horn di telinga pada laki-laki usia 64 tahun di Spanyol. Demikian juga Nyte,¹² melaporkan satu kasus cutaneous horn yang masif pada aurikula seorang laki-laki usia 60 tahun.

Penyakit ini dapat ditemukan di bagian tubuh mana saja, terutama di bagian tubuh yang banyak terpapar sinar matahari, seperti wajah, kulit kepala, hidung, bibir, telinga, kelopak mata, lengan bawah, kaki, dan tangan.^{6,9} Pada kasus ini ditemukan di telinga yaitu pada aurikula kiri dimana kemungkinan pada daerah ini sering terpapar sinar matahari. Pasien adalah seorang pensiunan dimana kegiatan sehari-hari sering diisi dengan berkebun atau membersihkan halaman dan pasien mengaku jarang menggunakan topi atau pelindung kepala. Penyebab pasti dari penyakit ini masih belum jelas.⁷ Salah satu dugaan yang dapat menjadi kemungkinan terjadinya penyakit ini adalah paparan sinar matahari.⁸ Radiasi, iritasi kronis, dan infeksi human papillomavirus (HPV), juga dapat menjadi faktor pencetus munculnya horn atau tanduk. Pada beberapa kasus, trauma dilaporkan sebagai faktor penyebab terjadinya pembentukan tanduk di daerah tubuh yang tidak terpapar sinar matahari.⁷

Penderita biasanya tidak merasakan gejala selain adanya tonjolan pada kulit yang mirip dengan tanduk. Keluhan yang sering dikeluhkan oleh pasien adalah rasa tidak nyaman dan kurang percaya diri akibat tonjolan yang mengganggu penampilan, apabila terjadi luka yang menyebabkan peradangan, maka akan menimbulkan rasa nyeri.⁹ Hal ini sesuai dengan kasus dimana keluhan pasien adalah adanya tonjolan pada daun telinga kiri yang semakin panjang sehingga membuat pasien tidak nyaman.

Diagnosis akhir biasanya dikonfirmasi melalui pemeriksaan histopatologi.⁹ Gambaran histopatologi biasanya menunjukkan adanya hiperkeratosis (penebalan stratum korneum) dan parakeratosis (retensi abnormal nukleus di dalam stratum korneum). Temuan di dasar lesi bervariasi berdasarkan proses yang mendasarinya.¹³ Mantese et al,¹⁴ pada studi histopatologi 222 kasus *cutaneous horn* mendapatkan pada kelompok dengan lesi pre-maligna didapatkan *actinic keratosis* 83,84% sedangkan pada kelompok lesi maligna didapatkan *squamous cell carcinoma* pada 93,75% kasus. Pada kasus ini dari pemeriksaan histopatologi didapatkan kesimpulan *Cutaneous Horn* dengan displasia ringan-sedang sel epitel skuamosa yang berarti sudah terdapat kondisi premaligna. Sebanyak 38,9% lesi yang mendasari *Cutaneous horn* adalah premaligna atau maligna. Oleh karena hubungan yang tinggi dengan kondisi premaligna dan maligna, pasien harus ditindak lanjuti secara teratur untuk mencegah terjadinya kekambuhan.⁹

Bedah eksisi adalah pilihan pengobatan pada penyakit ini dan merupakan cara yang paling sering digunakan untuk lesi hiperkeratotik tunggal.⁹ Pada kasus dilakukan tindakan bedah eksisi dengan margin 5 mm sebagai pilihan pengobatan. Eksisi harus dilakukan dengan *margin* keamanan yang luas apabila dicurigai adanya suatu keganasan.¹⁰

