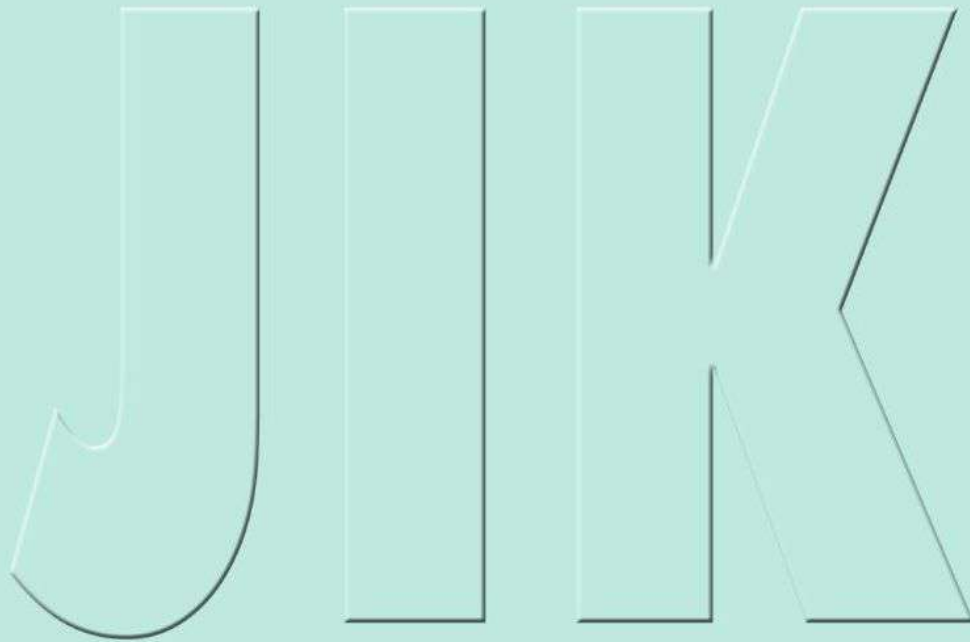


JURNAL ILMU KEDOKTERAN

ISSN 1978-662X

Journal of Medical Science

Jilid 16, Nomor 1, Maret 2022



Diterbitkan Oleh:
Fakultas Kedokteran Universitas Riau

JK	Jilid 16	Nomor 1	Halaman 1-57	Pekanbaru Maret 2022	ISSN 1978-662X
-----------	----------	---------	-----------------	-------------------------	-------------------

JIK
JURNAL ILMU KEDOKTERAN
JOURNAL OF MEDICAL SCIENCE
ISSN 1978-662X
Jilid 16, Nomor 1, Maret 2022, Hlm. 1-57

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 Rhondani Wahid, MKM, Sp.BA,
Subsp Dig (K), FISQua

Ketua Penyunting

dr. Ilhami Romus, SpPA

Penyunting Pelaksana

dr. Esi Maryanti, M.Biomed
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, S.T

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

Interrelation between Physical Activity and Anxiety in the Covid-19 Pandemic Era

Gerhana Sukma Hendra^{1*}, Zayadi Zainuddin^{2,3}, Riry Ambarsarie^{3*}

ABSTRACT

The Covid-19 pandemic is a global health problem that is affecting the entire population of the world. Decreased social interaction and lack of social support, also the demands to get good grades have a negative impact on student's mental health levels, one of the mental health problems is anxiety. The purpose of this study was to determine the relationship between the levels of physical activity and anxiety during the distance learning process in the Covid-19 pandemic era. This study used an observational analytical study with a cross-sectional design. The respondents were 107 Bengkulu University college students, consecutive sampling technique. Assessment using the Global Physical Activity Questionnaire and the Hamilton Anxiety Rating Scale questionnaire. The relationship between variable was analyzed by the Gamma correlation test. The results showed that the most level of physical activity in the research subjects was in the low category (59,8%), with the most anxiety level being mild anxiety (47,7%). Based on statistical analysis obtained $p = 0,000$ and $r = -0,499$. This study shows that there is a significant relationship between the levels of physical activity and anxiety in Bengkulu University students during the distance learning process in the Covid-19 pandemic era with a moderate correlation.

Keywords: Covid-19, physical activity, anxiety, distance learning, student

The Covid-19 pandemic is a global health problem that is affecting the entire population of the world. Various policies are implemented to minimize the spread of the Covid-19 virus.¹ Policies implemented by schools and universities against the Covid-19 pandemic include distance learning or online learning. Although this is effective, it has an impact on students' life which has undergone drastic changes. Decreased social interaction and lack of social support, also the demands to get good grades will be impacted to harm students' mental health levels.² One of the mental health problems is anxiety.³ Anxiety is a comorbidity of other mental health illnesses, including depression and substance use disorders.⁴

One of the factors that influence the incidence of anxiety is the level of physical activity. Physical

activity can reduce anxiety through psychosocial and biological mechanisms, such as increasing self-confidence and increasing levels of endorphins in the body.⁵ Individuals with sufficient levels of physical activity showed lower levels of anxiety, but during this pandemic, the individual's level of physical activity showed a significant decrease. This is influenced by the lack of physical activity carried out during the quarantine period. Adequate physical activity will not only affect better mental health but will also reduce the risk of cardiovascular disease, diabetes, obesity, and others.⁶

Research conducted worldwide on the level of student anxiety during the Covid-19 pandemic showed quite high results. Research conducted on university students in the United States showed that 71% of students experienced an increase in anxiety at various levels during the Covid-19 pandemic.⁷ A similar study conducted in Greece showed that 42.5% of university students experienced an increase in anxiety at various levels during the Covid-19 pandemic.⁸ Several studies conducted in Indonesia during the Covid-19 pandemic showed similar results with a fairly large prevalence of

* Penulis Korespondensi : riryambarsarie@unib.ac.id

¹ Medical Study Program, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Bengkulu,

² Rehabilitation Medicine Department, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Bengkulu

³ Medical Education Department, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Bengkulu

anxiety. Research conducted by Hasanah, 2020, in Semarang, showed a low anxiety level of 41.58% and a moderate anxiety level of 16.84%.⁹ Research conducted by Effendi, 2020, in Palembang, showed that the level of moderate anxiety was 32.3% and severe anxiety was 1.3%.¹⁰

Physical activity affects anxiety through physiological factors and psychosocial factors.¹¹ Physiological factors include the HPA axis, monoamine systems, and the release of endogenous opioids. The HPA axis has an important role in the body's adaptive response to stimulate anxiety. Dysregulation of the HPA axis has long been implicated in the manifestation of anxiety symptoms. Regular physical activity can cause changes in the HPA axis by modulating anxiety reactivity in individuals. Abnormalities of monoamine function in the brain are also implicated in anxiety. Research shows that sufficient physical activity can increase the activity of endogenous opioids in the central and peripheral nervous systems and can cause a state of euphoria.¹² Changes in the perception of body shape that occur due to routine physical activity will increase self-confidence and feel socially accepted.¹¹ Regular physical activity can also make individuals feel more capable of controlling the threat of anxiety.¹³

Research conducted in Canada showed that the physical activity level of 80.8% of individuals decreased during the Covid-19 pandemic.¹⁴ In Palembang, 845 individuals, stated that 38.2% of individuals had a low level of physical activity, 57.2% had a moderate level of physical activity, and 4.6% had a level of heavy physical activity during the Covid-19 pandemic.¹⁰

METHODE

This research is an analytical observational study with a cross-sectional design that aims to find the relationship between the levels of physical activity and anxiety in Bengkulu University students during the distance learning process during the Covid-19 pandemic era. This research will be conducted in Bengkulu City in June 2021. The target population of this research is Bengkulu University students. The accessible population in this study were active students at Bengkulu

University in the 2020/2021 academic year.

The inclusion criteria in this study were students in the class of 2020/2021, normal body mass index; abnormal body mass index will affect the level of physical activity, and undergoing distance learning for at least 50% of the total credits. Exclusion criteria in this study were final semester students who were doing their final undergoing undergo academic sanctions or getting counseling therapy such as counseling and cognitive behavioral therapy; undergoing pharmacological therapy such as anti-depressant drugs, anti-anxiety drugs, within the last 2 weeks; have a physical disability; have regular exercise activities for at least 30 minutes a day 3 times a week for the last 3 months; regular exercise activities will affect the level of physical activities, and have a history of heart or lung disease.

This study used non-probability sampling with a purposive sampling type, which means that all subjects that meet the criteria are included in the study until the required number of subjects is met.

The dependent variable in this study is the level of anxiety in Bengkulu University students during the distance learning process in the Covid-19 pandemic era which will be measured with the Hamilton Anxiety Rating Scale questionnaire/HARS²³ (no anxiety, mild, moderate, severe, and very severe based on the HARS). The independent variable in this study was the level of physical activity of Bengkulu University students during the distance learning process in the Covid-19 pandemic era which will be measured with the Global Physical Activity Questionnaire/GPAQ²⁴ (low, moderate or highly active based on the GPAQ). Analysis of the distribution of data in this study was tested by the Kolmogorov-Smirnov test. The relationship between these two variables will be analyzed by the Gamma correlation test.

RESULTS

Research Subject Characteristics

The frequency distribution of the research subject characteristics data can be seen in Table 1.

Table 1. Research subject characteristics data

Characteristics		Frequency		Median (Min-Max)
		n	%	
Age	Students in the Class of 2020/2021			19 (18 – 21)
Gender	Female	73	68,2	
	Male	34	31,8	
Faculty	Faculty of Teacher Training and Education	13	12,1	
	Faculty of Law	13	12,1	
	Faculty of Economics and Business	14	13,1	
	Faculty of Social Science and Political Science	14	13,1	
	Faculty of Agriculture	13	12,1	
	Faculty of Math and Science	13	12,1	
	Faculty of Engineering	13	12,1	
	Faculty of Medicine and Education	14	13,1	
Body Mass Index				20,5 (18,6 – 24,4)
Learning Process	Full Online	107	100,0	
	Half Online	0	0,0	
Length of online learning per hour per day				5 (3 – 8)

The results showed that all students in the class of 2020/2021 who were respondents in this study were mostly female, namely 73 people (68.9%) with the most age distribution of 19 years old as many as 63 people (58.9%). All subjects are students spread across faculties at Bengkulu University. The subjects taken in the study were subjects with normal body mass index with a value of 20.5 (18.6 – 24.4) kg/m². All subjects undergo distance learning entirely online with the results of the length of online lectur being are 5 (2-8) hours per day.

Description of Physical Activity Level of Bengkulu University Student During Distance Learning Process in The Covid-19 Pandemic era

The level of physical activity of Bengkulu University students during the distance learning process during the Covid-19 pandemic era can be seen in Table 2.

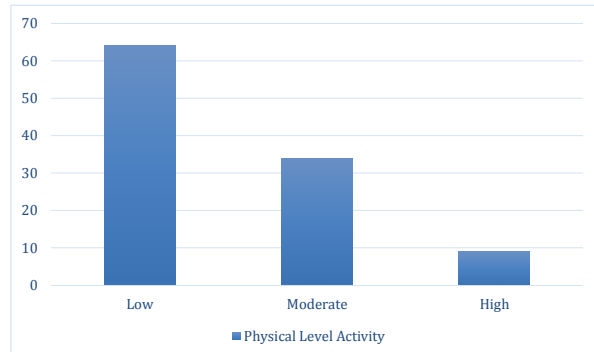


Figure 1. Distribution of Subjects Based on Physical Activity Level in the Era of the Covid-19 Pandemic

Based on Figure 1 it can be seen that majority of the research subject had a low level of physical activity, namely 64 people (59,8%). Research subject characteristic data based on physical activity level can be seen in Figure 2.

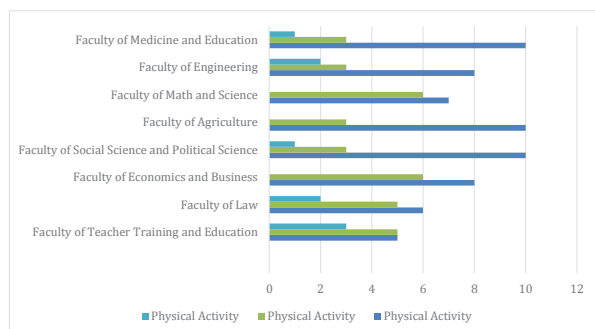


Figure 2. Characteristic Data Based on Physical Activity Level

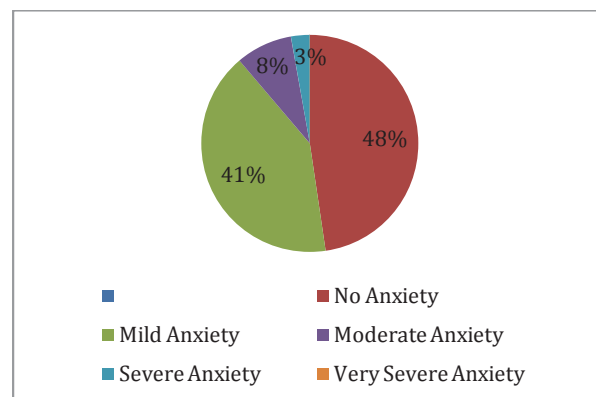


Figure 3. Distribution of Subjects Based on Anxiety Level in the Era of the Covid-19 Pandemic

Description of Anxiety Level During Distance Learning Process in The Covid-19 Pandemic Era

The level of anxiety of Bengkulu University students during the distance learning process during the Covid-19 pandemic era can be seen in Figure 3.

Based on Figure 3, it can be seen that majority of the research subject had no anxiety, namely 51 people (47,7%), and mild anxiety, namely 44 people (41,1%). Research subject characteristic data based on anxiety level can be seen in Table 2.

Table 2. Characteristic Data Based on Anxiety Level in the Era of the Covid-19 Pandemic

Characteristics		Anxiety Level									
		No Anxiety		Mild Anxiety		Moderate Anxiety		Severe Anxiety		Very Severe Anxiety	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Gender	Female	29	27,1	35	32,7	7	6,5	2	1,9	0	0
	Male	22	20,6	9	8,4	2	1,9	1	0,9	0	0
Faculty	Faculty of Teacher Training and Education	7	6,5	5	4,7	1	0,9	0	0	0	0
	Faculty of Law	5	4,7	6	5,6	2	1,9	0	0	0	0
	Faculty of Economics and Business	5	4,7	8	7,5	1	0,9	0	0	0	0
	Faculty of Social Science and Political Science	5	4,7	8	7,5	1	0,9	0	0	0	0
	Faculty of Agriculture	7	6,5	4	3,7	1	0,9	1	0,9	0	0
	Faculty of Math and Science	7	6,5	4	3,7	1	0,9	1	0,9	0	0
	Faculty of Engineering	8	7,5	4	3,7	0	0	1	0,9	0	0
	Faculty of Medicine and Education	7	6,5	5	4,7	2	1,9	0	0	0	0
	Faculty of Teacher Training and Education	7	6,5	5	4,7	2	1,9	0	0	0	0
Domicile	Bengkulu City	13	12,1	16	15,0	4	3,7	2	1,9	0	0
	Outside Bengkulu City	38	35,5	28	26,2	5	4,7	1	0,9	0	0

Interrelation between the levels of physical activity and anxiety in Bengkulu University students during the distance learning process in the covid-19 pandemic era

Based on statistical analysis with Gamma Correlation Test obtained $p = 0,000$ and $r = -0,499$ as seen in Figure 4. The results of this research indicate that there is a significant relationship between the levels of physical activity and anxiety of Bengkulu University students during the distance learning process in the Covid-19 pandemic era because the p -value < 0.05 with a correlation strength value belonging to the moderate relationship category because it is between $0.4 - <0.6$ and the direction of the correlation is negative, which means the better the level of student physical activity, the lower the possibility of the level of anxiety.

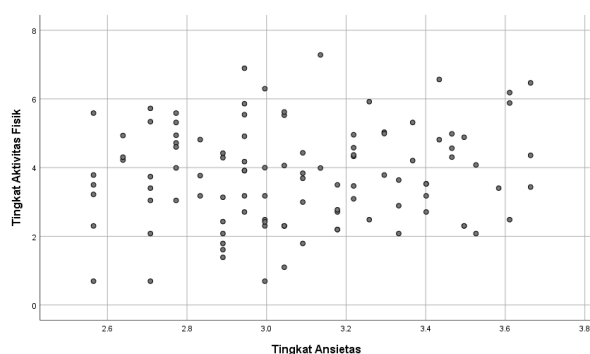


Figure 4. Interrelation between the levels of physical activity and anxiety

DISCUSSIONS

Distribution of Subjects Based on Physical Activity Level

The level of physical activity of Bengkulu University students during the distance learning process during the Covid-19 pandemic era showed that most of the research subjects had a low level of physical activity. The results of this study are in line with research conducted by Hendsun, on students at Tarumanegara University, which showed that most students had a low level of physical activity, namely 168 people (85.3%), and a moderate level of physical activity as many as 29 people (14.7 people).¹⁵ The level of physical activity of students during the distance learning process in the

Covid-19 pandemic era in this study mostly had a low physical activity category because the distance learning process with an entirely online system made students sit in front of laptops for 5 (3 - 8) hours per day, this in the long term will result in sedentary behavior in students.¹⁶

Environmental factors affect the level of physical activity in terms of the availability of gyms or gyms, however, during a pandemic, policies such as closures of public places and quarantines make it more difficult for students to achieve an adequate level of physical activity.¹⁶ Social isolation during the pandemic also affects the low level of physical activity because physical activity carried out in groups is limited or prohibited altogether, whereas social support is one of the factors that influence participation and doing sufficient physical activity.¹⁷

Characteristics of the sex of the subject found that most of the students with low physical activity were female (43%) and most of the students with high physical activity were male (5.6%). This study also found students who had moderate (31.8%) and high (8.4%) levels of physical activity, this could be due to individual factors in students, where this research was conducted one year since the Covid-19 pandemic so that the subject's knowledge of physical activities that can be done during quarantine is better.

Distribution of Subjects Based on Anxiety Level

The anxiety level of Bengkulu University students during the distance learning process during the Covid-19 pandemic era showed that most of the research subjects were in the category of no anxiety and mild anxiety. These results can be caused by differences in the subjects taken, namely all students of the Faculty of Medicine, where in addition to being caused by the pandemic, the study load and lecture schedule of medical students are quite dense and this research was conducted in June 2020 or 3 months after the Covid-19 declared a pandemic by WHO.

The level of student anxiety during the distance learning process in the Covid-19 pandemic era in this study was mostly in the category of no anxiety and mild anxiety could be caused by

sociodemographic factors of students.¹⁸ Most of the respondents in this study live in areas with a lower number of confirmed Covid-19 positives than in other regions in Indonesia. The results show that most of the students in the study are domiciled in the district area. The lower levels of anxiety in some areas can be caused by several things, such as the lack of mobility of mass migration movements, lower population density, and interactions that are quite far from cities with high confirmed cases of Covid, all of which influence the spread of the virus. Covid-19 and a person's level of anxiety.¹⁹ However, other research shows that confirmed cases of Covid-19 in the domicile area do not have a big influence on students because the ease of internet access affects the individual's view of Covid-19 cases. Therefore, confirmed cases in each city or district tend not to affect student anxiety, but rather the direction of public opinion.²⁰ Research subjects who undergo a completely online distance learning system can also affect the level of student anxiety, which provides convenience for tasks that should be carried out face-to-face. In addition, this research was conducted in June 2021, or one year after Covid-19 was declared a pandemic WHO so that individual knowledge of Covid-19 and the precautions that can be taken to minimize the spread of this virus is also better.

This study also found students who had a moderate level of anxiety (8.4%) and severe anxiety (2.8%). This can be caused by erratic internet connections during distance learning in some areas where students live.²¹ The entirely online learning system also causes students in the class of 2020/2021 to not be able to feel the atmosphere of the University and feel distant from their classmates who, even though they study together, have not been able to meet face-to-face.

The level of anxiety in the research subjects showed that moderate and severe anxiety was more common in the female sex. This result is in line with data from WHO, 2017, where anxiety symptoms are more common in women than men with a ratio of 2:1.

The Relationship between the Levels of Physical Activity Levels and Anxiety During the Distance Learning Process in the Covid-19 Pandemic Era

This study shows that there is a significant relationship between the levels of physical activity and anxiety in Bengkulu University students during the distance learning process in the Covid-19 pandemic era with a moderate correlation. The results obtained in this study are consistent with previous studies regarding the relationship between levels of physical activity and anxiety. Physical activity can reduce anxiety symptoms because it can affect anxiety through various psychosocial and biological mechanisms, such as increasing endogenous opioids (endorphins), increasing the immune system, or increasing self-esteem.⁵ Physical activity directly relieves negative feelings and has anxiolytic effects on college students during the Covid-19 pandemic²².

CONCLUSION

This study shows that there is a significant relationship between the levels of physical activity and anxiety in Bengkulu University students during the distance learning process in the Covid-19 pandemic era with a moderate correlation. The correlation direction in this study is negative, where the correlation of physical activity and anxiety levels correlates in the opposite direction or vice versa.

LIMITATION

The researchers acknowledge the limitation of the study, which may have only used one location in the University of Bengkulu. However, the various sample from different major has enabled the incorporation of different points of view.

REFERENCES

1. Bedford J, Enria D, Giesecke J et al. Covid-19: toward controlling of a pandemic. *The Lancet* 2020; 395: 1315.
2. Elmer T, Mepham K, Stadtfeld, C. Students under lockdown: Comparisons of students'

- social networks and mental health before and during the COVID-19 crisis in Switzerland. PLoS ONE. 2020; 15(7): e0236337
3. Schuch FB, Bulzing RA, Meyer J, et al. Associations of moderate to vigorous physical activity and sedentary behavior with depressive and anxiety symptoms in self-isolating people during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional survey in Brazil. *Psychiatry Research*. 2020; 292: 113339
4. Kandola A, Vancampfort D, Herring M et al. Moving to Beat Anxiety: Epidemiology and Therapeutic Issues with Physical Activity for Anxiety. *Current Psychiatry Reports*. 2018; 20(8): 1-9
5. Xiang MQ, Tan XM, Sun, J et al. Relationship of Physical Activity With Anxiety and Depression Symptoms in Chinese College Students During the COVID-19 Outbreak. *Frontiers in Psychology*. 2020; 11: 2860
6. Elmagd A, Mohammed. Benefits need, and importance of daily exercise. *Int J.Phys Educ Sports Health*. 2016; 3(5): 22-27
7. Son C, Hegde S, Smith A et al. Effects of COVID-19 on college students' mental health in the United States: An interview survey study. *Journal of Medical Internet Research*. 2020; 22(9): e-21279
8. Kaparounakia C, Patsali M, Mousa D, et al. University students' mental health amidst the COVID-19 quarantine in Greece. *Psychiatry Research*, 2020; 290: 113111
9. Hasanah U, Ludiana aI, PH, L. Gambaran Psikologis Mahasiswa Dalam Proses Pembelajaran Selama Pandemi Covid-19. *Jurnal Keperawatan Jiwa*, 2020; 8(3): 299–306.
10. Effendi N, Irfannuddin I, Swanny S. Korelasi Antara Aktivitas Fisik dan Kecemasan pada Era Pandemi Covid-19. 2020.(Doctoral dissertation, Sriwijaya University).
11. Lubans D, Richards J, Hillman C, et al. Physical activity for cognitive and mental health in youth: A systematic review of mechanisms. *Pediatrics*. 2016: 138(3).
12. Anderson E, Shivakumar G, Effects of exercise and physical activity on anxiety. *Frontiers in Psychiatry*. 2013; 27(4): 10–13.
13. Mochcovitch MD, Deslandes AC, Freire RC, Garcia RF, Nardi AE. The effects of regular physical activity on anxiety symptoms in healthy older adults: A systematic review. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2016; 38(3): 255–261.
14. Lesser IA, Nienhuis CP. The impact of COVID-19 on physical activity behavior and well-being. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020; 17(23): 1–12.
15. Hendsun H, Firmansyah Y, Putra A, Agustin H, Sumampouw CH. Gambaran Aktivitas Fisik Mahasiswa Selama Pembelajaran Jarak Jauh Dan Masa Pandemi COVID - 19. *Jurnal Medika Utama*. 2021: 02(02): 726-732
16. Galle F, Sabella EA, Ferracuti S, et al. Sedentary Behaviors and Physical Activity of Italian Undergraduate Students during Lockdown at the Time of CoViD–19 Pandemic. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020; 17(17): 61-71
17. Wolf S, Seiffer B, Zeibig JM, et al. Is Physical Activity Associated with Less Depression and Anxiety During the COVID-19 Pandemic? A Rapid Systematic Review. *Sports Medicine*. 2021: 1-13
18. Gruebner O, Rapp MA, Adli M, Kluge U, Galea S, Heinz A. Cities and Mental Health. *Deutsches Arzteblatt International*. 2017; 114(8): 121.
19. Guan J, Wu C, Wei D, et al. Prevalence and factors for anxiety during the COVID-19 pandemic among college students in China. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021; 18(9)
20. Wang C, Zhao H. The Impact of COVID-19 on Anxiety in Chinese University Students. *Frontiers in Psychology*. 2020; 11(5): 1–8.
21. Fruehwirth JC, Biswas S, Perreira KM. The Covid-19 pandemic and mental health of first-year college students: Examining the effect of Covid-19 stressors using longitudinal data. *PLoS ONE*. 2021; 16(3)

22. Rogowska AM, Pavlova I, Kuśnierz C, Ochnik D, Bodnar I, Petrytsa P. Does Physical Activity Matter for the Mental Health of University Students during the COVID-19. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9(11): 3494.
23. Ramdan, I. M. (2018). Reliability and Validity Test of the Indonesian version of the Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A). 14(1), 33–40
24. Bull FC, Maslin TS, Armstrong T: Global physical activity questionnaire (GPAQ) nine country reliability and validity study. *J Phys Act Health*. 2009, 6: 790-804.

Kombinasi Tetrahidrokurkumin dan *Cyanidine-3-O-β-glucoside* sebagai Terapi Fitokimia Asma Anak melalui Penghambatan IL-4Rα-STAT6 dan Sitokin Proinflamasi

Afid Brilliana Putra,^{1,2*} Muhammad Ilham Dhiya Rakasiwi,^{1,3} Ihya Fakhrurizal Amin^{1,2}

ABSTRACT

Asthma is chronic inflammatory disease experienced mostly by children with prevalence of 4.5% in Indonesia. Asthma puts burden on sufferers because of the long duration of treatment. However, prolonged inhaled corticosteroids use in certain doses can cause side effects. Tetrahydrocurcumin (THC) is metabolite of curcumin and has higher bioavailability than its precursor molecules. THC has been shown to significantly reduce leukocyte infiltration, as well as inhibit inflammation through IL-4Rα pathway and decrease GATA3 expression. The same effect is obtained from Cyanidine-3-O-β-glucoside (Cy-3-g). The anti-inflammatory effect of those combination can be used as alternative phytochemical therapy to treat asthma in children.

Keywords: asthma, cyanidine-3-O-β-glucoside, tetrahydrocurcumin, Th2 response

Asma merupakan penyakit inflamasi pernapasan kronik yang banyak dialami anak-anak. Setidaknya 300 juta orang terdiagnosis mengalami asma.^{1,2} Penyakit ini ditandai dengan suara napas mengi, batuk dan sesak napas pada waktu-waktu tertentu, serta pemicu yang dapat diidentifikasi. Berdasarkan data Riskesdas 2013, jumlah penderita asma sekitar 4,5% dari seluruh penduduk Indonesia. Dari seluruh jumlah penderita asma tersebut, jumlah asma pada anak meningkat sejak 2007 menjadi lebih dari 8%.³ Peningkatan jumlah asma pada anak juga terjadi secara global sekitar 8,7% pada 2001 dan meningkat menjadi 9,3% pada 2010.⁴

Umumnya asma berkembang sejak masa kanak-kanak dimana agen pencetus seperti debu menstimulasi proliferasi sel T helper 2 (Th2) dan produksi sitokin proinflamasi seperti interleukin (IL)-4, IL-5 dan IL-13.⁵ Sitokin tersebut nantinya dapat meningkatkan kadar IgE dan eosinofil dalam tubuh. Aktivasi sel Th2 membutuhkan sel dendritik (DC) untuk memulai sekaligus menjaga agar reaksi alergi terus berjalan.^{6,7} Mekanisme lain yang dapat memulai reaksi inflamasi adalah sitokin yang

dihasilkan oleh sejumlah sel CD4 seperti Th1, Th17 dan Treg. Adanya sitokin-sitokin tersebut dapat menimbulkan reaksi inflamasi pada saluran napas seperti peningkatan kontraktilitas otot polos dan penebalan dinding saluran napas.⁸

Hingga sekarang terapi asma pada umumnya masih menggunakan bronkodilator dan kortikosteroid.⁹ Kedua obat tersebut memiliki efek samping cukup banyak jika diberikan terus menerus sepanjang waktu.^{10,11} Berkaitan dengan itu, asma merupakan penyakit kronis sehingga harus diberikan terapi dalam waktu cukup lama. Selain itu terdapat beberapa agen terapi yang cukup baru seperti anti-IgE dan anti IL-4 memiliki efikasi dan keamanan yang baik, akan tetapi untuk penggunaan jangka panjang memiliki kelemahan dalam segi biaya.¹²

Pada tinjauan pustaka ini, penulis memberikan data berupa terdapat agen-agen yang memiliki potensi baik dalam memberikan efek immunosupresif dengan keamanan yang baik. Tetrahidrokurkumin (THC) merupakan senyawa turunan dari kurkumin yang menurut studi sudah terbukti memiliki keamanan konsumsi yang baik.⁹ Beberapa penelitian terkini menunjukkan bahwa THC memiliki potensi yang baik sebagai agen immunosupresan yang cukup selektif pada sel T *helper* yang nantinya akan memproduksi sitokin spesifik.⁹ Selain itu, *anthocyanin* merupakan senyawa yang terdapat

* Penulis korespondensi: afibrilliana@gmail.com

¹ Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta Pusat, DKI Jakarta, Indonesia

² RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta Pusat, DKI Jakarta, Indonesia

³ RSUP Persahabatan, Jakarta Timur, DKI Jakarta, Indonesia

cukup banyak di dalam tumbuhan dan buah-buahan memiliki potensi yang baik untuk memberikan efek terapeutik pada pasien asma.¹³ Beberapa studi memberikan data bahwa konsumsi monomer dari antosianin, *cyanidin-3-O-β-glucoside* (Cy-3-g) memberikan efek penurunan histamin pada percobaan *in vivo* di tikus.¹³ Sehingga penulis pada tinjauan pustaka ini memberikan inovasi untuk mengkombinasikan kedua agen ini, dikarenakan keduanya memiliki jalur inhibisi yang bisa saling dikomplemenkan untuk agen terapi asma.

METODE

Tinjauan pustaka ini dibuat melalui penelusuran sumber terbaru yang berkaitan dengan potensi terapi alternatif asma pada anak. Hal pertama yang dilakukan adalah pencarian literatur utama di mesin pencari *PubMed*, *ScienceDirect*, *Wiley*, dan *Google Scholar*. Kriteria inklusi yang digunakan adalah artikel dengan tahun terbit kurang dari 5 tahun terakhir, menggunakan bahasa Inggris dan berupa artikel orisinal dengan level kepercayaan satu. Kata kunci yang digunakan adalah *Tetrahydrocurcumin*, *Cyanidin-3-O-β-glucoside*, *asthma*, *allergic airway inflammation*, *Th2 response*. Literatur utama yang didapatkan adalah artikel orisinal Chen, dkk (2018) yang membahas penggunaan THC dan Ma B, dkk (2019) yang membahas penggunaan Cy-3-g sebagai terapi alternatif asma.

Kemudian dilakukan penelusuran literatur pendukung yang membahas mengenai komponen yang digunakan dalam tatalaksana alternatif asma. Kriteria inklusi yang kami gunakan untuk literatur pendukung adalah literatur dengan tahun terbit 10 tahun terakhir, kecuali untuk teori dasar dan data yang jarang diteliti.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Aspek Tinjauan Biomedis

Asma pada anak

Asma merupakan penyakit pernapasan kronik yang sering dialami anak diseluruh dunia. Patogenesis asma melibatkan beberapa jalur inflamasi seperti produksi IL-4, IL-5 dan IL-13. Beberapa sitokin lain seperti IL-10, IL-17 dan jalur inflamasi IL-4Rα-STAT6 juga terlibat dalam kejadian asma. Adanya

sitokin-sitokin tersebut dapat menimbulkan reaksi inflamasi pada saluran napas seperti peningkatan kontraktilitas otot polos dan penebalan dinding saluran napas.^{1,5-8}

Jalur inflamasi IL-4Rα-STAT6

Sistem IL-4Rα-STAT6 merupakan salah satu kaskade yang berperan penting dalam terinduksinya proses hipersensitivitas saat asma.¹³ Proses diawali dengan penempelan IL-4 atau IL-13 ke reseptornya (IL-4Rα) terjadi aktivasi janus kinase 1 (Jak1) dan memfosforilasi asam amino tirosin yang berada pada urutan 641 pada protein STAT6.^{13,14} Protein STAT 6 yang sudah terfosforilasi ini akan bertranslokasi pada nukleus dan menempel pada DNA untuk meregulasi transkripsi dari GATA3. Protein GATA3 ini berfungsi penting untuk diferensiasi dan produksi sitokin dari sel Th2.¹⁴

Tetrahydrokurkumin (THC)

Tetrahydrokurkumin (THC) merupakan metabolit kurkumin yang tidak berwarna atau putih, pertama kali ditemukan oleh Holder dkk pada tahun 1978. Berbeda dengan metabolit kurkumin lainya seperti kurkumin glukoronida dan kurkumin sulfat yang secara biologis tidak aktif, THC ditemukan memiliki aktivitas yang mirip dengan kurkumin aslinya.¹⁵ Kurkumin sendiri adalah komponen penyusun dari turmeric (*Curcuma longa*) yang berwarna kuning. Kurkumin memiliki aktivitas pleiotropik yang sangat berguna bagi dunia kesehatan, seperti sebagai antioksidan, anti-inflamasi, antifungi, antibakteri, antikanker, dan neuroprotektif.¹⁶

Salah satu kelebihan dari THC dibandingkan kurkumin meskipun keduanya memberikan efek yang sama, yaitu bioavailabilitas saat administrasi. Hal ini disebabkan karena kurkumin memiliki metabolisme, pertama melalui O-conjugation menghasilkan kurkumin glukoronida dan kurkumin sulfat, sedangkan bioreduksi menjadi THC, dan senyawa lainnya. Sehingga ketika diberikan kurkumin, waktu paruh di plasma sangat pendek yang menyebabkan kurang efektifnya terapi. Tetapi THC yang merupakan metabolitnya memiliki bioavailabilitas yang lebih tinggi dari berbagai penelitian *in vivo*.¹⁷

Pada murine yang diberi curcuma-p selama 4 minggu menunjukkan ada senyawa THC pada jaringan adiposa tetapi tidak ada kurkumin sama sekali. Hal ini dikarenakan THC lebih stabil pada lingkungan *in vivo* (pH 7.2) dibandingkan kurkumin. Selain itu pada plasma juga tidak ditemukan kurkumin tetapi THC ditemukan saat masuk 80 menit pasca-administrasi kurkumin. Waktu paruh yang lebih panjang juga dimiliki oleh THC jika dibandingkan kurkumin yaitu 186 dan 813 menit pada medium kultur sel.¹⁸

Cyanidine-3-O-β-glucoside (Cy-3-g)

Anthocyanin adalah pigmen alami larut air yang berasal dari keluarga flavonoid dan tersebar dibanyak sumber makanan seperti kacang-kacangan, sayuran, dan anggur merah.¹⁹ Anthocyanin dilaporkan memiliki efek positif sebagai antioksidan. Cyanidin-3-O-glukosidase (Cy-3-g) adalah salah satu fraksi terbesar dari anthocyanin. Cy-3-g memiliki efek protektif sebagai *scavenger* spesies oksigen aktif pada kasus iskemia. Anthocyanin secara khusus menunjukkan kemampuan dalam menurunkan level mediator inflamasi di paru-paru model mencit asma.²⁰

THC dan Cy-3-g Mengurangi Infiltrasi Sel Inflamasi dan Produksi Sitokin Th2

Pemberian Cy-3-g *in vivo* pada mencit menunjukkan bahwa terjadi penurunan infiltrasi sel radang ke jaringan bronkus. Suplementasi Cy-3-g menurunkan produksi mukus akibat hiperplasia sel goblet pada saluran napas yang mengalami peradangan. Selain itu, Cy-3-g juga diketahui menurunkan secara signifikan produksi IL-4, IL-5 dan IL-13, namun produksi IL-10, IL-17A, dan IFN-γ tidak terpengaruh.¹³

Sama dengan Cy-3-g, pemberian THC *in vivo* pada mencit dapat menurunkan tingkat infiltrasi makrofag (64%), produksi mukus (89%), dan eosinofil (86%). Sebagai tambahan, THC juga menekan aktivitas sel dendritik (43%). Suplementasi THC juga menurunkan produksi IL-4, IL-5 dan IL-13 serta IL-10.⁹

THC dan Cy-3-g Menekan Jalur Inflamasi IL-4Rα-STAT6 *in vivo*

Mengetahui jalur IL-4Rα-STAT6 merupakan komponen penting dari munculnya *allergic asthma*, maka dilakukan uji *in vivo* untuk mengetahui kemampuan Cy-3-g dalam menghambat jalur inflamasi tersebut. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Ma dkk menggunakan tikus sebagai subjek cobanya, diawali dengan pemaparan molekul yang bisa menginduksi inflamasi asma pada jalur respirasi yaitu molekul ovalbumin (OVA). Bersamaan dengan itu dibagi tiga kelompok, kontrol (dipaparkan PBS saja), dipaparkan OVA, dan dipaparkan OVA bersamaan dengan Cy-3-g.¹³

Setelah 26 hari pasca pemaparan dengan OVA dilihat ekspresi protein untuk masing-masing komponen dengan cara melakukan ekstraksi protein yang terekspresi di jaringan paru-paru. Setelah proses pengekstrasian dilakukan *western-blot* untuk mengetahui kuantitas protein yang terekspresi dengan kontrol positif berupa β-Actin. Hasilnya, jumlah protein IL-4Rα dan p-Jak1 secara signifikan lebih rendah jika diberikan Cy-3-g dibandingkan dengan jumlah IL-4Rα dan p-Jak1 pada tikus yang hanya dipaparkan OVA saja.¹³ Hal ini mengindikasikan salah satu cara Cy-3-g dalam mengintervensi jalur induksi asma melalui IL-4Rα-STAT6. Selain itu, data ini didukung oleh penelitian lain yang menelusuri hubungan antara pemaparan Cy-3-g dengan GATA secara langsung.^{21,22} Uji *in vitro* yang dilakukan oleh Yun Pyo dkk menunjukkan terdapat perbedaan signifikan tingkat ekspresi protein GATA3 jika dibandingkan dengan kontrol (tanpa Cy-3-g) dengan tanpa pemaparan agen mempunyai ekspresi GATA3 yang lebih tinggi.³ Mengetahui kemampuan inhibitorik yang cukup baik dari Cy-3-g pada jaringan paru-paru, membuka potensi untuk digunakan sebagai obat anti inflamasi pada asma.^{13,21,22}