KESIMPULAN

Dilaporkan satu kasus pada seorang pasien laki-laki umur 75 tahun dengan *cutaneous horn* pada aurikula sinistra, pemeriksaan histopatologi mengkonfirmasi diagnosisnya. Pada pasien dilakukan eksisi tumor sebagai penatalaksanaannya. Oleh karena hubungan yang tinggi dengan kondisi premaligna dan maligna, pasien harus ditindak lanjuti secara teratur untuk mencegah terjadinya kekambuhan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Singh P, Nathani D, Ranjan S, Issar R. A giant cutaneous horn projecting from verrucous carcinoma of buccal mucosa: A rare case report. *J Clin Diagnostic Res.* 2017;11(3):ZD04–5.
2. Yang JH, Kim DH, Lee JS, Cho MK, Lee SH, Lee SY, et al. A case of cutaneous horn originating from keratoacanthoma. *Ann Dermatol.* 2011;23(1):89–91.
3. Masic T, Babajic E, Dizdarevic D, Dervisevic A, Vucak MC, Lincender I. A giant cutaneous horn. *Med Arh.* 2010;64(6):375–6.
4. Shahi S, Bhandari TR, Pantha T. Verrucous carcinoma in a giant cutaneous horn: A case report and literature review. *Case Rep Otolaryngol.* 2020;2020:1–3.
5. Kneitz H, Motschenbacher S, Wobser M, Goebeler M. Giant cutaneous horn associated with squamous cell carcinoma. *J Dermatol Case Rep.* 2015;9(1):27–8.
6. Chen S, Zhou Y, Xia X, Song W. Cutaneous horn masquerading as a seborrheic keratosis. *Am J Ophthalmol Case Reports.* 2016;4(1):64–6.
7. Garg S. Cutaneous horn of the neck with atypical etiology: is this disease genetically predisposed? *Glob J Otolaryngol.* 2017;10(1):9–11.
8. Purohit GN, Agarwal N, Agarwal R. Cutaneous horn following injury to pinna. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;63(Suppl 1):S47-S48.
9. C SK, K V B, Colbert KR, A S. Cornu cutaneum of pinna. *Bengal J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;27(2):176–8.
10. Rush P. Cutaneous horn background, pathophysiology, etiology [Internet]. 2017. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1056568-overview>
11. Gil-mosquera M, Vano-galvan S, Gómez-guerra R, Jaén P. A cutaneous horn on the ear. *AFP* 2009;38(3):2009.
12. Nyte CP. Massive auricular cutaneous horn. *ENT Journal.* 2017;(June):204-8.
13. Costea C. Cutaneous horn of the eyelid: Anatomoclinical implications. *J Clin Res Ophthalmol.* 2017;4:001–5.
14. Karolina A, Ferreira M. Cutaneous horn : a retrospective histopathological study. *An Bras Dermatol.* 2010;85(2):157–63.

Laporan Kasus

Diagnosis dan Tata Laksana Tetanus Generalisata

Yossi Maryanti*

ABSTRACT

Tetanus is a health problem that occurs throughout the world, especially in developing countries due to poor immunization programs. Tetanus is acute toxemia caused by a neurotoxin produced by *C. tetani* characterized by periodic and severe muscle stiffness and spasms. This neurotoxin will inhibit the release of neurotransmitters in the central nervous system, causing muscle stiffness. A case report of a 29-year-old man came to the emergency department of the Arifin Achmad Hospital, Riau Province with complaints of stiffness all over the body since 2 weeks before admission to the hospital. Stiffness begins in the mouth that is difficult to open, followed by stiffness in the neck and the whole body. 3 weeks before the patient had suffered a sharp object injury on the right knee and was not treated properly. Vital Signs 135/80, heart rate 92, respiratory rate 22, temperature 36.6.⁰C. Physical examination revealed trismus, stiff neck, rigidity of abdomen, opisthotonos. The patient was treated in the intensive care unit (isolation room) and received adequate treatment.

Keywords: generalized tetanus, diagnosis, management

Tetanus merupakan suatu penyakit toksemia akut yang disebabkan oleh bakteri gram positif *Clostridium tetani*. Bakteri ini menghasilkan neurotoksin yang akan menghambat pelepasan neurotransmitter di susunan saraf pusat. Tetanus ditandai dengan gejala spasme otot berat dan periodik. Sampai saat ini tetanus masih menjadi masalah kesehatan masyarakat terutama di negara berkembang karena akses program imunisasi yang buruk. Penatalaksanaan tetanus yang adekuat juga membutuhkan fasilitas *intensive care unit* (ICU) tapi hal ini jarang tersedia pada sebagian besar penderita tetanus berat.^{1,2}

Angka kematian akibat penyakit ini di negara berkembang lebih 50%, diperkirakan jumlah kematian pertahunnya adalah 800.000 – 1.000.000. Dilaporkan di RS Hasan Sadikin Bandung pada tahun 1999-2000 terdapat 156 kasus tetanus dengan angka kematian 35,2%. Pada Rumah Sakit Sanglah Bali pada tahun 2003- Oktober 2004 didapatkan