Kurkumin merupakan agen immunosupresan yang telah terbukti memiliki efikasi baik, tetapi terdapat limitasi berupa bioavailabilitas yang rendah. Sehingga dicarilah molekul lain yang memiliki efek sama tetapi dengan kelebihan berupa farmakokinetik yang lebih baik. THC merupakan molekul hasil metabolisme dari kurkumin yang telah diuji *in vivo* ke tikus dan menunjukkan prospek yang baik. Penelitian *in vivo* yang dilakukan Lin Chen dkk

memberikan data bahwa THC memiliki kemampuan immunosupresan yang juga bekerja secara spesifik ke sistem IL-4R α -STAT6.⁹

Percobaan diawali dengan inkubasi dan menyensitisasi tikus dengan OVA agar terinduksi inflamasi. Setelah itu baru dilihat distribusi ekspresi masing-masing protein pada setiap sel. Dapat dilihat untuk kelompok OVA+ THC memiliki ekspresi seluruh komponen dari IL-4R α -STAT6 pathway (IL-4R α , p-Jak1, dan p-STAT6) yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan kelompok yang hanya dipaparkan OVA.⁹ Meskipun sudah terbukti kurkumin cukup baik dalam hal efikasi dan keamanan, tetapi salah satu kekurangannya adalah memiliki waktu paruh di plasma sangat cepat.¹⁷ Sehingga THC dengan efikasi yang sama dapat menggantikan agen herbal tersebut dalam terapi asma karena memiliki keunggulan dalam waktu paruh yang lebih tinggi.^{9,23}

THC dan Cy-3-g Mengatur Ekspresi mRNA Sitokin Berkaitan dengan Th2

Pengukuran ekspresi relatif mRNA pada Th2 menggunakan *real-time* PCR menunjukkan bahwa kehadiran Cy-3-g mampu menurunkan regulasi ekspresi mRNA pada sitokin terkait-Th2, yaitu IL-4 dan IL-5 ($p < 0,05$). Penemuan ini juga selaras dengan efek Cy-3-g yang mampu menurunkan efek salah satu faktor transkripsi sel Th2 yaitu GATA3. GATA3 berperan dalam mengatur diferensiasi sel Th2 dan produksi sitokin Th2.¹³ Sementara pada pemberian anthocyanin, diketahui terjadi penurunan kadar IL-13 secara signifikan.²⁰

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Pyo dkk pada tahun 2013, Cy-3-g dianggap mampu menekan produksi IL-4, IL-13 dan ekspresi mRNA pada sel T EL-4 yang teraktivasi. Hal tersebut menunjukkan kemungkinan bahwa supresi terjadi pada tingkat transkripsi dan aktivasi promotor di sel T EL-4. Studi lainnya mengemukakan bahwa efek inhibisi Cy-3-g terhadap IL-4 dan IL-13 pada sel T EL-4 tidaklah mempengaruhi viabilitas sel.²²

Cy-3-g diduga menekan ekspresi sitokin Th2 pada tingkat transkripsional. Ketidakseimbangan respon imun yang didominasi sel Th2 secara luas telah diyakini sebagai penyebab berbagai penyakit alergi. IL-4 dan IL-13 yang utamanya diproduksi

oleh sel Th2 dan sel pro-inflamasi seperti sel mast dan basofil, merupakan sitokin yang memainkan peran penting dalam patogenesis penyakit alergi seperti dermatitis atopik, rhinitis alergi, dan asma. Selama respon alergi berlangsung, sekresi IL-4 dan IL-13 dari sel Th2 akan mendorong *switching* isotype IgE di sel B, sehingga memicu aktivasi sel mast dan pelepasan mediator inflamasi. Produksi IL-13 di saluran napas akan mengundang migrasi eosinofil, aktivasi makrofag, serta peningkatan permeabilitas dan produksi mukus oleh sel epitel saluran napas.²²

Supresi sitokin Th2 juga dapat terjadi karena Cy-3-g mampu meregulasi faktor transkripsi GATA3. GATA3 yang rendah akan menurunkan produksi IL-4 dan IL-13 yang diasosiasikan dengan penurunan jumlah eosinofil, produksi mukus, dan kadar IgE. Hal tersebut menunjukkan bahwa GATA3 merupakan mediator kunci pada kasus penyakit alergi. Cy-3-g diketahui menekan ekspresi GATA3 tidak hanya pada tingkat ekspresi mRNA, tapi juga pada tingkat ekspresi nuklear.²²

Sementara itu, THC diketahui juga memiliki efek yang sama dalam menurunkan regulasi produksi sitokin IL-4 dan juga populasi sel Th2. Efek penghambatan tersebut berkontribusi pada penurunan jumlah infiltrasi eosinofil yang lebih poten. Terdapat banyak sitokin yang terkait-Th2 (IL-4, IL-5, dan IL-13). Namun, hanya IL-13 dan GATA3 saja yang diketahui mampu dihambat dengan pemberian THC. Terapi THC dianggap memiliki efek penghambatan yang terutama pada ekspresi mRNA gen-gen terkait-Th2.⁹

Analisis Farmakologi Terapi

THC diketahui lebih efektif dalam mengatasi gejala klinis nasal, infiltrasi eosinofil, dan produksi mukus. Efek antioksidan pada THC dimediasi oleh perubahan level GSH dan MDA. Oleh karena itu, THC dianggap memiliki efek yang superior sebagai antiinflamasi dan antioksidan dalam penatalaksanaan asma. Efek superior ini diyakini akibat adanya peningkatan bioavailabilitas THC di dalam plasma dan jaringan.⁹

Sebuah studi menunjukkan bahwa secara bioavailabilitas, THC dapat ditemukan hingga di plasma dan jaringan, terutama jaringan adiposa subkutan. THC diketahui mampu beredar di plasma

dalam waktu 80 menit setelah pemberian. Degradasi waktu paruhnya adalah 813 menit pada medium kultur sel.²⁴

Cy-3-g yang diadministrasi ke dalam tubuh, akan dihidrolisis oleh β-glukosidase dan diubah secara kimia di usus halus. Setelah 4 jam, Cy-3-g akan beredar di dalam plasma. Sebelum beredar di plasma, Cy-3-g dimetabolisme oleh ginjal dan mencapai konsentrasi maksimumnya dalam 30 menit. Cy-3-g dimetilasi oleh grup katekol, yaitu *catechol-O-methyltransferase* (COMT). Selain di ginjal, Cy-3-g juga dimetilasi di hati, namun konsentrasinya tidak sebanyak di ginjal.¹⁹

Beberapa studi telah mengungkapkan peran anthocyanin (Cy-3-g) sebagai antioksidan, antiinflamasi, dan antialergi. Pemberian anthocyanin peroral seperti Cy-3-g memiliki efek yang menguntungkan pada status alergi. Melalui sebuah studi *in vivo* teramati adanya penghambatan inflamasi saluran napas dan reaksi hipersensitivitas pada model murin asma. Sayangnya, mekanisme molekuler dan seluler dari efek antialergi tersebut masih belum banyak diterangkan.²²

Namun, Cy-3-g diharapkan mampu menjadi agen terapi potensial terbarukan karena kemampuan kerjanya dalam menghambat efek sitokin Th2 dan GATA3 pada berbagai penyakit alergi.

Uji Klinis pada Manusia

Uji klinis acak terkontrol tersamar gandar (*randomized clinical trials*) oleh Manarin dkk (2019) yang membahas efek THC, dilakukan pada populasi anak dan remaja menggunakan bubuk akar *Curcuma longa* L (kunyit). Studi tersebut merupakan uji klinis fase II pada pasien anak dan remaja berusia 7—18 tahun dengan asma persisten. Subjek telah dipastikan tidak memiliki alergi pada kunyit maupun tanaman lain dari famili *Zingiberaceae*.²⁵

Subjek dibagi menjadi kelompok intervensi dan kelompok plasebo. Kelompok intervensi mendapatkan bubuk akar *Curcuma longa* L. dalam kapsul dengan dosis 30 mg/kg/hari sebanyak 2 kali sehari selama 6 bulan. Pembagian dosis tersebut berdasarkan kelompok umur menjadi 500 mg/hari untuk usia 7—10 tahun, 750 mg/hari untuk usia 11—14 tahun, dan 1000 mg/hari untuk usia 15—18 tahun. Ketiga dosis tersebut setara dengan

kandungan kurkuminoid sebesar masing-masing 20, 30, dan 40 mg/kg/hari.²⁵

Hasil studi tersebut menunjukkan bahwa kedua kelompok mengalami perbaikan frekuensi gejala dan interferensi dengan aktivitas normal. Tidak ada perbedaan signifikan antara dua kelompok. Akan tetapi, variabel lainnya menunjukkan perbedaan yang signifikan pada kelompok pasien yang menerima *C. longa*, yaitu lebih jarang terbangun di malam hari, lebih jarang menggunakan agonis beta adrenergik kerja pendek (*short-acting β-adrenergic agonists*), dan membaiknya kontrol gejala penyakit setelah pemberian 3 dan 6 bulan. Tidak ada perbedaan efek pada variabel *Forced Expiratory Volume in one second* (FEV1) setelah 6 bulan. Tidak ada efek samping yang dilaporkan, selain gejala mual pada satu pasien di kelompok plasebo.²⁵

Selanjutnya, efek Cy-3-g sebagai salah satu bentuk anthocyanin telah diteliti oleh Nejatbakhsh, dkk (2017). Uji klinis acak terkontrol tersamar yang dilakukan sebagai terapi adjuvan pada 60 pasien usia 18—70 tahun dengan diagnosis asma persisten derajat *moderate-severe* stabil. Cy-3-g menjadi salah satu kandungan dalam obat yang diuji, yaitu sirup *Squill Oxymel* yang merupakan formula dari ekstrak *Drimia maritima* (L.) Stearn. Kandungan *squill* adalah 0,25 mg dalam setiap 5 ml sirupnya.²⁶

Bagian aerial (batang, daun, buah) *D. Maritima* diketahui paling kaya kandungan anthocyanin, salah satunya adalah Cy-3-g. Zat ini dikenal berperan sebagai antioksidan dan berpotensi untuk diekstrak menjadi sediaan kaya flavonol.²⁷

Pada uji klinis Nejatbakhsh, dkk (2017) subjek dibagi menjadi tiga kelompok. Kelompok pertama diberikan 10 ml sirup *Squill Oxymel*, kelompok kedua diberikan 10 ml sirup *simple oxymel* (hanya *oxymel*, tanpa *D. Maritima*), dan kelompok ketiga diberikan plasebo (madu yang dilarutkan air). Masing-masing diberikan sebanyak dua kali sehari. Seluruh pasien tetap mendapat terapi standar asma, yaitu kortikosteroid inhalasi dan agonis β₂.²⁶

Hasilnya adalah terjadi peningkatan parameter FEV1 pada kelompok *squill oxymel* secara signifikan dibandingkan kelompok lainnya. Peningkatan juga terjadi pada parameter skor *St. George's respiratory questionnaire* (SGRQ) di kelompok *squill* dan *simple oxymel*. Tidak ada efek samping serius yang dilaporkan muncul, selain keluhan mual dan muntah

pada lima pasien yang menerima *squill* atau *simple oxymel*. Gejala mual muntah tersebut membaik sendiri setelah satu minggu.²⁶

KESIMPULAN

Saat ini pengobatan asma menggunakan kortikosteroid inhalasi yang jika dikonsumsi dalam waktu lama akan memberikan efek samping yang merugikan pengguna. Tetrahidrokurkumin merupakan senyawa turunan kurkumin dengan tingkat keamanan dan bioavailabilitas baik, serta diketahui memiliki efek antiinflamasi yang terbukti baik untuk jaringan paru-paru. Selain itu, Cy-3-g merupakan suatu zat turunan antosianin yang cukup banyak ditemukan di buah-buahan, memiliki efek antiinflamasi yang baik pada jaringan paru dibuktikan dari penurunan signifikan pada sitokin dan infiltrasi sel-sel inflamasi. Uji klinis kedua zat tersebut menunjukkan peningkatan signifikan pada gejala klinis dan fungsi paru pasien asma. Tidak ada efek samping serius yang ditemukan.

Melihat potensi tersebut penulis merekomendasikan kombinasi kedua zat ini untuk diteliti lebih lanjut karena efikasi yang baik dalam mengatasi asma dan tidak ada laporan efek samping serius.

DAFTAR PUSTAKA

1. Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, Abera SF, Agrawal A, Ahmed MB, et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med*. 2017; 5:691–706.
2. Asher I, Pearce N. Global burden of asthma among children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014; 18: 1269–78.
3. Pusdatin Kemenkes RI. Infodatin Asma. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta
4. Akinbami LJ, Simon AE, Rossen LM. Changing Trends in Asthma Prevalence Among Children. *Pediatrics*. 2016; 137(1): 1–7
5. Bowen H, Kelly A, Lee T, Lavender P. Control of cytokine gene transcription in Th1 and Th2 cells. *Clin Exp Allergy*. 2008; 38: 1422–31
6. Lambrecht BN, Hammad H. Biology of lung dendritic cells at the origin of asthma. *Immunity*. 2009; 31: 412–24
7. Schuijs MJ, Willart MA, Hammad H, Lambrecht B N. Cytokine targets in airway inflammation. *Curr Opin Pharmacol*. 2013; 13: 351–61
8. Holgate ST, Davies DE, Lackie PM, Wilson SJ, Puddicombe SM, Lordan JL. Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105: 193–204
9. Chen BL, Chen YQ, Ma BH, Yu SF, Li LY, Zeng QX, et al. Tetrahydrocurcumin, a major metabolite of curcumin, ameliorates allergic airway inflammation by attenuating Th2 response and suppressing the IL-4R α -Jak1-STAT6 and Jagged1/Jagged2 -Notch1/Notch2 pathways in asthmatic mice. *Clin Exp Allergy*. 2018 Sep 12;48(11):1494–508.
10. Galván CA, Guarderas JC. Practical Considerations for Dysphonia Caused by Inhaled Corticosteroids. *MCP*. 2012 Sep;87(9):901–4.
11. Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, Fuhlbrigge AL, Williams P, Zeiger RS, et al. Effect of Inhaled Glucocorticoids in Childhood on Adult Height. *NEJM*. 2012 ;367(10):904–12.
12. Holgate ST. Trials and tribulations in identifying new biologic treatments for asthma. *Trends Immunol*. 2012;33(5):238–46.
13. Ma B, Wu Y, Chen B, Yao Y, Wang Y, Bai H, et al. Cyanidin-3-O- β -glucoside attenuates allergic airway inflammation by modulating the IL-4R α -STAT6 signaling pathway in a murine asthma model. *Int Immunopharmacol*. 2019 ;69:1–10.
14. Ho IC, Tai TS, Pai SY. GATA3 and the T-cell lineage: essential functions before and after T-helper-2-cell differentiation. *Nature Rev Immunol*. 2009 ;9(2):125–35.
15. Hassaninasab A, Hashimoto Y, Tomita-Yokotani K, Kobayashi M. Discovery of the curcumin metabolic pathway involving a unique enzyme in an intestinal microorganism. *Proceedings*

- of the National Academy of Sciences. 2011; 108(16):6615–20.
16. Prasad S, Gupta SC, Tyagi AK, Aggarwal BB. Curcumin, a component of golden spice: From bedside to bench and back. *Biotechnology Advances*. 2014; 32(6):1053–64.
17. Asai, A.; Miyazawa, T. Occurrence of orally administered curcuminoid as glucuronide and glucuronide/sulfate conjugates in rat plasma. *Life Sci*. 2000; 67: 2785–93
18. Hong, J.; Lambert, J.D.; Lee, S.H.; Sinko, P.J.; Yang, C.S. Involvement of multidrug resistance-associated proteins in regulating cellular levels of (–)-epigallocatechin-3-gallate and its methyl metabolites. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003; 310: 222–7.
19. Tsuda T, Horio F, Osawa T. Absorption and metabolism of cyanidin 3-o-β-d-glucoside in rats. *FEBS Lett*. 1999; 449(2–3): 179–82.
20. Park SJ, Shin WH, Seo JW, Kim EJ. Anthocyanins inhibit airway inflammation and hyperresponsiveness in a murine asthma model. *Food Chem Toxicol*. 2007; 45(8): 1459–67.
21. Tomkinson A, Duez C, Lahn M, Gelfand EW. Adoptive transfer of T cells induces airway hyperresponsiveness independently of airway eosinophilia but in a signal transducer and activator of transcription 6-dependent manner. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109(5): 810–6.
22. Pyo MY, Yoon SJ, Yu Y, Park S, Jin M. Cyanidin-3-glucoside suppresses Th2 cytokines and GATA-3 transcription factor in EL-4 T cells. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 2014; 78(6):1037–43.
23. Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises. *Molecular Pharmaceutics*. 2007; 4(6):807–18.
24. Aggarwal BB, Deb L, Prasad S. Curcumin differs from tetrahydrocurcumin for molecular targets, signaling pathways and cellular responses. *Molecules*. 2015;20(1):185-205.
25. Manarin G, Anderson D, Silva JME, et al. *Curcuma longa* L. ameliorates asthma control in children and adolescents: A randomized, double-blind, controlled trial. *J Ethnopharmacol*. 2019;238:111882.
26. Nejatbakhsh F, Karegar-Borzi H, Amin G, et al. Squill Oxymel, a traditional formulation from *Drimia Maritima* (L.) Stearn, as an add-on treatment in patients with moderate to severe persistent asthma: A pilot, triple-blind, randomized clinical trial. *J Ethnopharmacol*. 2017;196:186-192.
27. Zhang L, Zengin G, Mahomoodally MF, et al. Untargeted Phenolic Profiling and Functional Insights of the Aerial Parts and Bulbs of *Drimia maritima* (L.) Stearn. *Plants (Basel)*. 2022;11(5):600.

Analisis Asupan Karbohidrat dan Lemak pada Dewasa Muda dengan Obesitas Sentral di Fakultas Kedokteran Universitas Riau

Nurhasanah^{1*}, Imelda Tresia Pardede¹, Feriyandi Nauli², Istiana Hayati³, Fikri Roja Nasution³, Angga Rizki Hermawan³

ABSTRACT

Central obesity is a state of the body characterized by the accumulation of excess fat in the abdominal area and is a component of the metabolic syndrome and plays an important role in the pathogenesis of cardiovascular disease and cancer. The main causes of central obesity are the wrong diet such as a diet high in fat and carbohydrates and low in fiber. The purpose of this study was to analyze carbohydrate and fat intake in young adults with central obesity. This research was an analytical study with a cross-sectional approach. The Sampling techniques used the purposive sampling method with a sample of 66 people consisting of 33 central obese people and 33 central non-obese people. The results of this study showed that the average consumption of carbohydrates in a day on central obesity is higher (341,74 g/day) than the consumption of carbohydrates in non-central obesity (263,26 g/day) and the average consumption of fat in a day on central obesity is higher (167.2 g/day) than the consumption of fats of non-central obesity (100,3 g/day). There was a significant difference in carbohydrate intake and fat intake between the group of young adults with central obesity and non-central obesity ($p=0.000$).

Keywords: Central obesity, carbohydrate intake, fat intake, young adult

Obesitas sentral telah menyebabkan angka kesakitan sebanyak 35% dan angka kematian sebanyak 15-20% sehingga hal ini menjadikan obesitas sentral sebagai epidemi secara global, yang sebelumnya hanya dikaitkan dengan negara berpenghasilan tinggi, tetapi kini mulai lazim di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Terjadinya peningkatan jumlah penduduk yang mengalami obesitas sentral, diperkirakan hal ini akan menjadi penyebab fatal kematian global pada abad ke-21.¹

Obesitas sentral merupakan keadaan tubuh yang ditandai dengan adanya akumulasi lemak dengan jumlah yang berlebih di daerah abdominal. Menurut *World Health Organization* (WHO), obesitas sentral merupakan jenis obesitas yang ditandai dengan lingkar perut (LP) >90 cm pada laki-laki dan >80 cm pada perempuan. Penderita

obesitas sentral memiliki rasio lingkar pinggang-pinggul (RLPP) >0,90 pada laki-laki dan >0,85 pada perempuan.²⁻⁴

Prevalensi obesitas sentral pada dewasa muda di seluruh dunia meningkat dari tahun ke tahun. Negara maju seperti Amerika Serikat, prevalensi obesitas sentral di kalangan dewasa muda meningkat dua kali lipat dibanding usia yang lebih tua terhitung dari tahun 1985–1999 hingga 2010–2014, peningkatan tersebut terjadi dari 16,3% mencapai 33,9%.⁵

Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, angka prevalensi obesitas sentral pada dewasa muda di Indonesia juga meningkat setiap tahun. Hal ini dapat dilihat pada tahun 2018, angka prevalensi obesitas sentral pada umur >15 tahun berdasarkan lingkar perut sebanyak 31,0%, yaitu pada umur 15-24 tahun (12,6%) dan 25-34 tahun (29,6%), hal ini meningkat dari tahun sebelumnya yaitu tahun 2013 yang mencapai 26,6%.⁶

* Penulis korespondensi: nurhasanah.spgk@lecturer.unri.ac.id

¹ KJFD Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia

² Program Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang, Jawa Tengah, Indonesia

³ Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Indonesia

Penyebab tingginya angka kejadian obesitas sentral adalah mayoritas populasi Indonesia masih menganggap bahwa obesitas sentral bukanlah suatu penyakit. Padahal obesitas sentral merupakan masalah yang cukup serius dan harus ditanggulangi segera karena dapat menimbulkan berbagai masalah kesehatan. Obesitas sentral lebih berkaitan dengan risiko kesehatan dibandingkan dengan obesitas general, dan lebih dianggap sebagai faktor risiko yang berhubungan dengan beberapa penyakit kronis. Seseorang dengan indeks massa tubuh yang normal dengan peningkatan lingkar perut berisiko mengalami kematian sebanyak 20% daripada seseorang dengan indeks massa tubuh normal dengan lingkar perut yang normal (non obesitas sentral).²

Menurut Owolabi dkk, obesitas sentral merupakan komponen dari sindrom metabolik dan berperan penting dalam patogenesis penyakit kardiovaskuler dan kanker dengan memicu faktor-faktor perantara seperti resistensi insulin, dislipidemia dan inflamasi sistemik. Menurut *World Health Organization* (WHO), 40-60% penderita obesitas sentral merupakan penyumbang utama terhadap kejadian berbagai penyakit, seperti sindroma metabolik, diabetes melitus tipe 2 dan hipertensi.⁷

Banyak penelitian yang menunjukkan bahwa banyaknya faktor risiko yang menyebabkan peningkatan kejadian obesitas sentral pada orang dewasa. Beberapa diantaranya adalah adanya perubahan pola hidup, seperti konsumsi makanan lemak yang berlebihan, tingginya konsumsi karbohidrat, mengonsumsi makanan cepat saji, tingginya konsumsi minuman beralkohol, adanya kebiasaan merokok dan rendahnya aktivitas fisik. Selain itu juga terdapat faktor umur, faktor sosial demografi, faktor psikologi/stress dan mekanisme endokrin.⁸⁻¹⁵

Asupan makanan yang tinggi serta pola makan yang kurang sehat merupakan salah satu faktor utama terjadinya obesitas sentral. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan

Purbowati dkk, didapatkan bahwa penderita obesitas sentral cenderung mengonsumsi makanan tinggi karbohidrat dan lemak. Sampel ditemukan sering mengonsumsi minuman dan makanan yang mengandung karbohidrat sederhana dan sering mengonsumsi lemak dalam jumlah yang berlebihan.¹⁶ Berdasarkan ulasan yang telah dipaparkan tersebut, maka perlu dilakukan penelitian untuk menganalisis asupan karbohidrat dan lemak pada dewasa muda dengan obesitas sentral.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan pendekatan *Cross Sectional*. Penelitian sudah dilakukan pada bulan Januari - Desember 2020 di Fakultas Kedokteran Universitas Riau. Populasi dalam penelitian ini adalah dewasa muda dengan obesitas sentral di Fakultas Kedokteran Universitas Riau. Jumlah sampel 66 orang yang terdiri dari 33 orang penderita obesitas sentral dan 33 orang non obesitas sentral dengan kriteria inklusi yaitu penderita obesitas sentral memiliki lingkar perut (LP) >90 cm pada laki-laki dan >80 cm, sedangkan non obesitas sentral memiliki lingkar perut (LP) <90 cm pada laki-laki dan <80 cm pada wanita, berusia 18-25 tahun dan bersedia mengikuti penelitian. Kriteria eksklusi meliputi sedang menjalani program penurunan berat badan dan merokok. Pengambilan sampel menggunakan metode purposive sampling. Pengumpulan data meliputi pengukuran berat badan dan tinggi badan, pengukuran lingkar perut, wawancara *Food Frequency Questionnaire* Semi Kuantitatif. Data dianalisis dengan uji statistik.

HASIL

Karakteristik sampel dalam penelitian ini terdiri dari kelompok usia, jenis kelamin dan status gizi. Karakteristik dapat dilihat melalui tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Sampel Penelitian

Karakteristik	Obesitas Sentral				(n)	(%)
	Ya		Tidak			
	n	%	n	%		
Usia						
18 tahun	19	57,6%	18	54,5%	37	56,1%
19 tahun	7	21,2%	6	18,2%	13	19,7%
20 tahun	7	21,2%	6	18,2%	13	19,7%
21 tahun	0	0%	2	6,1%	2	3,0%
22 tahun	0	0%	1	3,0%	1	1,5%
Jenis Kelamin						
Laki-Laki	16	48,5%	16	48,5%	32	48,5%
Perempuan	17	51,5%	17	51,5%	34	51,5%
Status Gizi						
Underweight- Normal (IMT<23)	0	0%	24	72,7%	24	36,4%
Overweight (IMT 23-24,9)	2	6,1%	6	18,2%	8	12,1%
Obesitas (IMT ≥ 25)	31	93,9%	3	9,1%	34	51,5%
Total	33	100%	33	100%	66	100%

Berdasarkan hasil tabulasi silang pada tabel 1, dari 66 orang dengan rentang usia 18-24 tahun terlihat bahwa usia sampel penelitian yang paling banyak yaitu usia 18 tahun sebanyak 37 orang (56,1%). Penelitian ini didominasi oleh perempuan

yang berjumlah 34 orang dengan persentase 51,5%. Berdasarkan Indeks Massa Tubuh (IMT), sampel penelitian lebih banyak memiliki status gizi obesitas sebanyak 34 orang (51,5%).

Tabel 2. Analisis Perbedaan Asupan Karbohidrat Antara Kelompok Dewasa Muda Dengan Obesitas Sentral dan Non Obesitas Sentral

Konsumsi	Obesitas Sentral		P value ^a
	Ya	Tidak	
	Mean $\pm$ SD (g/hari)	Mean $\pm$ SD (g/hari)	
Karbohidrat	341,74 $\pm$ 67,89	263,26 $\pm$ 64,29	0,00

^aUji *Independent t-test*

Berdasarkan hasil pada Tabel 2 menunjukan rata-rata asupan karbohidrat pada obesitas sentral sebesar 341,74 $\pm$ 67,89 g/hari dan rata-rata asupan karbohidrat non obesitas sentral 263,26, $\pm$ 64,29 g/hari. Berdasarkan hasil dari uji *Independent t-test*

untuk asupan karbohidrat terdapat perbedaan yang signifikan pada asupan karbohidrat antara kelompok dewasa muda dengan obesitas sentral dan non obesitas sentral (p=0,000).

Tabel 3. Analisis Perbedaan Asupan Lemak Antara Kelompok Dewasa Muda Dengan Obesitas Sentral dan Non Obesitas Sentral

Konsumsi	Obesitas Sentral				P value ^b
	Ya		Tidak		
	Median (g/hari)	Max-Min	Median (g/hari)	Max-Min	
Lemak	167,2	217,9-75,9	100,3	188,5-50,4	0,00

^bUji *Mann Whitney*

Berdasarkan hasil pada Tabel 3 menunjukkan median asupan lemak pada obesitas sentral sebesar 167,2 g/hari dan median asupan lemak non obesitas sentral 100,3 g/hari. Berdasarkan hasil uji *Mann Whitney* untuk asupan lemak menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan pada asupan lemak antara kelompok dewasa muda dengan obesitas sentral dan non obesitas sentral ($p=0,000$).

PEMBAHASAN

Karakteristik sampel pada penelitian ini menunjukkan bahwa usia sampel penelitian yang paling banyak yaitu usia 18 tahun sebanyak 37 orang (56,1%) dari 66 orang dengan rentang usia 18-24 tahun. Hal ini memperlihatkan bahwa usia merupakan faktor prediksi dari terjadinya obesitas sentral. Adanya pertambahan usia berkaitan dengan peningkatan distribusi jaringan lemak yang ditandai dengan peningkatan ukuran lingkaran pinggang seseorang.¹⁷⁻¹⁸ Penelitian ini didominasi oleh perempuan yang berjumlah 34 orang dengan persentase 51,5%. Jenis kelamin merupakan salah satu faktor yang diduga dapat mempengaruhi kejadian obesitas sentral. Perempuan lebih banyak mengalami obesitas sentral dibandingkan laki-laki disebabkan adanya perbedaan tingkat aktivitas dan asupan energi. Perempuan ditemukan lebih banyak melakukan aktivitas fisik ringan-sedang, sedangkan laki-laki cenderung melakukan aktivitas berat. Pola konsumsi energi juga turut menjadi faktor, yaitu pada perempuan lebih banyak mengonsumsi makanan tinggi kalori dibandingkan laki-laki.³ Berdasarkan Indeks Massa Tubuh (IMT), sampel penelitian lebih banyak memiliki status gizi obesitas sebanyak 34 orang (51,5%). Obesitas sentral dapat diprediksi melalui obesitas umum, hal ini dikarenakan obesitas sentral memiliki hubungan yang erat dengan total lemak tubuh.¹⁹

Rata-rata asupan karbohidrat pada obesitas sentral pada penelitian ini sebesar $341,74 \pm 67,89$ g/hari dan rata-rata asupan karbohidrat non obesitas sentral $263,26 \pm 64,29$ g/hari. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Burhan, FZ dkk pada tahun 2013 yang mendapatkan asupan makanan mengandung karbohidrat pada penderita obesitas sentral lebih tinggi daripada non obesitas sentral.²⁰

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan pada asupan karbohidrat antara kelompok dewasa muda dengan obesitas sentral dan non obesitas sentral ($p=0,000$). Karbohidrat memiliki fungsi utama sebagai penyedia energi bagi tubuh.²¹ Jika seseorang mengonsumsi karbohidrat dalam jumlah yang berlebihan, maka akan terjadi perubahan mekanisme metabolisme. Kelebihan glukosa tersebut akan diubah menjadi glikogen dan disimpan didalam otot dan hati dalam kapasitas yang terbatas. Kelebihan glukosa akan diubah menjadi piruvat dan gliserol. Gliserol hanya dibutuhkan dalam jumlah sedikit sehingga piruvat akan segera diubah menjadi asetil koenzim A (asetil Co-A) yang tidak akan melewati siklus krebs akan tetapi diubah menjadi lemak dalam tubuh yang disimpan didalam jaringan adiposa.¹⁹

Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa median asupan lemak pada obesitas sentral sebesar 167,2 g/hari dan median asupan lemak non obesitas sentral 100,3 g/hari. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Burhan, FZ dkk pada tahun 2013 yang menunjukkan asupan lemak pada kelompok obesitas sentral dengan rata-rata 112,49 g/hari, dan hal ini lebih tinggi daripada kelompok non obesitas sentral yang memiliki rata-rata asupan lemaknya adalah 75,36 g/hari.²⁰ Terdapat perbedaan yang signifikan pada asupan lemak antara kelompok dewasa muda dengan obesitas sentral dan non obesitas sentral ($p=0,000$) pada penelitian ini. Hasil ini sejalan dengan penelitian Rahmandita dkk pada tahun 2017 yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan tingkat asupan lemak pada obesitas sentral dan non obesitas sentral dengan nilai $p=0,000$ ($p<0,05$). Lemak dan minyak merupakan sumber energi yang paling padat, hal ini terlihat pada 1 gram lemak akan menghasilkan 9 kkal atau 2,5 lebih besar dari energi yang dihasilkan oleh karbohidrat sehingga memungkinkan terjadi keseimbangan energi yang positif jika mengonsumsi dalam jumlah yang berlebih. Tingkat kepadatan energi yang tinggi dalam asupan harian dapat meningkatkan ukuran lingkaran pinggang seseorang. Kelebihan energi yang berasal dari asupan harian akan disimpan di dalam tubuh dalam bentuk lemak yang ditimbun dalam jaringan lemak di bawah kulit dan sekitar perut yang menyebabkan lingkaran pinggang seseorang melebihi batas normal. Hal ini mengindikasikan

bahwa jaringan lemak dibawah kulit tidak mampu lagi menyimpan lemak. Setiap peningkatan 1 kkal/gram kepadatan energi berhubungan erat dengan perubahan lingkaran pinggang seseorang sebesar 0,09 cm/tahun.²³

KESIMPULAN

Asupan karbohidrat dan lemak obesitas sentral dalam sehari lebih tinggi daripada asupan karbohidrat dan lemak pada non obesitas sentral. Terdapat perbedaan bermakna secara statistik asupan karbohidrat dan lemak antara kelompok dewasa muda dengan obesitas sentral dan non obesitas sentral.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Riau yang sudah mendanai penelitian ini dan pihak-pihak yang telah membantu selama proses penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gusnilawati, Septiyanti. Hubungan aktifitas fisik dengan kejadian obesitas sentral pada pasien poliklinik jantung dan penyakit dalam. *Jurnal Media Kesehatan*. 2016;9(2):160-164.
2. Yanto N, Verawati B, Akmalia F. Hubungan pengetahuan gizi dan konsumsi lemak dengan kejadian obesitas sentral. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 2019;3(2):103-112.
3. Puspitasari N. Faktor kejadian obesitas sentral pada usia dewasa. *Jurnal Universitas Negeri Semarang*. 2018;2(2):249-259.
4. World Health Organization (WHO). Waist circumference and waist-hip ratio. Geneva: Report of a WHO Expert Consultation;2008
5. Wong MCS, Huang J, Wang J, Chan PSF, Lok V, Chen X, et al. Global, regional and time-trend prevalence of central obesity: a systematic review and meta-analysis of 13.2 million subjects. *European Journal of Epidemiology*. 2020;35:673–683.
6. Riskesdas. Laporan hasil riset kesehatan dasar Nasional 2018. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2018.
7. Owolabi EO, Goon DT, Adeniyi OV. Central obesity and normal-weight central obesity among adults attending healthcare facilities in Buffalo City metropolitan municipality, South Africa: a cross-sectional study. *J Health Popul Nutr*. 2017;36(1):1-10.
8. Sudikno, Syarief H, Dwiriani CM, Riyadi H. Faktor risiko obesitas sentral pada orang dewasa umur 25-65 tahun di Indonesia (analisis data riset kesehatan dasar 2013) (risk factors central obesity in 25-65 year-old Indonesian adults [analysis data of basic health research 2013]). *Penelitian Gizi dan Makanan*. 2015; 38(2):111-120.
9. Albani V, Bradley J, Wrieden WL, Scott S, Muir C, Power, et al. Examining associations between body mass index in 18–25 year-olds and energy intake from alcohol: findings from the health survey for England and the Scottish health survey. *Nutrients*. 2018;10:1477-1491.
10. Thike TZ, Saw YM, Lin H, Chit K, Tun AB, Htet H, et al. Association between body mass index and ready-to-eat food consumption among sedentary staff in Nay Pyi Taw Union Territory, Myanmar. *BMC Public Health*. 2020;20:206-215.
11. Mathew AC, Kurian R, Akshaya KM, Karthikeyan S, Chacko TV. Association between smoking and body mass index among males aged 20 years and above: a study in Rural Tamil Nadu, South India. *South East Asia Journal of Public Health*. 2014;4(1):53-58.
12. Haryati MT, Syamsianah A, Handarsari E. Hubungan konsumsi makanan sumber lemak, karbohidrat dan aktivitas fisik dengan rasio lingkaran pinggang panggul (RLPP) pada pengemudi truk Po. Agm Kudus. *Jurnal Gizi Universitas Muhammadiyah Semarang*. 2014;3(2):1-9.
13. Rizvi MIS, Shaikh MAM, Ahmed A, Farooq SN, Serafi AHS. Association of body mass index with perceived stress in male Saudi students. *International Journal of Clinical and Experimental Physiology*. 2015;2(4):214-219.

14. Surywan B. Hubungan obesitas sentral dengan kadar glukosa darah sewaktu pada mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Malahayati. *Jurnal Medika Malahayati*. 2014;1(4):192-197.
15. Sari K, Amaliah N. Hubungan faktor sosial demografi dan kegemukan pada penduduk dewasa di Indonesia tahun 2007 dan 2010 (analisis data riskesdas 2007 dan 2010). *Jurnal Ekologi Kesehatan*. 2014;13(4):328 – 339.
16. Purbowati, Afiatna P. The relation between macro nutrition with central obesity of man employes. *Jurnal Gizi dan Kesehatan*. 2018;10(23):80-86.
17. Buanasita A, Andriyanto, Sulistyowati I. Perbedaan tingkat konsumsi energi, lemak, cairan, dan status hidrasi mahasiswa obesitas dan non obesitas. *Indonesian Journal of Human Nutrition*. 2015;2(1):11–22.
18. Pibriyanti K. Studi obesitas sentral pada mahasiswa prodi kesehatan masyarakat Univet Bangun Nusantara Sukoharjo. *Jurnal Kesehatan*. 2018;10(1):16-23.
19. Fridawanti AP. Hubungan antara asupan energi, karbohidrat, protein dan lemak terhadap obesitas sentral pada orang dewasa di Desa Kepuharjo, Kecamatan Cangkringan, Yogyakarta. [skripsi]. Yogyakarta: Universitas Sanata Dharma; 2016
20. Burhan FZ, Sirajuddin S, Indriasari R. Pola konsumsi terhadap kejadian obesitas sentral pada pegawai pemerintahan di kantor bupati Kabupaten Jenepono. *Jurnal Media Kesehatan Masyarakat Indonesia*, 2013;9(1):1-14.
21. Mardalena I, Suryani E. Ilmu gizi. Jakarta: Pusat Pendidikan Sumber Daya Manusia Kesehatan; 2016. P. 5-11.
22. Rahmandita AP, Adriani M. Perbedaan tingkat konsumsi dan aktivitas fisik pada wanita (20-54 tahun) obesitas sentral dan non sentral. *Amerta Nutrition*. 2017;1(4):266-274.
23. Triyanti, Ardila P. Asupan lemak sebagai faktor dominan terhadap obesitas sentral pada wanita. *J. Gipas*. 2019;3(2):133-143.