54 kasus tetanus dengan angka kematian berkisar 47%.^{3,4}

Tetanus merupakan penyakit yang dapat dicegah melalui program imunisasi. Imunitas terhadap tetanus pada diri seseorang tidak berlangsung seumur hidup sehingga dibutuhkan booster apabila seseorang mengalami luka yang rentan terinfeksi kuman tetanus. Akses terhadap program imunisasi yang masih buruk dilaporkan menjadi salah satu penyebab tingginya prevalensi penyakit ini diberbagai negara berkembang.⁵

Penyakit tetanus disebabkan oleh pelepasan eksotoksin oleh bakteri *Clostridium tetani* dimana bakteri ini bersifat anaerob obligat. Bakteri ini bisa ditemukan dimana saja dan bisa bertahan pada berbagai kondisi lingkungan ekstrim dalam waktu yang lama karena sifat dari sporanya yang sangat kuat. Bakteri ini akan masuk ke dalam tubuh seseorang akibat adanya kontaminasi pada kulit yang abrasi, luka tusuk minor atau ujung potongan umbilikus pada neonates, pada 20% kasus tetanus bahkan tidak ditemukan tempat masuknya.^{2,3}

Langkah pertama dalam mendiagnosis pasien tetanus adalah dengan melakukan anamnesis secara

* Penulis Korespondensi: yossi.maryanti@gmail.com

¹ KJFD/KSM Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Riau/ RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia

lengkap, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan laboratorium. Anamnesis merupakan hal yang paling utama dalam menegakkan dan mendiagnosis tetanus. Pada anamnesis dapat dicari informasi tentang riwayat luka sebelumnya yang sesuai dengan masa inkubasi, kumpulan gejala klinis yang muncul dan penyakit ini biasanya terjadi pada penderita yang belum pernah mendapatkan imunisasi. Strategi pengobatan tetanus melibatkan tiga prinsip utama yaitu menghancurkan organisme yang terdapat dalam tubuh untuk mencegah pelepasan dan penyebaran toksin lebih lanjut, menetralisir toksin yang terdapat didalam tubuh serta meminimalisir efek dari toksin yang telah terikat pada sistem saraf pusat.^{6,7}

LAPORAN KASUS

Seorang laki laki berusia 29 tahun datang ke Instalasi Gawat Darurat RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau dengan keluhan utama badan terasa tegang dan kaku sejak 2 minggu sebelum masuk rumah sakit. Keluhan kaku diawali pada mulut yang sulit untuk membuka, kemudian kaku dan tegang juga dirasakan pada otot leher dan beberapa hari kemudian kaku juga dirasakan di otot punggung dan sejak 2 minggu ini kaku dirasakan juga didaerah kaki. Keluhan disertai dengan rasa nyeri pada otot ketika menegang. Pasien memiliki riwayat terkena benda tajam 8 hari sebelum keluhan muncul yaitu pada terkena parang pada daerah lutut kanan saat bekerja di kebun, kemudian lukanya dijahit oleh mantri dikampungnya. Semenjak keluhan muncul pasien kesulitan untuk bergerak dan beraktifitas dan hanya terbaring saja ditempat tidur. Pasien dibawa oleh keluarga ke RS Kabupaten, dirawat selama 3 hari, kemudian dirujuk ke RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan kondisi umum kesakitan, kesadaran komposmentis kooperatif, tekanan darah 135/80 mmHg, nadi 92x/menit, frekuensi nafas 22x/menit dengan SpO₂ 99%, suhu 36,6°C. Pada pemeriksaan area wajah, didapatkan adanya ketidakmampuan untuk membuka mulut (trismus), kekakuan pada leher serta kekakuan dan nyeri tekan pada seluruh lapang perut, epistotonus. Pada pemeriksaan spatula tes didapatkan hasil positif. Pemeriksaan fungsi organ lainnya tidak menunjukkan adanya kelainan. Hasil pemeriksaan laboratorium didapatkan hasil dalam

batas normal.