Hubungan Kadar Magnesium Serum Dan HbA1c dengan Severitas Neuropati Diabetik

Andi Fadilah Yusran Putri^{1*}, Yuliarni Syafrita¹, Hendra Permana¹

ABSTRACT

Low magnesium levels are known to be associated with increased risk of diabetes mellitus and its complications. In addition, HbA1c levels are also known to have a correlation with further diabetes complications such as diabetic neuropathy. Diabetic neuropathy is the most common microvascular complication in diabetes mellitus, whose incidence is associated with disability and mortality rates in diabetic patients. This study aimed to assess the correlation between serum magnesium levels and HbA1c with the severity of diabetic neuropathy. This was a cross-sectional study. Severity of diabetic neuropathy is classified according to the Baba's Diabetic Neuropathy Classification (BDC). All subjects were examined for serum magnesium and HbA1C levels. This study consisted of 46 diabetes mellitus subjects, with 69.6% of the subjects suffering from diabetic neuropathy. The average magnesium level in this study was $1.87 \text{ mg/dl} \pm 0.245$ and the median HbA1c level was 8.6 %. There was no significant correlation between serum magnesium levels and HbA1c with the incidence and severity of diabetic neuropathy ($p > 0.05$). However, there was a significant negative correlation between magnesium levels and HbA1c levels in diabetic neuropathy patients.

Keywords: diabetic neuropathy, serum magnesium, HbA1c, severity of diabetic neuropathy

Magnesium (Mg) adalah salah satu elektrolit tubuh, yang merupakan kation keempat terbanyak di dalam tubuh manusia. Magnesium memainkan banyak peranan fisiologis, salah satunya ialah sebagai kofaktor penting pada lebih dari 300 reaksi enzimatik tubuh, khususnya pada proses fosforilasi.¹ Konsentrasi Mg diketahui penting dalam fosforilasi tirosin-kinase pada reseptor insulin, sehingga defisiensi dari kadarnya diketahui berhubungan dengan penurunan sensitivitas reseptor insulin yang dapat meningkatkan risiko terjadinya diabetes melitus tipe 2 serta komplikasi dari diabetes melitus itu sendiri.^{2,3} Pada sistem saraf, magnesium penting dalam transmisi saraf yang optimal, dan berfungsi sebagai pelindung terhadap eksitotoksitas sel saraf.⁴

Hemoglobin A1c (HbA1c) atau yang dapat disebut sebagai *glycosylated hemoglobin* merupakan senyawa hemoglobin yang dihasilkan ketika glukosa bereaksi dengan molekul asam amino. Pemeriksaan HbA1c merupakan sebuah metode

yang dipercaya dalam pemantauan kontrol glikemik jangka panjang, yang mana menentukan kadar glukosa darah rerata selama periode berkisar 3 bulan. Pemeriksaan kontrol glikemik ini digunakan sebagai target teraupetik utama dalam pencegahan kerusakan organ serta pencegahan terjadinya komplikasi makro dan mikrovaskular dari diabetes melitus (DM).^{5,6} Selanjutnya, dengan adanya kontrol glikemik yang ketat melalui pengamatan dari kadar *glycated hemoglobin* (HbA1c), kejadian akan neuropati diabetik sebagai salah satu komplikasi mikrovaskular tersering dapat berkurang ataupun dicegah.⁷

Neuropati diabetik merupakan sebuah kelainan sistem saraf perifer yang terbukti secara klinis maupun subklinis pada pasien diabetes melitus dengan penyebab neuropati perifer selain dari diabetes melitus sudah disingkirkan.^{8,9} Meskipun terdapat kemajuan serta perbaikan dalam pengelolaan diabetes, neuropati diabetik menjadi komplikasi diabetes kronis yang paling sering dilaporkan dan berhubungan dengan kualitas hidup, serta mempengaruhi tingkat kecacatan dan kematian penderitanya.^{10,11} Tingkat keparahan ataupun severitas dari neuropati diabetik dapat dinilai melalui

* Penulis Korespondensi: firandila@yahoo.com

¹ Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang, Sumatera Barat, Indonesia

pemeriksaan kecepatan hantar saraf (KHS) yang pada studi sebelumnya kriteria *Baba's Diabetic Neuropathy Classification* (BDC) digunakan sebagai sistem pengklasifikasian severitas neuropati diabetik berdasarkan hasil KHS.¹² Patofisiologi yang mendasari terjadinya neuropati diabetik sangatlah kompleks dan masih belum dapat dijelaskan sepenuhnya. Hal ini membuat penentuan dari biomarker yang dapat dipakai dalam penegakkan diagnosis serta menilai progresifitasnya masih sulit untuk ditemukan.¹³

Pada studi terkini, ditemukan beberapa studi yang menilai hubungan antara kadar magnesium serum dengan diabetes melitus tipe 2 beserta komplikasinya. Kadar magnesium yang rendah didapatkan berhubungan dengan peningkatan resiko diabetes melitus tipe 2 serta peningkatan kejadian neuropati diabetik. Studi terkini menunjukkan bahwa magnesium tidak hanya berhubungan dengan metabolisme glukosa dan sekresi insulin serta sensitivitas insulin, namun juga berhubungan dengan penurunan kerentanan jaringan terhadap stres oksidatif, serta memiliki kapasitas antioksidan dalam pencegahan neurotoksisitas.^{10,13,14} Studi yang dilakukan oleh Chu *et al* (2016) memperlihatkan bahwa kadar magnesium serum berhubungan secara signifikan dengan penurunan amplitudo pada pemeriksaan kecepatan hantar saraf (KHS) pasien DM tipe 2. Hal ini menunjukkan bahwa kadar magnesium serum yang rendah dapat mempengaruhi fungsi saraf perifer melalui degenerasi aksonal.¹⁰

Sementara itu, pada studi yang dilakukan oleh Xu *et al* (2013) tidak didapatkan perbedaan yang signifikan antara kadar magnesium serum maupun magnesium urin pada pasien diabetes melitus tanpa komplikasi dengan pasien diabetes melitus yang disertai komplikasi.¹⁵ Temuan tersebut juga sejalan dengan studi yang dilakukan oleh Hyassat *et al*, dimana tidak ditemukan hubungan antara hipomagnesemia dengan komplikasi dari diabetes melitus, dimana tidak terdapat hubungan antara hipomagnesemia dengan neuropati diabetik saat neuropati ditegakkan berdasarkan gejala klinis neuropati dan melalui pemeriksaan konduksi saraf.¹⁶

Selain itu, pada studi terkini juga ditemukan terdapatnya hubungan antara kontrol glikemik yang buruk terhadap peningkatan kejadian komplikasi dari diabetes melitus seperti neuropati diabetik.

Pada studi yang dilakukan oleh Fasil *et al* (2019), didapatkan bahwa kontrol glikemik yang buruk berhubungan dengan peningkatan komplikasi diabetes melitus seperti neuropati diabetik (7,9%).¹⁷ Berbeda dengan studi yang dilakukan oleh Huang *et al*, dimana tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara nilai amplitudo KHS antara subjek dengan kadar HbA1c 8,5% kebawah dengan subjek dengan kadar HbA1c 8,5% keatas.¹⁸

Melihat adanya beberapa temuan yang berbeda mengenai keterkaitan antara kadar magnesium serum dan kontrol glikemik/ HbA1c terhadap derajat keparahan neuropati perifer yang diderita pasien diabetes melitus, hal ini membuat penulis tertarik untuk menilai dan mengetahui hubungan antara kadar magnesium serum dan HbA1c dengan severitas neuropati diabetik pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RSUP Dr.M.Djamil, dimana sampai saat ini masih belum ada penelitian yang meneliti hal ini di RSUP Dr.M.Djamil Padang.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain *cross-sectional*, populasi penelitian adalah semua pasien diabetes melitus (DM) yang berobat ke Poliklinik Endokrin dan Neurologi RSUP DR. M. Djamil Padang. Sampel diambil dengan metode *consecutive sampling* terhadap subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi adalah pasien yang telah terdiagnosis menderita diabetes melitus berdasarkan data rekam medis, berusia 35-75 tahun dan bersedia berpartisipasi dalam penelitian ini. Sedangkan pasien dengan penyakit penyerta yang dapat menyebabkan neuropati perifer seperti gagal ginjal kronis, infark miokard akut, gangguan hati, hipotiroid, lepra, serta pasien yang mengkonsumsi obat-obatan yang berpotensi menyebabkan neuropati perifer dieksklusikan dari penelitian ini. Berdasarkan rumus penelitan analisis tidak berpasangan dengan menggunakan proporsi kejadian neuropati pada kelompok standar berdasarkan kepustakaan (kelompok magnesium normal) sebesar 20%, maka didapatkanlah jumlah sampel minimal sebanyak 42 orang. Pada tahap awal dilakukan pencatatan data karakteristik dasar dan klinis subjek seperti umur, jenis kelamin, indeks massa tubuh, kadar magnesium serum dan kadar HbA1c. Pemeriksaan kecepatan hantar saraf menggunakan mesin EMG cadwell

dilakukan pada seluruh subjek untuk menentukan severitas dari neuropati diabetik. Severitas neuropati diabetik diklasifikasikan berdasarkan *Baba's Diabetic Neuropathy Classification* (BDC). Data diolah menggunakan uji statistik.

HASIL

Selama periode Desember hingga Maret 2022 didapatkan sebanyak 46 orang subjek penelitian. Sebanyak 63% adalah perempuan dengan usia rerata dari 46 subjek tersebut ialah $55,37 \pm 9,002$ tahun, dengan usia 55-64 tahun merupakan rentang usia

terbanyak (50%). Dari total 46 subjek, didapatkan subjek tanpa neuropati diabetik sebanyak 14 orang (30,4%) dan dengan neuropati diabetik sebanyak 32 orang (69,6%). Pada subjek yang menderita neuropati diabetik, severitas neuropati yang terbanyak ditemui berdasarkan kriteria BDC ialah derajat sedang (11 orang). Berdasarkan indeks massa tubuh, subjek penelitian ini didominasi oleh indeks massa tubuh *obese* (21 orang, 45,7%) dengan insidensi terendah pada indeks massa tubuh *underweight* (1 orang, 2,2%). Rerata kadar magnesium serum subjek penelitian adalah $1,87 (\pm SD 0,245)$ dan kadar HbA1c, nilai mediannya adalah 8,6 dengan nilai terendah adalah 5,6 dan nilai tertinggi adalah 14,0%.

Tabel 1. Karakteristik Dasar

Karakteristik	Frekuensi (n= 46)	Persentase (%)
Usia , Mean $\pm$ SD	55,37 $\pm$ 9,002	
35 - 44	7	15,2
45 - 54	11	23,9
55 - 64	23	50,0
65 - 75	5	10,9
Jenis Kelamin		
Laki-laki	17	37,0
Perempuan	29	63,0
Kejadian Neuropati		
Neuropati	32	69,6
Normal	14	30,4
Kriteria BDC		
Normal	14	30,4
Ringan	4	8,7
Sedang	11	23,9
Sedang-Berat	9	19,6
Berat	8	17,4
Indeks Massa Tubuh		
<i>Underweight</i>	1	2,2
<i>Normal</i>	14	30,4
<i>Overweight</i>	10	21,7
<i>Obese</i>	21	45,7
Kadar Magnesium		
Mean $\pm$ SD	1,87 $\pm$ 0,245	
Kadar HbA1c		
Median (min-max)	8,6 (5,6-14,0)	

Analisa bivariat dilakukan untuk mencari hubungan antara kadar Magnesium serum dan kadar HbA1c dengan severitas neuropati diabetik. Pada analisa hubungan antara kadar magnesium serum dengan severitas neuropati, kadar magnesium serum dikelompokkan dalam kategori normal ($\geq 1,7$ mg/dL) dan rendah ($< 1,7$ mg/dL), kemudian dihubungkan dengan severitas neuropati berdasarkan kriteria BDC

yang dikelompokkan menjadi kategori ringan (BDC 1), sedang (BDC 2), sedang-berat (BDC 3), dan berat (BDC 4). Oleh karena syarat χ^2 tidak terpenuhi, maka uji analisis alternatif yang digunakan untuk melihat hubungan antar kedua variabel tersebut ialah uji Kolmogorov-Smirnov (Tabel 2).

Tabel 2. Hubungan magnesium serum dengan severitas neuropati diabetik

		BDC				<i>p value</i>
		Ringan (n)	Sedang (n)	Sedang-Berat (n)	Berat (n)	
Mg	Normal	4	6	7	5	0,977*
	Rendah	0	5	2	3	

*Uji Kolmogorov-Smirnov

Pada Tabel 2 terlihat bahwa pada kelompok subjek dengan magnesium rendah (10 orang), sebagian besar ditemukan memiliki kriteria BDC kategori sedang sebanyak 5 orang (50%). Tidak ada subjek dengan kadar magnesium rendah yang memiliki severitas neuropati diabetik derajat ringan. Sedangkan pada kelompok subjek dengan kadar magnesium normal (22 orang), severitas neuropati diabetik terbanyak ialah kategori sedang-berat, yaitu sebanyak 7 orang (31,8%). Uji Kolmogorov-Smirnov menunjukkan tidak terdapatnya hubungan yang signifikan antara kadar magnesium dengan severitas neuropati diabetik, dengan nilai $p=0,977$ ($p>0,05$).

Pada analisa hubungan antara kadar HbA1c dengan severitas neuropati diabetik, nilai HbA1c dikelompokkan kedalam kategori baik ($<6,5\%$), dan buruk ($\geq 6,5\%$), kemudian dihubungkan dengan severitas neuropati berdasarkan kriteria BDC berupa kategori ringan (BDC 1), sedang (BDC 2), sedang-berat (BDC 3), dan berat (BDC 4). Oleh karena syarat χ^2 tidak terpenuhi, maka uji analisis alternatif yang digunakan untuk melihat hubungan antar kedua variabel tersebut ialah uji Kolmogorov-Smirnov (Tabel 3).

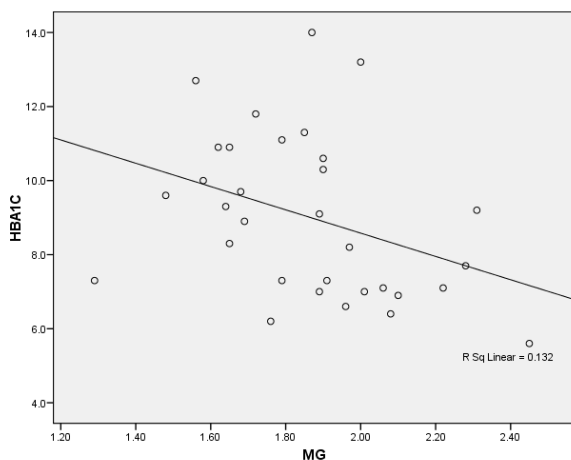
Tabel 3. Hubungan antara HbA1c dengan severitas neuropati diabetik

		BDC				<i>p value</i>
		Ringan (n)	Sedang (n)	Sedang-Berat (n)	Berat (n)	
HbA1c	Baik	0	1	2	0	0,986*
	Buruk	4	10	7	8	

*Uji Kolmogorov-Smirnov

Pada analisis bivariat mengenai hubungan antara HbA1c dengan severitas neuropati diabetik, dari kelompok subjek dengan kadar HbA1c/kontrol glikemik yang baik (3 orang), sebagian besar memiliki severitas neuropati diabetik/ kriteria BDC sedang-berat (2 orang, 66,7%). Sedangkan pada subjek dengan kadar HbA1c/kontrol glikemik yang buruk (29 orang), sebagian besar memiliki kriteria BDC sedang (10 orang, 34,5%). Berdasarkan uji Kolmogorov-Smirnov, terlihat tidak terdapatnya hubungan antara kadar HbA1c dengan severitas neuropati diabetik, dengan nilai uji $p=0,986$ ($p>0,05$).

Pada studi ini juga dinilai korelasi antar variabel independen yaitu kadar magnesium serum dan HbA1c pada subjek dengan neuropati diabetik. Oleh karena didapatkan distribusi sebaran data yang tidak normal, maka korelasi antara kadar magnesium serum dan kadar HbA1c dianalisa menggunakan korelasi *Spearman*. Pada Gambar 1 terlihat scatter diagram yang menggambarkan plot kadar magnesium serum dan HbA1c pada subjek neuropati diabetik, dimana didapatkan suatu korelasi yang bermakna diantara kedua variabel.



Gambar 1. Korelasi antara kadar Magnesium dengan kadar HbA1C pada subjek neuropati diabetik.

PEMBAHASAN

Usia rerata pasien diabetes dengan ataupun tanpa neuropati pada studi ini ialah 55,37 tahun. Temuan ini serupa dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Arpaci *et al*, dimana didapatkan usia rerata 55 tahun. Nilai HbA1c pada subjek penelitian ini didapatkan sebesar 8,6%, dengan rentan nilai minimum hingga maksimum sebesar 5,6 hingga 14%. Kadar HbA1c yang tinggi mengindikasikan kontrol glikemik yang buruk, dan merupakan salah satu faktor resiko penting dalam patogenesis terjadinya neuropati diabetik.¹⁹

Pada studi ini juga didapatkan sebanyak 45,7% subjek memiliki indeks masa tubuh obesitas. Pada beberapa studi terkini, diketahui bahwa indeks massa tubuh merupakan salah satu faktor resiko yang berhubungan dengan kejadian Diabetes pada kedua jenis kelamin. Pada studi yang dilakukan oleh Zhang *et al*, didapatkan prevalensi DM meningkat sebanyak 59,4% pada laki-laki dan 68,7% pada perempuan yang overweight, dan meningkat 125 dan 84% secara berurutan pada individu obesitas.²⁰

Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar magnesium serum dengan severitas neuropati diabetik ($p > 0,05$). Temuan ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Murthy *et al*, dimana tidak terdapatnya hubungan yang bermakna antara magnesium serum yang rendah dengan kejadian neuropati diabetik. Lebih lanjutnya, pada penelitian tersebut sebaliknya dikatakan

bahwa terdapat hubungan antara magnesium serum dengan jumlah komplikasi diabetik yang terjadi, dimana pasien yang mempunyai lebih dari satu jenis komplikasi diabetes didapatkan memiliki kadar magnesium serum yang lebih rendah. Hal ini mengindikasikan bahwa semakin banyak komplikasi diabetes yang terjadi pada pasien DMT2, maka kadar magnesium akan ditemukan semakin rendah.²¹ Namun hal ini berbeda dari studi yang dilakukan oleh Khanna *et al*, dimana ditemukan sebanyak 42,8% penderita neuropati diabetik memiliki kadar magnesium yang lebih rendah bila dibandingkan dengan kadar magnesium yang normal (6,8%).²²

Pada penelitian yang dilakukan oleh Sales *et al*, didapatkan bahwa kadar magnesium didalam eritrosit berhubungan dengan kejadian neuropati diabetik. Barbagallo *et al*, juga menemukan bahwa pemberian insulin dan kondisi diabetes memiliki hubungan dengan konsentrasi magnesium didalam eritrosit. Penurunan kadar magnesium serum juga ditemukan setelah terjadinya defisiensi berat dari magnesium tubuh, hal ini menunjukkan bahwa penurunan kadar magnesium serum berhubungan erat dengan konsentrasi magnesium intraselular. Oleh karena itu, kadar magnesium serum dapat dijadikan sebagai indikator spesifik terhadap metabolisme magnesium tubuh. Namun sensitivitas dari magnesium serum ini masih rendah. Selain itu, hipomagnesemia pada pasien diabetes melitus tampaknya juga berhubungan dengan peningkatan ekskresi magnesium urin, sehingga konsentrasi magnesium didalam eritrosit dan nilai magnesium urin dapat dikombinasikan untuk menilai kondisi metabolisme magnesium secara keseluruhan. Selanjutnya, asupan magnesium yang tidak mencukupi, dan juga penurunan kadar kadar kalium serum diketahui dapat mempengaruhi kadar magnesium serum.²²⁻²⁴ Pada penelitian ini tidak dilakukan penelusuran lebih lanjut terhadap kadar magnesium urin, juga tidak dilakukan evaluasi terhadap status intake magnesium subjek penelitian sebelumnya. Beberapa faktor tersebut diduga merupakan beberapa faktor perancu dalam penelitian ini.

Selanjutnya, pada penelitian ini tidak ditemukan adanya hubungan yang signifikan antara kadar HbA1C dengan kejadian serta severitas neuropati diabetik ($p > 0,05$). Pada studi yang dilakukan oleh McCarter *et al* didapatkan bahwa

kadar HbA1c merupakan salah satu faktor resiko neuropati diabetik, dimana setiap kenaikan 1% dari kadar HbA1C ini akan meningkatkan resiko neuropati diabetik sebanyak 5.30%.^{25,26} Namun, pada penelitian yang dilakukan oleh Huang *et al* (2005), tidak didapatkan perbedaan yang signifikan pada nilai amplitudo pemeriksaan KHS antara subjek dengan nilai HbA1c 8.5% ataupun lebih rendah dengan subjek dengan nilai HbA1c diatas 8.5%.¹⁸ Tidak ditemukannya hubungan apa pun antara neuropati perifer dengan HbA1c mungkin sebagian karena fakta bahwa 65% pasien sudah menjalani pengobatan pada saat pemeriksaan. Selain itu, hubungan yang tidak bermakna ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor perancu, salah satunya ialah durasi diabetes yang bervariasi, pengobatan yang telah didapatkan dan onset yang seringkali tidak jelas pada populasi DM tipe 2.²⁷

Sementara itu, pada penelitian ini didapatkan adanya korelasi yang bermakna antara kadar magnesium dengan kadar HbA1c pada penderita neuropati diabetik ($p < 0,05$). lebih lanjut, didapatkan sebuah korelasi negatif dengan kekuatan korelasi sedang. Hal ini menggambarkan bahwa semakin rendahnya kadar magnesium, maka kadar HbA1c ataupun kontrol glikemik akan semakin meningkat atau buruk. Hasil ini sesuai dengan penelitian Mudjanarko dan Nasution yang menyatakan bahwa kadar magnesium serum memiliki korelasi negatif yang signifikan terhadap HbA1c. Kadar magnesium serum yang rendah pada pasien dengan DM Tipe 2 dikaitkan dengan kontrol glikemik yang buruk.²⁸

Terdapat beberapa keterbatasan dalam penelitian ini dimana faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi severitas neuropati diabetik lebih lanjut tidak diteliti, seperti durasi diabetes melitus yang diderita pasien, lama durasi pengobatan diabetes melitus serta jenis pengobatan yang didapatkan pada masing-masing subjek. Selain itu pada penelitian ini juga tidak diteliti lebih lanjut faktor-faktor yang dapat mempengaruhi kadar HbA1c seperti kadar hemoglobin ataupun kelainannya. Keterbatasan lainnya ialah pada penelitian ini hanya menilai kadar magnesium serum, namun sensitivitas dari magnesium serum dalam menggambarkan kadar magnesium tubuh secara keseluruhan masihlah rendah. Sehingga konsentrasi magnesium pada sel darah merah dan urin seharusnya dikombinasikan untuk menggambarkan situasi kadar magnesium

tubuh yang lebih tepat. Pada penelitian ini juga tidak dilakukan evaluasi terhadap status intake magnesium subjek penelitian sebelumnya.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, dimana penelitian ini merupakan studi dengan desain *cross sectional*, dengan jumlah sampel penelitian yang terbatas (46 sampel) yang mungkin belum menggambarkan keseluruhan populasi. Keterbatasan lain pada penelitian ini ialah tidak dilakukan penelitian terhadap faktor resiko lain seperti riwayat pengobatan dan durasi penyakit, yang mungkin dapat mempengaruhi kadar HbA1c serta kejadian dan severitas dari neuropati diabetik. Selain itu, pada penelitian ini hanya menilai kadar magnesium serum, namun sensitivitas dari magnesium serum dalam menggambarkan kadar magnesium tubuh secara keseluruhan masihlah rendah. Sehingga konsentrasi magnesium pada sel darah merah dan urin seharusnya dikombinasikan untuk menggambarkan situasi kadar magnesium tubuh yang lebih tepat. Pada penelitian ini juga tidak dilakukan evaluasi terhadap status intake magnesium subjek penelitian sebelumnya.

KESIMPULAN

Pada penelitian ini tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara kadar magnesium serum dan HbA1c dengan severitas neuropati diabetik. Namun, ditemukan korelasi negatif yang bermakna secara signifikan antara kadar magnesium dan kadar HbA1c pada subjek neuropati diabetik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorder. Clin Biochem Rev, 2003; 24:47-66
2. Barbagallo M, Dominguez LJ. Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. Archives of Biochemistry and Biophysics, 2007; 458: 40-47
3. Dasgupta A, Sarma D, Saikia UK. Hypomagnesemia in type 2 diabetes mellitus. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism, 2012; 16
4. Kirkland AE, Sarlo GL, Holton KF. The role of magnesium in neurological disorders. Nutrients,

- 2018;10: 730
5. Buxo JAD, Bonadio TLC. Choice of insulin administration route in diabetic peritoneal dialysis patients in Handbook of Dialysis Therapy, 4 ed. Elsevier, 2008; 1076-1085
 6. Yosef T, Nureye D, Tekalign E. Poor glycemic control and its contributing factors among type 2 diabetes patients at Adama Hospital Medical College in East Ethiopia. Diabetes Metab Syndr Obes. 2021, 14; 3273-3280
 7. Su J, Zhao L, Zhang X, Cai H, Huang H, Xu F, et al. HbA1c variability and diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients. Cardiovasc Diabetol, 2018;17: 47
 8. Ardeleanu V, Toma A, Pafili K, Papanas N, Motodei I, Diaconu CC, et al. Current pharmacological treatment of painful diabetic neuropathy: a narrative review. Medicina (Kaunas). 2020;56(1);25
 9. Hurley RW, Henriques OH, Wu CL. Neuropathic pain syndrome in Practical management of pain, fifth ed. Ed: Benzoni HT, Rathmell JP, Wu CL, Turk DC, Argoff CE, Hurley RW. Philadelphia: Elsevier; 2014; 354-357
 10. Chu C, Zhao W, Zhang Y, Li L, Lu J, Jiang L, et al. Low serum magnesium levels are associated with impaired peripheral nerve function in type 2 diabetic patients. Scientific reports, 2016;6
 11. Perkeni. Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes mellitus tipe 2 dewasa Indonesia. PB Perkeni 2019
 12. Baba M, Suzuki C, Ogawa Y. Severity grading of diabetic neuropathy in type-2 diabetes by nerve conduction study: five-year prospective study in occurrence of diabetic foot, macroangiopathic events, and eventual death. Japanese journal of clinical neurophysiology, 2018;46(2): 71-77
 13. Zhang Q, Ji L, Zheng H, Li Q, Xiong Q, Sun W, et al. Low serum phosphate and magnesium levels are associated with peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Research and Clinical Practice, 2018; 146: 1-7
 14. Gommers LM, Hoenderop JG, Bindels RJ, de Baaij JH. Hypomagnesemia in type 2 diabetes: a vicious circle?. Diabetes, 2016; 65: 3-12
 15. Hyassat D, Sitri E, Batieha A, Elkhateeb M, Ajlouni K. Prevalence of hypomagnesemia among type 2 diabetic patients attending the National Center for Diabetes, Endocrinology and Genetics. International journal of endocrinology and metabolism. 2014; 12(3): e17796
 16. Xu J, Xu W, Yao H, Sun W, Zhou Q, Cai L. Associations of serum and urinary magnesium with the pre-diabetes, diabetes and diabetic complications in the Chinese northeast population. PLoS ONE, 2013;8(2): e56750
 17. Fasil A, Biadgo B, Abebe M. Glycemic control and diabetes complications among diabetes mellitus patients attending at University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia. Diabetic, Metabolic syndrome and obesity: targets and therapy, 2019;1275-83
 18. Huang CC, Chen TW, Weng MC, Lee CL. Effect of glycemic control on electrophysiologic changes of diabetic neuropathy in type 2 diabetic patient. Kaohsiung J Med 2005;21: 15-21
 19. Arpacı D, Tocioglu AG, Ergenc H, Korkmaz S, Ucar A, Tamer A, et al. Associations of serum magnesium levels with diabetes mellitus and diabetic complications. Hippokratia 2015; 19(2): 153-157
 20. Zhang H, Ni J, Yu C, Wu Y, Li J, Liu J, et al. Sex-based differences in diabetes prevalence and risk factors: A population-based cross-sectional study among low-income adults in China. Front Endocrinol 2019; 10: 658
 21. Murthy PS, Palvai K. A study of serum magnesium levels in type 2 diabetes mellitus. International Journal of Scientific Study, 2019; 6(10): 92-98
 22. Khanna D, Bhatnagar M, Tayal S. Study of magnesium levels in type 2 diabetes mellitus. J Evolution Med Dent Sci, 2020; 9(4): 206-210
 23. Jamali AA, Jamali GM, Tanwani BM, Jamali AA, Tanwani Y, Jamali NM. Association of Hypomagnesemia in Type 2 Diabetic Patients with and without Peripheral Neuropathy. Journal of Diabetes Mellitus, 2018; 8: 27-42

24. Kurstjens S, Baaij JHF, Bouras H, Bindels RJM, Tack CJJ, Hoenderop JGJ. . Determinants of hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *European Journal of Endocrinology*, 2017;176: 11-19
25. Li Z, Lei X, Xu B, Wang S, Gao T, Lv H. Analysis of risk factor of diabetes peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and nursing intervention. *Exp Ther Med* 2020;20(6): 127
26. Syed IA. Glycated hemoglobin: past, present, and future are we ready for the change. *J Pak Med Assoc* 2011;61(4): 383-388
27. Gill HK, Yadav SB, Ramesh V, Bhatia E. A prospective study of prevalence and association of peripheral neuropathy in Indian patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *J Postgrad Med*, 2014; 60: 270-275
28. Mudjanarko SW & Nasution HN. Association of serum magnesium levels with glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Current Research*, 2020; 12(1): 9531-9533

Pengetahuan, Sikap dan Praktik Analis Kesehatan di Rumah Sakit X Provinsi Riau tentang Vaksinasi Hepatitis B

Huriatul Masdar^{1*}, Sri Intan Agusmai², Rahmat Azhari Kemal³, Fajri Marindra Siregar⁴, Dedi Afandi⁵

ABSTRACT

Hepatitis B is still one of public health problems in the world including in Indonesia. The most vulnerable group to hepatitis B virus exposure is healthcare workers including clinical laboratory technicians. The best way to prevent hepatitis B infection is by getting vaccination. Therefore clinical laboratory technicians are among prioritized subject in getting hepatitis B vaccination. However, hepatitis B vaccination for healthcare workers is not an obligation yet. The purpose of this study was to determine the knowledge, attitude and practice of hepatitis B vaccination among clinical laboratory technicians at X Hospital of Riau Province. This descriptive cross-sectional study was carried out between October 2021 and January 2022. Overall, 38 clinical laboratory technicians were recruited for this study. The Kolmogorov-Smirnov test is used to determine the relationship between knowledge with attitudes and practice. The results showed that 52.6% of respondents had good knowledge, 57.9% had a positive attitude and 68.4% had not been vaccinated against hepatitis B. Based on the results of bivariate analysis, there was no relationship between knowledge and attitude ($p>0.05$) or practice ($p>0.05$). Although more than 50% of respondents had good knowledge and attitude, the low number of clinical laboratory technicians in getting the hepatitis B vaccine remains a particular concern.

Keyword: *attitude, clinical laboratory technician, hepatitis B vaccination, knowledge, practice*

Hepatitis B merupakan suatu penyakit menular yang disebabkan oleh infeksi virus hepatitis B yang ditandai dengan adanya peradangan dan nekrosis pada jaringan hati yang dapat terjadi secara akut maupun kronik.¹ Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO), diperkirakan lebih dari 2 miliar orang di dunia pernah menderita penyakit hepatitis B.² Prevalensi hepatitis B di Indonesia mencapai 0,4% pada tahun 2018.³ Adapun kasus hepatitis B di Pekanbaru mengalami kenaikan dari tahun 2018 ke tahun 2019, yaitu dari 84 kasus menjadi 111 kasus.⁴

Tenaga kesehatan 10 kali lebih berisiko tertular virus hepatitis B dibanding populasi

umum.⁵ Ada sekitar 2 juta tenaga kesehatan di dunia terpajan hepatitis B setiap tahunnya dan 70.000 diantaranya terinfeksi hepatitis B. Lebih dari 90% kasus tenaga kesehatan yang terinfeksi hepatitis B terjadi di negara berkembang.⁶ Berdasarkan sebuah penelitian di Uganda, tenaga kesehatan yang paling sering mengalami cedera tertusuk jarum suntik adalah dokter, perawat dan analis kesehatan.

Analisis kesehatan laboratorium patologi klinik merupakan tenaga kesehatan yang memiliki prevalensi pajanan virus hepatitis B tertinggi (72,7%).⁷ Oleh karena itu, tenaga kesehatan terutama analis kesehatan laboratorium patologi klinik seharusnya melakukan vaksinasi hepatitis B untuk melindungi dirinya dari virus hepatitis B. Di Indonesia, tenaga kesehatan belum diwajibkan untuk melakukan vaksinasi hepatitis B sehingga tenaga kesehatan masih memiliki pilihan untuk melakukan vaksinasi atau tidak.⁸

Berdasarkan data K3RS Rumah Sakit X Provinsi Riau, analisis kesehatan yang sudah melakukan vaksinasi hepatitis B dosis lengkap hanya 7 dari 42 orang. Hal ini tentunya mengakibatkan sebagian besar analisis kesehatan Rumah Sakit

* Penulis Korespondensi : huriatul.masdar@gmail.com

¹ KJFD Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Indonesia

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

³ KJFD Biologi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Indonesia

⁴ KJFD Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Indonesia

⁵ KJFD Forensik dan Medikolegal Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Indonesia

X Provinsi Riau berisiko tinggi terinfeksi virus hepatitis B. Notoatmodjo menyampaikan bahwa praktik seseorang dapat dipengaruhi oleh pengetahuan dan sikapnya.⁹ Penelitian mengenai pengetahuan, sikap dan praktik analis kesehatan Rumah Sakit X Provinsi Riau tentang vaksinasi hepatitis B belum pernah dilakukan. Mengingat pentingnya peran vaksinasi dalam mencegah infeksi hepatitis B pada tenaga kesehatan termasuk analis kesehatan laboratorium, oleh karena itu perlu diteliti bagaimana pengetahuan, sikap dan praktik analis kesehatan Rumah Sakit X Provinsi Riau tentang vaksinasi hepatitis B.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan pendekatan *cross-sectional* untuk mengetahui pengetahuan, sikap dan praktik analis kesehatan di Rumah Sakit X Provinsi Riau tentang vaksinasi hepatitis B. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit X Provinsi Riau pada bulan Oktober 2021 sampai dengan Januari 2022. Penelitian ini telah dinyatakan lulus kaji etik oleh Unit Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Riau sesuai nomor surat B/130/UN19.5.1.1.8/UEPKK/2021_Adendum.

Responden dalam penelitian ini berjumlah 38 orang analis kesehatan yang didapatkan dengan teknik *simple random sampling*. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah analis kesehatan Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit X Provinsi Riau yang aktif bekerja dan bersedia menjadi responden dalam penelitian ini.

Pengumpulan data menggunakan kuesioner yang telah dilakukan uji validitas dan reabilitas. Analisis statistik yang digunakan adalah analisis univariat dan bivariat dengan menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov. Analisis univariat dilakukan untuk melihat distribusi frekuensi dari semua variabel yang diamati. Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui hubungan antara pengetahuan dengan sikap dan praktik responden.

HASIL

Penelitian ini telah dilakukan dengan melibatkan 38 orang analis kesehatan laboratorium Rumah Sakit X Provinsi Riau, dimana 78,9% responden berjenis kelamin perempuan dan 21,1% berjenis kelamin laki-laki. Rata-rata usia responden adalah $37,9 \pm 6,8$ tahun dengan usia termuda 25 tahun dan usia responden paling tua adalah 57 tahun. Adapun rata-rata lama kerja responden adalah $13,6 \pm 7,5$ tahun dengan lama kerja paling singkat 1 tahun dan paling lama 33 tahun.

Pengetahuan Analis Kesehatan di Rumah Sakit X tentang Vaksinasi Hepatitis B.

Tingkat pengetahuan responden dinilai melalui interpretasi skor yang diperoleh responden dalam menjawab 22 pernyataan pengetahuan terhadap vaksinasi hepatitis B. Hasil penelitian menunjukkan bahwa 52,6% responden memiliki pengetahuan yang baik tentang hepatitis B, 42,1% berpengetahuan cukup dan hanya 5,3% yang memiliki pengetahuan kurang (tabel 1.)

Tabel 1. Tingkat Pengetahuan dan Sikap Responden (n=38)

Variabel	n	%
Pengetahuan		
Baik	20	52,6
Cukup	16	42,1
Kurang	2	5,3
Sikap		
Positif	22	57,9
Negatif	16	42,1

Sikap Analis Kesehatan di Rumah Sakit X tentang Vaksinasi Hepatitis B

Sikap responden dinilai dari interpretasi skor yang diperoleh responden dalam menjawab sembilan pernyataan sikap mengenai vaksinasi hepatitis B. Berdasarkan jumlah skor yang diperoleh atas jawaban responden, sikap responden dapat kategorikan menjadi positif dan negatif. Data hasil penelitian menunjukkan sebanyak 57,9% responden memiliki sikap yang positif dan 42,1% responden memiliki sikap yang negatif (tabel 1).

Praktik Analis Kesehatan di Rumah Sakit X tentang Vaksinasi Hepatitis B.

Praktik responden dilihat dari 3 pernyataan seputar praktik terhadap vaksinasi hepatitis B, yaitu status vaksinasi hepatitis B, alasan melakukan vaksinasi hepatitis B dan kendala belum melakukan vaksinasi hepatitis B. Hasil penelitian mengenai praktik analis kesehatan laboratorium di Rumah Sakit X Provinsi Riau tentang praktik vaksinasi hepatitis B menunjukkan lebih dari sebagian responden (68,4%) diketahui belum pernah mendapatkan vaksinasi hepatitis B (tabel 2).

Sebanyak 31,6% responden yang sudah melakukan vaksinasi hepatitis B diketahui 1 orang (2,6%) baru mendapatkan dosis pertama, 4 orang (10,5%) baru mendapatkan dua dosis dan 7 orang (18,4%) telah mendapatkan tiga dosis vaksin hepatitis B. Analis kesehatan yang telah vaksin tersebut 41,7% menyatakan alasan vaksinasi adalah untuk perlindungan diri, 41,7% menyatakan karena difasilitasi oleh Rumah Sakit X dan 16,6% menyatakan alasan vaksinasi hepatitis B karena pekerjaan yang dilakukan beresiko terhadap paparan virus hepatitis B (tabel 3). Sementara itu, kendala utama yang disampaikan oleh seluruh responden yang belum mendapatkan vaksinasi hepatitis B adalah belum difasilitasi oleh Rumah Sakit X Provinsi Riau.