Pasien dirawat di ruang ICU RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau. Tata laksana yang diberikan sebagai berikut: oksigen 3-4 liter/menit, pasang NGT, diet makanan cair tinggi kalori, pasang kateter, IVFD Aminofluid: D5%: RL per 8jam, injeksi ATS 1500 IU subkutan, drip diazepam 30 mg/24 jam dititiasi bertahap sampai keluhan kaku berkurang, dosis mencapai 120 mg/ hari. Metronidazole 4x500 mg intravena, tetagam loading dose 3000 IU intra muskular, omeperazole 2x40 mg iv, ceftriaxone 2x1 gr iv, dan ondansetron 3x8 mg iv. Pasien dirawat di ICU selama 10 hari, kemudian pindah keruangan rawatan biasa selama 3 hari, setelah itu pasien pulang dalam kondisi membaik, tidak ada kaku dan sudah bisa berjalan sendiri.

PEMBAHASAN

Tetanus adalah penyakit akut, seringkali berakibat fatal, yang disebabkan oleh eksotoksin yang dihasilkan oleh bakteri *Clostridium tetani*. Penyakit ditandai oleh kekakuan atau kejang otot menyeluruh. Kekakuan otot biasanya dimulai pada rahang (lockjaw) dan leher kemudian diikuti oleh kekakuan otot seluruh tubuh. *Clostridium tetani* menghasilkan dua eksotoksin yaitu tetanolisin dan tetanospasmin. Tetanospasmin adalah neurotoksin dan menyebabkan manifestasi klinis tetanus.⁷

Clostridium tetani biasanya masuk ke dalam tubuh melalui luka. Selain itu kuman juga bisa masuk melalui proses pemotongan tali pusat, infeksi gigi, infeksi telinga, dan bekas suntikan. Racun yang diproduksi akan menyebar melalui pembuluh darah dan sistem limfatik. Tetanospasmin akan mempengaruhi pelepasan neurotransmitter dan memblokir penghantaran impuls di susunan saraf pusat. Kondisi ini yang menyebabkan terjadinya kontraksi dan spasme otot yang tidak terkendali.⁸ Pada pasien ini infeksi bersumber dari luka akibat terkena benda tajam (parang) pada lutut kanan, pasien tidak mendapatkan perawatan yang tepat untuk lukanya.

Masa inkubasi tetanus biasanya sekitar 8 hari, dengan kisaran 1 sampai 21 hari. Semakin jauh lokasi cedera dari sistem saraf pusat, maka masa inkubasinya juga lebih lama. Masa inkubasi yang lebih pendek juga dikaitkan dengan penyakit dan

kemungkinan kematian yang lebih tinggi.^{5,6} Pasien ini mulai mengeluhkan kaku pertama kali saat membuka mulut semenjak lebih kurang 8 hari dari saat terkena luka robek pada lutut kanan.

Pasien didiagnosis dengan tetanus generalisata. Bentuk paling sering dari tetanus (80%) adalah tetanus generalisata yang ditandai dengan kekakuan otot seluruh tubuh. Otot-otot kepala dan leher biasanya dikenai terlebih dahulu, menimbulkan kejang pada otot masseter (trismus atau '*lockjaw*') dan ekspresi wajah yang khas (*risus sardonicus*). Kekakuan leher dan disfagia juga sering ditemukan pada pasien tetanus. Kekakuan otot batang tubuh dan otot ekstensor menyebabkan punggung melengkung hebat selama kejang yang disebut opisthotonus.^{2,3,5}

Diagnosis tetanus sepenuhnya dapat ditegakkan berdasarkan gejala klinis, dan tidak memerlukan pemeriksaan laboratorium. Diagnosis utama dapat ditegakkan dengan melakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik secara lengkap terhadap penderita. Menurut World Health Organization (WHO) untuk menegakkan diagnosis tetanus pada orang dewasa membutuhkan setidaknya satu dari tanda berikut ini yaitu trismus (ketidak mampuan membuka mulut) atau risus sardonikus (spasme pada otot wajah), atau nyeri pada saat kontraksi otot. Gejala paling awal muncul meliputi kekakuan otot biasanya terlebih dahulu akan mengenai kelompok otot dengan jalur neuronal pendek. Oleh sebab itulah maka gejala trismus dan kekakuan pada otot leher serta otot punggung paling banyak ditemukan pada pasien tetanus yang dirawat di rumah sakit, dimana kasusnya melebihi 90%.^{2,4,9} Pada pasien ini gejala yang paling awal muncul adalah trismus diikuti opisthotonus disertai nyeri saat keluhan kaku muncul.