Tabel 2. Status Vaksinasi Responden (n=38)

Status Vaksinasi Hepatitis B	n	%
- Belum vaksin	26	68,4
- Sudah vaksin	12	31,6

Tabel 3. Praktik Responden (n=12)

Alasan Vaksinasi	n	%
- Perlindungan diri	5	41,7
- Pekerjaan beresiko	2	16,6
- Difasilitasi oleh Rumah Sakit X	5	41,7

Hubungan antara Pengetahuan dengan Sikap Responden

Hubungan antara pengetahuan dengan sikap responden dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Hubungan antara Pengetahuan dengan Sikap Analis Kesehatan Laboratorium Rumah Sakit X Provinsi Riau terhadap Vaksinasi Hepatitis B (n=38)

Pengetahuan	Sikap				p
	Positif		Negatif		
	n	%	n	%	
Baik	10	50	10	50	0,951
Cukup	5	31,3	11	68,8	
Kurang	1	50	1	50	

Berdasarkan tabel 4, pengetahuan dan sikap analis kesehatan laboratorium Rumah Sakit X Provinsi Riau terhadap vaksinasi hepatitis B tidak menunjukkan adanya hubungan yang signifikan ($p>0,05$). Pada data di tabel 4 terlihat sebanyak 50% responden yang berpengetahuan baik memiliki sikap yang negatif tentang vaksinasi hepatitis B.

Hubungan antara Pengetahuan dengan Tinjauan Responden

Hubungan antara pengetahuan dengan praktik responden dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Hubungan antara Pengetahuan dengan Praktik Analis Kesehatan Laboratorium Rumah Sakit X Provinsi Riau terhadap Vaksinasi Hepatitis B (n=38)

Pengetahuan	Praktik				p
	Belum vaksin		Sudah vaksin		
	n	%	n	%	
Baik	14	70	6	30	0,977
Cukup	12	75	4	25	
Kurang	0	0	2	100	

Berdasarkan tabel 5, pengetahuan tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan praktik responden terhadap vaksinasi hepatitis B ($p>0,05$). Sebanyak 70% responden yang berpengetahuan baik belum melakukan vaksinasi hepatitis B.

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian, responden yang berpengetahuan baik tentang hepatitis B dan vaksinasi hepatitis B mencapai 52,6%. Hasil penelitian ini lebih rendah bila dibandingkan dengan penelitian pada analis kesehatan di Afghanistan

yang menyatakan bahwa 89,13% responden berpengetahuan baik tentang pencegahan hepatitis B.¹⁰ Sebagian besar responden dalam penelitian ini sudah memiliki pengetahuan yang baik mengenai apa itu penyakit hepatitis B (63,2%), penyebabnya (73,7%), tipe (89,5%) dan transmisi virus hepatitis B (73,7%). Hal ini mirip dengan penelitian pada analisis kesehatan di Cameroon yang menyatakan bahwa 75,6% responden tahu tentang virus hepatitis B dan transmisinya.¹¹

Seluruh responden dalam penelitian ini sudah mengetahui bahwa hepatitis B yang tidak mendapatkan terapi adekuat dapat berkembang menjadi sirosis hati dan kanker hati. Hal ini lebih baik dari penelitian pada analisis kesehatan di Nigeria yang menyatakan bahwa tidak seluruh responden tahu hepatitis B dapat menyebabkan kanker hati (65%) dan sirosis hati (82%).¹²

Hampir seluruh responden sudah mengetahui bahwa vaksin hepatitis B efektif melindungi 90-95% orang dewasa (97,4%). Hasil ini sedikit lebih tinggi dibandingkan pada penelitian di Afghanistan yang menyebutkan bahwa 93,47% analisis kesehatan tahu bahwa vaksin hepatitis B dapat mencegah infeksi virus hepatitis B.¹⁰ Vaksin hepatitis B diketahui juga dapat digunakan sebagai profilaksis pasca pajanan bersamaan dengan pemberian HBIG.¹³ Persentase responden yang sudah mengetahui hal ini mencapai 65,8% yang lebih tinggi dibandingkan penelitian pada analisis kesehatan di Afghanistan (46,73%).¹⁰ (Data terinci mengenai pengetahuan analisis kesehatan per pertanyaan tidak disajikan dalam tulisan ini).

Sikap merupakan perasaan memihak atau tidak memihak terhadap suatu objek tertentu.¹⁴ Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa 57,9% responden memiliki sikap yang positif tentang vaksinasi hepatitis B. Hasil penelitian ini sedikit lebih tinggi dari hasil penelitian di Afghanistan yang menyatakan bahwa 51,08% analisis kesehatan bersikap baik tentang pencegahan hepatitis B.¹⁰

Sebanyak 97,4% responden dalam penelitian ini merasa berisiko tinggi tertular virus hepatitis B. Angka yang hampir sama juga ditemukan pada penelitian di Afrika Barat yang menyebutkan bahwa 94% analisis kesehatan merasa berisiko tertular virus hepatitis B.¹⁴ Hampir seluruh responden yakin

bahwa vaksin hepatitis B aman (97,4%). Hasil yang lebih rendah ditemukan pada penelitian di Afghanistan yang menyatakan bahwa 82,6% analisis kesehatan yakin vaksin hepatitis B aman.¹⁰ (Data terinci mengenai sikap analisis kesehatan per pertanyaan tidak disajikan dalam tulisan ini).

Analisis kesehatan laboratorium patologi klinik termasuk kedalam kelompok yang diprioritaskan untuk vaksinasi hepatitis B. Namun, penelitian ini menunjukkan bahwa sebagian besar responden belum mendapatkan vaksinasi hepatitis B (68,4%). Sebagian kecil responden sudah mendapatkan vaksinasi hepatitis B namun hanya dosis 1 (2,6%) dan dosis 2 (10,5%). Hanya 18,4% responden yang sudah melakukan vaksinasi hepatitis B dosis lengkap. Hal ini lebih baik daripada hasil penelitian di Afghanistan yang menyebutkan bahwa hanya 3,26% analisis kesehatan yang sudah vaksinasi hepatitis B dosis lengkap.¹⁰ Hasil penelitian yang lebih tinggi ditemukan pada penelitian di Nigeria yang menyebutkan bahwa 68% analisis kesehatan sudah vaksinasi hepatitis B dosis lengkap.¹² Penelitian di Cameroon menyatakan bahwa hanya 31,1% analisis kesehatan yang sudah mendapatkan vaksinasi hepatitis B dosis pertama.¹¹

Rumah Sakit X Provinsi Riau belum memiliki kebijakan yang mewajibkan vaksinasi hepatitis B bagi seluruh tenaga kesehatannya tetapi diketahui rumah sakit ini sudah menawarkan fasilitas vaksinasi hepatitis B gratis bagi tenaga kesehatannya. Namun, beberapa waktu terakhir program ini tidak terlaksana secara optimal dikarenakan adanya beberapa kendala seperti pemberian vaksinasi Covid-19 yang lebih diutamakan. Oleh karena itu, masih banyak analisis kesehatan Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit X Provinsi Riau yang belum mendapatkan vaksinasi hepatitis B. Hal ini dapat dilihat dari jawaban responden yang sudah vaksinasi mengenai alasan melakukan vaksinasi hepatitis B, yaitu untuk perlindungan diri dan adanya program vaksinasi gratis yang difasilitasi oleh Rumah Sakit X Provinsi Riau saat itu.

Adapun kendala terbanyak yang dialami oleh responden dalam mendapatkan vaksinasi hepatitis B adalah belum difasilitasi oleh Rumah Sakit X Provinsi Riau (100%). Penelitian di Afrika Barat menyebutkan bahwa salah satu alasan analisis

kesehatan tidak melakukan vaksinasi hepatitis B adalah biaya (44%).¹⁴ Kebijakan pemerintah Indonesia untuk mewajibkan tenaga kesehatan melakukan vaksinasi hepatitis B memang belum ada. Namun, rumah sakit dapat membuat kebijakan khusus untuk karyawannya agar dapat melakukan vaksinasi hepatitis B.

Hubungan antara Pengetahuan dengan Sikap Responden

Berdasarkan hasil penelitian, pengetahuan responden tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan sikap responden tentang vaksinasi hepatitis B ($p > 0,05$). Sebanyak 50% responden yang berpengetahuan baik memiliki sikap yang negatif dan 68,8% responden yang berpengetahuan cukup memiliki sikap yang negatif.

Penelitian lain pada tenaga kesehatan di Somalia menunjukkan hasil bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara pengetahuan dengan sikap tenaga kesehatan terhadap hepatitis B ($p < 0,05$). Penelitian lain di Nigeria Utara juga menunjukkan terdapat korelasi antara pengetahuan dengan sikap tenaga kesehatan terhadap hepatitis B ($p < 0,05$).¹² Perbedaan ini diperkirakan terjadi karena adanya perbedaan jenis pekerjaan responden yang diteliti. Penelitian di Somalia tidak hanya melibatkan analis kesehatan, namun juga dilakukan pada dokter dan perawat.¹⁵ Begitu juga halnya dengan penelitian yang dilakukan di Nigeria Utara dengan responden dokter, perawat, apoteker dan analis kesehatan.¹⁶ Penelitian di Cameroon menyebutkan bahwa jenis pekerjaan memiliki hubungan yang signifikan dengan pengetahuan dan sikap tenaga kesehatan tentang hepatitis B ($p < 0,05$).¹¹

Hubungan antara Pengetahuan dengan Praktik Responden

Hasil penelitian menunjukkan pengetahuan responden tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan praktik responden tentang vaksinasi hepatitis B ($p > 0,05$). Sebanyak 70% responden yang berpengetahuan baik dan 75% yang berpengetahuan cukup belum melakukan vaksinasi hepatitis B.

Hasil penelitian ini serupa dengan penelitian pada tenaga kesehatan di Afrika Selatan yang menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan antara tingkat pengetahuan dengan praktik terhadap vaksinasi hepatitis B ($p > 0,05$). Sebanyak 72,6% tenaga kesehatan yang berpengetahuan kurang telah mendapatkan vaksinasi hepatitis B.¹⁷

Hasil yang berbeda ditemukan pada penelitian di Somalia yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara pengetahuan dengan praktik tenaga kesehatan ($p < 0,05$).¹⁵ Perbedaan ini diperkirakan terjadi karena adanya perbedaan dari jenis pekerjaan. Penelitian di Somalia dilakukan pada 430 responden yang terdiri atas dokter, perawat dan analis kesehatan. Hasil penelitian di Somalia juga menunjukkan bahwa jenis pekerjaan memiliki hubungan yang signifikan dengan pengetahuan dan praktik tenaga kesehatan tentang hepatitis B ($p < 0,05$).¹⁵

KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan pengetahuan dan sikap analis kesehatan Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit X cukup baik. Secara umum, analis kesehatan sudah memahami bahwa mereka berisiko tinggi terinfeksi virus hepatitis B. Namun, praktik vaksinasi hepatitis B yang rendah masih harus menjadi perhatian khusus. Kendala utama berupa akses fasilitas kesehatan diupayakan agar dapat diatasi sehingga risiko tertular virus hepatitis B dapat menurun.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ismail AM, Puhazhenth KS, Sivakumar J, Eapen CE, Kannangai R, Abraham P. Molecular epidemiology and genetic characterization of hepatitis B virus in the Indian Subcontinent [Internet]. International Journal of Infection Disease. 2013;20:1-10. Available from: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(14\)00021-6/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(14)00021-6/fulltext)
2. World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection [Internet]. Guidel Prev care Treat Pers with chronic Hepat b Infect. 2015;166. Available

from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/154590/9789241549059_eng.pdf

3. Kementerian Kesehatan RI. Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI; 2018.
4. Dinas Kesehatan Kota Pekanbaru. Profil Dinas Kesehatan Kota Pekanbaru tahun 2019. Pekanbaru: Dinkes Pekanbaru; 2019.
5. Rybacki M, Piekarska A, Wiszniewska M, Skorupa JW. Hepatitis B and C infection: Is it a problem in Polish healthcare workers? [Internet]. *Int J Occup Med Environ Health*. 2013;26(3):430-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23817869/>
6. Geberemichael A, Gelaw A, Moges F, Dagnew M. Seroprevalence of hepatitis B virus infections among health care workers at the Bulle Hora Woreda Governmental Health Institutions, Southern Oromia, Ethiopia [Internet]. *J Environ Occup Sci*. 2013;2(1):9-14. Available from: <https://www.bibliomed.org/?mno=31454>
7. Ziraba AK, Bwogi J, Namale A, Wainaina CW, Kizza HM. Sero-prevalence and risk factors for hepatitis B virus infection among health care workers in a tertiary hospital in Uganda [Internet]. *BMC Infect Dis*. 2010;10:191. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-10-191>
8. Kementerian Kesehatan RI. Peraturan Menteri Kesehatan No. 42 tahun 2013 tentang penyelenggaraan imunisasi. Jakarta : Kemenkes RI; 2013.
9. Notoatmodjo S. Promosi kesehatan dan perilaku kesehatan. Jakarta: Rineka Cipta; 2012:15-20.
10. Roien R, Mousavi SH, Ozaki A, Baqeri SA, Hosseini SMR, Ahmad S, et al. Assessment of knowledge, attitude, and practice of health-care workers towards hepatitis B virus prevention in Kabul, Afghanistan [Internet]. *J Multidiscip Healthc*. 2021;14:3177-86. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8605488/>
11. Akazong W E, Tume C, Njouom R, Ayong L, Fondoh V, Kuiate JR. Knowledge, attitude and prevalence of hepatitis B virus among healthcare workers: a cross-sectional, hospital-based study in Bamenda Health District, NWR, Cameroon [Internet]. *BMJ Open*. 2020;10:e031075. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031075>
12. Adekanle O, Ndububa DA, Olowookere SA, Ijarotimi O, Ijadunola KT. Knowledge of hepatitis B virus Infection, immunization with hepatitis B vaccine, risk perception, and challenges to control hepatitis among hospital workers in a Nigerian Tertiary Hospital. *Hepat Res Treat*. 2015;2015:439867. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25685549/>
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR*. 2001;50(RR-11):1-52.
14. Dotia-Kone A, Ouassa T, Affi-Aboli R, Emieme A, Kablan M, Inwoley A. Complete manuscript title: Viral hepatitis B vaccination status of a medical laboratory staff in Abidjan, Ivory Coast, West Africa [Internet]. *Int J Virol AIDS*. 2019;6:056. Available from: <https://clinmedjournals.org/articles/ijva/international-journal-of-virology-and-aids-ijva-6-056.php?jid=ijva>
15. Moussa AA, Abdi AA, Abdullahi SA. Assessment of knowledge, attitude and practice of healthcare workers towards Hepatitis B virus infection in Mogadishu, Somalia: A Cross-Sectional Study [Internet]. Research Square. 2021. Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.2.23628/v1>
16. Bello MF, Anne CP, Musa KA. Health worker's knowledge, attitude, and practice towards hepatitis B infection in Northern Nigeria. *International Journal of Caring Sciences*. 2016;9(3):939- 54. Available from: http://www.internationaljournalofcaringsciences.org/docs/23_furore_original_9_3_3.pdf
17. Patricia N. Knowledge, attitudes and practices of health care workers regarding hepatitis B vaccination, in the Ekurhuleni Metro, Gauteng Province [dissertation]. Pretoria: Faculty of Health Sciences, University of Limpopo. 2009.

Efek Larvasida Ekstrak Etanol Daun Sirih (*Piper betle*.L) terhadap Larva *Aedes aegypti*

Esy Maryanti^{1*}, John Rico Manalu², Yolazenia¹, Suri Dwi Lesmana,¹ Mislindawati¹

ABSTRACT

Betel leaf is a medicinal plant and consists of alkaloids, saponins and eugenol. Based on the experiment done to mosquito larvae by Cheng et al. resulted the extract of betel leaf has LD50 was 33 ppm. This research aimed to determine LC50 and LC90 of ethanolic extract of betel leaf (*Piper betle* L.) on the larvae of *Aedes aegypti*. The preliminary test had done to determine 10-90% mortality. Following concentrations that used for the final test were 300 ppm, 400 ppm, 600 ppm, 800 ppm, 1000 ppm, 1200 ppm, 1400 ppm, and one negative control. LC50 value from ethanolic extract of betel leaf was 467,441 ppm and LC90 value was 869,412 ppm. Larvicides effect from betel leaf because of chemical compound which had positive allosteric modulator of GABA mechanism. As a conclusion, ethanolic extract of betel leaf (*Piper betle* L.) is potential to develop as mosquito larvicides.

Keywords: *Aedes aegypti*; ethanolic extract; *piper betle*; LC_{50} ; LC_{90}

Demam berdarah dengue (DBD) adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus dengue.¹ Filipina merupakan negara pertama kejadian DBD pada tahun 1953-1954 dan telah menyebar ke seluruh dunia.² Angka kejadian DBD Kota Pekanbaru pada tahun 2016 tercatat 873 kasus dan pada tahun 2017 tercatat 598 kasus. Kecamatan yang memiliki tingkat kejadian DBD tertinggi di Kota Pekanbaru pada tahun 2017 adalah Bukit Raya, Tenayan Raya, Tampan, Marpoyan Damai, dan Payung Sekaki.³

Nyamuk *Aedes aegypti* merupakan vektor utama penyakit DBD. Nyamuk ini melewati 4 tahap perkembangan yaitu telur, larva, pupa dan nyamuk dewasa. Telur akan berubah menjadi larva dalam dua hari, larva aktif memakan mikroorganisme dalam waktu lima hari hingga menjadi pupa, dan pupa akan berubah menjadi nyamuk dewasa dalam dua hari.⁴

Sirih (*Piper betle* L.) dikenal sebagai tanaman obat yang dapat dijumpai di India, China dan kawasan Asia Tenggara.⁵ Leluhur bangsa Indonesia menggunakan daun sirih untuk membersihkan dan menjaga kesehatan mulut.⁶ Ekstraksi merupakan

proses sederhana untuk mendapatkan sejumlah senyawa aktif. Senyawa tersebut memiliki manfaat dan efek masing-masing pada hewan uji. Penelitian yang dilakukan oleh Betriyon dan Yahya menunjukkan bahwa efek larvasida serbuk daun sirih hijau terhadap larva instar IV *Aedes aegypti* 300 ppm – 400 ppm dalam 24 jam.⁷ Penelitian yang dilakukan oleh Ardiansyah menunjukkan bahwa pada konsentrasi 7mL/100mL dan 8 mL/100 mL dapat membunuh larva instar III dan IV *Aedes aegypti* dalam 24 jam.⁸ Berdasarkan beberapa penelitian tersebut, peneliti tertarik untuk mengetahui efek larvasida ekstrak etanol daun sirih (*Piper betle* L.) terhadap larva *Aedes aegypti*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui LC_{50} dan LC_{90} ekstrak etanol daun sirih (*Piper betle* L.) terhadap larva instar II dan IV *Aedes aegypti*.

METODE

Penelitian ini bersifat eksperimental untuk melihat efek larvasida ekstrak etanol daun sirih (*Piper betle* L.) terhadap larva instar III dan IV nyamuk *Aedes aegypti*. Daun sirih sebanyak 2 kg dicuci hingga bersih. Daun sirih yang telah kering dihaluskan dan direndam menggunakan etanol 96%. Pengentalan dilakukan dengan *rotary evaporator*

* Penulis Korespondensi : esy.maryanti@gmail.com

¹ KJFD Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia

² Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia

dan didapatkan ekstrak kental sebanyak 17 gram. Pembuatan larutan induk sebesar 7000 ppm, sebanyak 7 gr ekstrak kental daun sirih dilarutkan dalam 1 liter air. Pembuatan konsentrasi uji dengan cara pengenceran. Melalui rumus pengenceran, sejumlah larutan induk diambil dan diencerkan dengan menggunakan akuades hingga 100 ml.