Spasme pada tetanus akan muncul secara spontan, tetapi bisa juga diprovokasi oleh berbagai stimulus baik rangsangan fisik, auditori, visual, atau emosional. Pada kondisi yang berat bisa terjadi spasme laring sehingga mengakibatkan terjadinya obstruksi saluran nafas akut dan bahkan bisa menyebabkan gagal nafas. Gangguan pernafasan ini bisa juga terjadi akibat spasme yang melibatkan otot-otot dada. Jika tidak tersedia ventilasi mekanik diruang intensif, gagal nafas akibat spasme otot adalah penyebab kematian yang paling sering ditemukan pada pasien tetanus.^{1,3,5} Untuk mengevaluasi kondisi pasien secara lebih intensif,

pasien ini dirawat didalam ruang isolasi ICU untuk meminimalisir rangsangan ekstrinsik yang dapat memicu terjadinya spasme dan ruangan dilengkapi dengan ventilasi mekanik yang bisa digunakan sewaktu waktu jika dibutuhkan. Ruang perawatan pasien ini diupayakan setenang mungkin dimana pasien ditempatkan diruang khusus serta lampu penerangan diruangan pasien diredupkan atau dimatikan.

Tiga prinsip utama dalam tata laksana tetanus adalah : (1) Mencegah pelepasan toksin lebih lanjut (2) menetralisasi toksin yang ada didalam tubuh (3) Minimalisir efek toksin yang sudah ada di susunan saraf pusat. Pada penanganan pasien tetanus di ruang ICU bisa diberikan terapi suportif dimana fokus utamanya pada pengontrolan sistem pernafasan, pengendalian kondisi instabilitas fungsi otonom, dan menghentikan spasme otot.^{10,11} Pada pasien ini tidak segera dilakukan intubasi ataupun trakeostomi karena saat ini airway masih bagus dan aman.

Untuk menetralisir toksin, pada pasien diberikan terapi tetagam 3000 IU dibagi menjadi 3 dosis yang sama dan diberikan di 3 tempat yang berbeda secara intramuscular. Pada pasien ini diberikan dilengan kanan, kiri, dan paha kanan. Antitoksin diberikan untuk menetralisir toksin yang belum terikat dan tidak berefek untuk toksin yang sudah berada di sistem saraf terminal¹²

Pada pasien juga diberikan antibiotik metronidazole 4x500 mg iv. Antibiotika diberikan untuk mengeradikasi bakteri. Metronidazol efektif mengurangi jumlah kuman *C. tetani* bentuk vegetatif. Pemberian metronidazole dengan dosis 500 mg iv setiap 6 jam merupakan terapi pilihan utama pada kasus tetanus. Antibiotik lini kedua adalah prokain penisilin dengan dosis 100.000-200.000/kgbb/hari iv diberikan dalam 2-4 dosis terbagi. Tetrasiklin, makrolide, klindamisin, sefalosporin dan kloramfenikol juga merupakan terapi alternatif lainnya yang bisa diberikan.^{10,12}

Spasme otot dan kekakuan pada pasien ini diatasi dengan memberikan diazepam mulai dari dosis 30 mg/24 jam via syringe pump, tapi pasien masih mengalami spasme berulang frekuensi setiap jam. Dosis dinaikkan bertahap sampai spasme teratasi. Dosis yang diberikan pada pasien ini mencapai 120 mg/24 jam. Pasien dirawat di ICU selama 10 hari. Pemberian sedasi dan menghindari

stimulasi yang tidak perlu adalah pengobatan utama untuk mengontrol spasme dan disfungsi otonom. Kondisi ini dicapai dengan memberikan benzodiazepin (agonis GABA) seperti diazepam atau midazolam. Untuk orang dewasa, diazepam intravena diberikan dengan dosis awal 5mg iv, atau lorazepam dengan dosis 2 mg iv, dosis dititrasi sampai kejang terkontrol. Pada kondisi yang berat dibutuhkan dosis mencapai 600 mg/hari. Sediaan oral dapat digunakan tetapi harus disertai dengan pemantauan yang ketat untuk menghindari depresi atau henti napas.^{2,5,6}

Pada pasien tetanus harus diberikan cairan dan nutrisi yang adekuat, baik enteral maupun parenteral. Pada pasien ini diberikan cairan parenteral berupa ringer laktat, aminofluid dan dextrose 5%, dan juga diberikan makanan cair tinggi kalori melalui NGT. Pemberian makanan enteral harus dimulai sedini mungkin untuk mencegah terjadinya kondisi malnutrisi yang disebabkan oleh ketidakmampuan untuk menelan, peningkatan laju metabolisme tubuh, disfungsi otonom dan aktivitas otot yang berlebihan. Kejang pada tetanus menyebabkan metabolisme tubuh meningkat dan kondisi katabolik sehingga dukungan nutrisi yang adekuat akan meningkatkan peluang hidup.¹⁰

Pasien tidak dilakukan pemasangan alat bantu nafas berupa ventilasi mekanik maupun tindakan trakeostomi, karena derajat keparahan tetanus pada pasien tergolong sedang (grade 2) berdasarkan klasifikasi Ablett. Klasifikasi Ablett membagi tetanus menjadi 4 grade berdasarkan derajat manifestasi klinisnya yaitu ringan, sedang, berat, dan sangat berat. Pada grade 2 ditemukan trismus sedang, rigiditas, spasme ringan hingga sedang, disfagia ringan, keterlibatan respirasi sedang.¹³

KESIMPULAN

Telah ditegakkan diagnosis pasien dengan tetanus generalisata. Diagnosis dapat ditegakkan berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik dengan menemukan salah satu tanda klinis, berikut yaitu trismus atau risus sardonikus atau kontraksi otot yang nyeri. Penegakan diagnosis tetanus tidak memerlukan pemeriksaan laboratorium. Pengenalan gejala dan tanda sedini mungkin diperlukan untuk menekan risiko mortalitas. Prinsip utama dalam tatalaksana tetanus adalah mencegah pelepasan

toksin lebih lanjut, menetralkan toksin yang ada didalam tubuh serta minimalisir efek toksin yang sudah ada di susunan saraf pusat. Prognosis tetanus tergantung berat penyakit dan fasilitas pengobatan yang tersedia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lipman J. Tetanus. In: Bersten AD, Soni N, eds. *Oh's Intensive Care Manual*. 6th ed. Philadelphia: Butterworth Heinemann Elsevier; 2009.p.593-7. 3.
2. Thwaites CL, Yen LM. Tetanus. In: Fink MP, Abraham E, Vincent JL, Kochanek PM, editors. *Textbook of Critical Care*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.p.1401-4.
3. Taylor AM. Tetanus. Continuing education in anesthesia, Critical Care & pain. 2006;6 (3) Available from: <http://www.ceaccp.oxfordjournals.org/content/6/4/164.3.full.pdf>.
4. Mahadewa TGB, Maliawan S. *Diagnosis dan tatalaksana kegawatdaruratan tulang belakang*. Jakarta: CV Sagung Seto;2009.
5. Edlich RF, Hill LC, Mahler CA, Cox MJ, Becker DG, Horowitz JH, et al. Management and prevention of tetanus. *Niger J Paed*. 2003;13(3):139-54.
6. Cook TM, Protheroe RT, Handel JM. Tetanus: a review of the literature. *Br J Anaesth*. 2001;87(3):477-87.
7. Dawn MT, Elisson RT. Tetanus. In: Irwin RS, Rippe JM, editors. *Irwin and Rippe's intensive care medicine*. 6th ed. Massachusetts: Lippincot Williams & Wilkins. 2008.p.1140-1
8. Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, Game JW, Behrman RE. 2011. *Nelson textbook of pediatrics* 19th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders. pp. 991-4
9. WHO. Current recommendations for treatment of tetanus during humanitarian emergencies. WHO Tech Note. 2010 . Available from: <http://www.who.int/>
10. Laksmi NKS. Penatalaksanaan tetanus. *Cermin Dunia Keokteran*. 2014; 41(11): 823-7

11. NM, IN, Priambodo D, Cephalic tetanus a rare local tetanus. Biomedika 2015; 7(2): 13 - 19.
12. Hassel B. Tetanus: Pathophysiology, treatment, and the possibility of using botulinum toxin against tetanus-induced rigidity and spasms. Toxins (Basel). 2013; 5(1): 73-83.
13. Surya R. Skoring prognosis tetanus generalisata pada pasien dewasa. Cermin Dunia Kedokteran. 2016;43.