Uji pendahuluan dilakukan dengan memasukkan masing-masing 10 larva pada konsentrasi 100 ppm, 200 ppm, 400 ppm, 800 ppm, 1600 ppm, 3200 ppm, 6400 ppm dan kontrol negatif. Pada uji pendahuluan dilakukan 2 kali pengulangan. Melalui analisis probit, konsentrasi yang menyebabkan kematian 10-90% pada uji pendahuluan akan dipakai pada uji akhir yakni 300 ppm, 400 ppm, 600 ppm, 800 ppm, 1000 ppm,

1200 ppm, 1400 ppm dan kontrol negatif. Larva yang mati, yaitu larva yang tenggelam dan tidak bergerak setelah diaduk dengan menggunakan pengaduk setelah 24 jam pemberian bahan uji. Uji akhir dilakukan sebanyak 3 kali pengulangan. Data jumlah larva yang mati akibat pemaparan ekstrak etanol dalam waktu 24 jam diolah dalam analisis probit.

HASIL

Data hasil uji pendahuluan ekstrak etanol daun sirih (*Piper betle L.*) terhadap larva *Aedes aegypt* diperlihatkan pada tabel 1. menunjukkan sebanyak 30% dari populasi larva telah mati pada konsentrasi 400 ppm dan 100% populasi larva telah mati pada konsentrasi 1600 ppm.

Tabel 1. Jumlah dan persentase larva *Aedes aegypti* yang mati pada berbagai konsentrasi ekstrak etanol daun sirih pada uji pendahuluan

No	Konsentrasi (ppm)	Jumlah larva uji	Pengulangan		Kematian (%)
			I	II	
1	0	10	0	0	0
2	100	10	0	0	0
3	200	10	0	0	0
4	400	10	4	2	30
5	800	10	6	3	45
6	1600	10	10	10	100
7	3200	10	10	10	100
8	6400	10	10	10	100

Data persentasi kematian larva pada berbagai konsentrasi ekstrak etanol daun sirih (*Piper betle L.*) kemudian dianalisis dengan menggunakan Probit didapatkan LC_{10} pada konsentrasi 321,296 ppm dan LC_{90} pada konsentrasi 1283,741 ppm. Data jumlah

dan persentasi kematian larva *Aedes aegypti* pada uji akhir terdapat pada tabel 2. menunjukkan kematian 100% pada konsentrasi 1200 ppm kematian 25% pada konsentrasi 300 ppm.

Tabel 2. Jumlah dan persentase larva *Aedes aegypti* yang mati pada berbagai konsentrasi ekstrak etanol daun sirih pada uji akhir

Konsentrasi (ppm)	Jumlah larva uji	Pengulangan			Rata-rata	Kematian (%)
		I	II	III		
0	20	0	0	0	0	0
300	20	2	9	4	5	25
400	20	5	14	12	10,3	51,7
600	20	6	16	19	13,6	68,4
800	20	18	17	19	18	90
1000	20	20	18	16	18	90
1200	20	20	20	20	20	100
1400	20	20	20	20	20	100

Data kematian larva pada uji akhir dianalisis menggunakan Probit sehingga didapatkan bahwa LC_{50} dan LC_{90} terletak pada konsentrasi 467,441 ppm dan LC_{90} terletak pada konsentrasi 869,412 ppm.

PEMBAHASAN

Data hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun sirih (*Piper betle* L.) memiliki efek larvasida terhadap larva *Aedes aegypti*. Kematian larva semakin meningkat pada konsentrasi ekstrak yang lebih tinggi, sedangkan pada kontrol negatif tidak ada kematian larva karena tidak mengandung ekstrak etanol daun sirih (*Piper betle* L.). Pada penelitian ini didapatkan LC_{50} dan LC_{90} pada konsentrasi 467,441 ppm dan 869,412 ppm berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Wahyuni (2013) bahwa pada konsentrasi 910,38 ppm ekstrak daun sirih memiliki efek mematikan 50% populasi larva *Aedes aegypti* dalam 24 jam.⁹ Perbedaan efek larvasida daun sirih dapat dipengaruhi oleh lokasi tumbuh tanaman sirih. Menurut Kusnadi (2007) perbedaan pertumbuhan dan kandungan tanaman dipengaruhi oleh ketinggian, curah hujan, keadaan tanah, matahari nutrisi tanaman dan air.¹⁰ Berdasarkan data BMKG suhu rata-rata tahunan Kota Pekanbaru adalah 27°C dan curah hujan rata-rata 2696 mm sedangkan suhu rata-rata tahunan Kota Jember adalah 25,8°C dan curah hujan rata-rata 2396 mm.¹¹ Hal ini akan menunjukkan daun sirih Kota Pekanbaru lebih efektif daripada daun sirih Kota Jember. Perbedaan efek larvasida daun sirih dapat dipengaruhi oleh bentuk sediaan bahan uji. Pada penelitian ini, peneliti menggunakan etanol 96% karena etanol merupakan pelarut yang bersifat polar sehingga mengekstrak senyawa yang bersifat polar juga seperti senyawa alkaloid, flavonoid dan klorofil namun tidak dapat mengekstrak senyawa nonpolar seperti minyak atsiri. Ketidakmampuan mengekstrak senyawa nonpolar menjadikan viskositas sampel tergolong sedang dibandingkan dengan pelarut etil asetat yang bersifat semipolar.¹² Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Betriyon dan Yahya menggunakan serbuk daun sirih yang dilarutkan dengan menggunakan akuades.⁷ Berdasarkan kepolarannya air merupakan pelarut yang sangat polar dimana suhu yang optimal untuk melakukan ekstraksi menggunakan air adalah 100°C. Menurut Margareta *et al* (2011) apabila suhu ekstraksi lebih

dari 50°C maka akan mudah merusak senyawa polar yang terkandung akibatnya ekstrak yang didapatkan lebih rendah.¹³

Penelitian yang dilakukan oleh Kemp (1890) menyebutkan bahwa daun sirih yang tumbuh di Manila dan Jawa mengandung pati, gula, *tannin*, dan enzim *amylase*. Kandungan senyawa fenol juga sangat banyak dalam daun sirih sehingga memberikan sensasi hangat dan segar di mulut serta lambung.¹⁴ Banyak peneliti yang menemukan kandungan senyawa aktif daun sirih. Romouw melakukan penelitian mengenai kandungan alkaloid, flavonoid, fenolik, saponin, dan tanin didapatkan melalui uji masing-masing senyawa.¹⁵ Selain senyawa polar, daun sirih juga mengandung minyak esensial yang terdiri dari *safrole* dan β -*phellandrene*.¹⁶

Arecaidine merupakan senyawa golongan alkaloid.¹⁷ Alkaloid ini bekerja dengan cara meningkatkan inhibisi implus oleh GABA dan β -*alanine*.¹⁸ Senyawa ini diserap oleh tubuh larva melalui kutikula atau tertelan.¹⁰ Pada kondisi normal, GABA akan menduduki reseptornya di *pre-sinaps* yang akan membuka kanal Cl^- sehingga ion Cl^- akan masuk ke intra sel dan terjadilah hiperpolarisasi. Keadaan jumlah *arecaidine* yang banyak pada ekstrak etanol daun sirih akan mengikat reseptor GABA sehingga terjadi hiperpolarisasi yang hebat. Kondisi ini menyebabkan terjadinya penurunan koordinasi otot, kejang, gagal nafas, dan kematian.¹⁸

Saponin berasal dari bahasa latin *sapo*, *saponis*: *soap* yang berarti sabun. Saponin masuk melalui mulut larva hingga ke saluran pencernaan. Organ target dari senyawa ini adalah membran peritrofik di usus tengah yang menghasilkan enzim-enzim pencernaan. Senyawa ini diketahui mempunyai kemampuan untuk merusak membran sel namun mekanisme pastinya belum diketahui. Para ahli berpendapat bahwa ikatan saponin dengan membran sel menyebabkan perubahan struktur membran sehingga proses osmosis berlangsung. Hal ini dapat mengubah tegangan permukaan sel karena air masuk ke dalam sel. Sel akan pecah sehingga larva gagal dalam mencerna makanan sebagai sumber energi.¹⁹

Eugenol dan *hydroxychavicol* adalah turunan dari senyawa golongan fenolik. Penelitian yang dilakukan oleh Singtongratana menggunakan metode *HPLC* menemukan kandungan dua senyawa tersebut dalam daun sirih.²⁰ Kedua senyawa tersebut

merupakan senyawa yang sering dipakai sebagai bahan campuran pestisida dan *repellent*. *Eugenol* dan *chavibetol* diketahui dapat menyebabkan iritasi pada mata dan kulit. Apabila kulit terpapar secara kronis oleh *eugenol* dan *chavibetol*, maka dapat menyebabkan eritema pada kulit.²¹

Safrole merupakan salah satu minyak esensial yang terkandung di dalam daun sirih. Efek yang ditimbulkan senyawa ini adalah mekanisme neurotoksik. Para ahli menyebutkan bahwa mekanisme kematian pada serangga dapat disebabkan penghambatan asetilkolinesterase dan modulasi alosterik positif GABA. Aktivasi reseptor GABA oleh neurotransmiternya menyebabkan pembukaan kanal Cl⁻ dan memicu terjadinya hiperpolarisasi yang akan menghambat potensial aksi. Aktivasi reseptor GABA ini menyebabkan depresi susunan saraf pusat berupa konvulsi.²²

Pada penelitian ini, peneliti tidak melakukan teknik isolasi untuk memisahkan senyawa-senyawa aktif tersebut sehingga tidak bisa dipastikan senyawa mana yang lebih berpotensi sebagai larvasida. Kemungkinan komponen senyawa aktif tersebut bekerja secara sinergis sehingga menyebabkan kematian pada larva.

Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Ardiyansyah pada tahun 2015 didapatkan bahwa konsentrasi infusa daun sirih yang efektif membunuh larva *Aedes aegypti* adalah 7 mL/100 mL dan 8 mL/100 mL karena pada konsentrasi tersebut dapat membunuh 90-100% populasi larva.⁸ Penelitian yang dilakukan Betriyon dan Yahya pada tahun 2013 konsentrasi serbuk daun sirih yang menyebabkan kematian 50% dari populasi larva adalah 0,03 (300 ppm) sampai 0,04% (400 ppm).⁷ Pada penelitian yang dilakukan oleh Martha Kaihena pada tahun 2010 menyebutkan bahwa ekstrak etanol daun sirih (*Piper betle* L.) dapat membunuh 50% populasi larva *Anopheles* sp. dan *Culex* sp. pada konsentrasi 0,012% (120 ppm) dan 0,011% (110 ppm). Dari hasil penelitian tersebut dapat dipahami bahwa ekstrak etanol memiliki daya larvasida nabati tidak hanya pada larva *Aedes aegypti* juga pada larva nyamuk lain. Menurut Natawigena (2010) efek larvasida ekstrak etanol lebih tinggi pada larva *Culex* sp. dipengaruhi morfologi larva yakni ukuran larva. Semakin besar ukuran larva maka akan semakin tahan terhadap insektisida.⁹ Penelitian ini sejalan

dengan penelitian ekstrak daun sirih (*Piper betle* L.) terhadap larva instar III dan IV *Culex* sp. yang dilakukan oleh Syabila Fanya Maharani yakni LC_{50} pada 0,092% (922,3 ppm) dan LC_{90} pada konsentrasi 0,186% (1863 ppm).²³ Hasil tersebut tidak jauh berbeda dengan hasil yang didapatkan oleh peneliti diduga karena ukuran larva *Aedes aegypti* dan *Culex* sp. instar III dan IV $\pm$ 5mm dan $\pm$ 6 mm.²⁴

Pada penelitian ini digunakan larva instar III dan IV *Aedes aegypti* karena pada tahap ini larva nyamuk sudah dalam ukuran tubuh yang besar, toleransi terhadap daya racun ekstrak yang diberikan besar, serta tidak mudah mati apabila diberikan tindakan mekanik sehingga hasil yang diperoleh nantinya tidak positif palsu. mekanik sehingga hasil yang diperoleh nantinya tidak positif palsu.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa LC_{50} ekstrak etanol daun sirih terhadap larva *Aedes aegypti* adalah 467,441 ppm dan LC_{90} ekstrak etanol daun populasi larva *Aedes aegypti* adalah 869,412 ppm.

DAFTAR PUSTAKA

1. Suhendro, Nainggolan L, Chen K, Pohan H. Demam berdarah dengue. Dalam: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, eds. VI. Jakarta Pusat: Internal Publishing; 2014. p. 539-48.
2. Nimmannitya S. Dengue and dengue haemorrhagic fever. Manson's tropical disease eds. XXII. Philadelphia: W.B. Saunders Ltd.; 2008. p. 753-61.
3. Dinas Kesehatan Kota Pekanbaru. Data penyakit demam berdarah dengue Kota Pekanbaru 2016-2017. Pekanbaru: Dinas Kesehatan Kota Pekanbaru; 2018
4. Centers for Disease Control and Prevention. Mosquito life cycle. 2012. <https://www.cdc.gov/mosquitoes/about/life-cycles/index.html>
5. Patra B, Das M, Dey S. A review on *Piper betle* L. Journal of Medicinal Plants Studies. 2016; 4(6): 185-92.

6. Carolla N, Noventi W. Potensi ekstrak daun sirih hijau sebagai alternatif terapi acne vulgaris. Majorit. Februari 2016; 5(1): 140-5.
7. Betriyon, Yahya. Potensi serbuk daun sirih sebagai larvasida nyamuk *Aedes aegypti*. Loka Litbang Pengendalian Penyakit Penyakit Bersumber Binatang. Juni 2013:20-8.
8. Ardiansyah. Efektivitas larvasida infusa daun sirih (*Piper betle* L.) terhadap mortalitas larva nyamuk *Aedes aegypti* [Skripsi]. Universitas Tanjungpura. 2015.
9. Wahyuni D. Larvicidal activity of essential oils of *Piper betle* from the Indonesian plants against *aedes aegypti* l. Journal of Applied Environmental and Biological Science. 2012; 2 (6): 249-54.
10. Kaihena M, Laliatu V, Nindatu M. Efektivitas ekstrak etanol daun sirih (*Piper betle* L.) terhadap mortalitas larva nyamuk anopheles sp. dan culex. Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Molluca Medica. 1979-6358.
11. Pusat Data dan Informasi Iklim. [database on the Internet]. Grafik iklim. Dapat diunduh dari: <https://en.climate-data.org/asia/indonesia/east-java/jember-50421/#climate-table>.
12. Hendryani R, Luthfi M, Hawa L. Efek antioksidan daun sirih merah kering (*Piper crotatum*) dengan metode pra-perlakuan ultrasonic assisted extraction (kajian perbandingan jenis pelarut dan lama ekstraksi). Jurnal Bioproses Komoditas Tropis. 2015; 3(2): 33-8.
13. Yuliantari N. Pengaruh suhu dan waktu ekstraksi terhadap kandungan flavonoid dan aktivitas antioksidan daun sirsak (*Annona muricata* L.) menggunakan ultrasonik. [Skripsi]. Universitas Udayana. 2017.
14. Chopra R, Handa K, Kapur L. *Piper betle* linn. Chopra's Indigenous Drugs of India eds. II. Kolkata: Academic Publisher; 2006. p. 371-7. Rumouw D. Identifikasi analisis kandungan fitokimia tumbuhan alam berkhasiat obat yang dimanfaatkan masyarakat sekitar kawasan hutan lindung sahedaruman. Jurnal LPPM Bidang Sains dan Teknologi. November. 2017; 4(2): 53-66.
15. Rekha V, Kollipara M, Srinivasa B, Bharath Y, Pulicherla K. A review on *Piper betle* L. ∴ Nature's Promising Medicinal Reservoir. American Journal of Ethnomedicine. 2014; 1(5): 276-289.
16. Chu N. Effect of betel chewing on the central and autonomic nervous systems. Journal of Biomedical Science. 2000; 8: 229-36.
17. Lodge D, Johnston G, Curtis D, Brand S. Effects of the areca nut constituents arecaine and guvacine on the action of GABA in the cat central nervous system. Brain Res. 1977; 136: 513– 22.
18. Chaieb I. Saponins as insecticides: a review. Tunisian Journal of Plant Protection. 2010; 5 : 39- 50.
19. Singtongratana N, Vadhanasin S, Singkhonrat J. Hydroxychavicol and eugenol profiling of betel leaves from *Piper betle* L. obtained by liquid-liquid extraction and supercritical fluid extraction. Kasetsart J. 2013; 47 (4): 614-23.
20. Brian P, Jennifer A. Eugenol profile active ingredient eligible for minimum risk pesticide use. Cornell University. Wang Y, Guo S, Cao J, Pang X, Zhang Z, Chen Z. Toxic and repellent effects of volatile phenylpropenes from asarum heterotropoides on *Lasioderma serricornis* and *Liposcelis bostrychophila*. 2018.
21. Maharani S. Efektivitas ekstrak daun sirih (*Piper betle* L.) sebagai larvasida terhadap larva culex sp instar iii/iv. [Skripsi]. Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah. 2016.
22. Loren I. Toksisitas campuran ekstrak daun sirih dan ekstrak biji srikaya terhadap mortalitas larva nyamuk *Aedes aegypti*. [Skripsi]. Universitas Jember; 2016.

Penilaian *Erection Hardness Score* Pasien *Benign Prostatic Hyperplasia* yang Ditangani dengan Tamsulosin dan Kombinasi Tamsulosin-Dutasteride

Joko Pitoyo^{1,2*}, Bambang S. Noegroho¹, Ricky Adriansjah¹

ABSTRACT

The goal of Benign Prostate Hyperplasia (BPH) therapy is to relieve symptoms and maintain disease progression as well as the side effects of drugs and their benefits for improving the quality of life and sexual quality. This study aimed to assess the effect of tamsulosin therapy with combination therapy of tamsulosin and dutasteride on the erection hardness score (EHS) in men with LUTS due to BPH. This study is a cross-sectional study which assesses and compares differences in erection hardness scores (EHS) of patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) before and after tamsulosin therapy and the combination of tamsulosin + dutasteride. After three months of therapy, the group of subjects given tamsulosin had an IPSS score of 12.87 (p=0.00), IIEF-5 15.43 (p=0.51), EHS 2.6 (p=0.08), while the tamsulosin + dutasteride group had an IPSS score 12.53(p=0.00), IIEF-5 15.83 (p=0.02), and EHS 2.6 (p=0.01). The decrease in EHS was more statistically significant in treatment with tamsulosin + dutasteride combination therapy compared with tamsulosin monotherapy, this was due to the effect of each drug combined.

Keywords: Benign Prostate Hyperplasia, Tamsulosin, Tamsulosin-Dutasteride

Lower urinary tract symptoms (LUTS) pada pria usia lanjut selalu diasumsikan secara langsung atau tidak langsung berhubungan dengan *benign prostatic hyperplasia* (BPH), *benign prostatic enlargement* (BPE) atau *benign prostatic obstruction* (BPO).¹ Insidensi LUTS akibat BPH meningkat pada pria usia lanjut, dimana mencapai 40% pada pria dekade kelima dan 90% pada pria dekade kesembilan.²

Prevalensi LUTS di Amerika Serikat sekitar 31-36% pada pria berusia 60-69 tahun dan 44% pada pria diatas 70 tahun.³ Prevalensi LUTS dan disfungsi seksual meningkat pada pria usia lanjut. Selain itu, banyak studi epidemiologi yang menyatakan bahwa beratnya LUTS merupakan faktor krusial untuk terjadinya disfungsi seksual dan hal ini tidak tergantung dengan umur atau kelainan pemberat lain seperti kardiovaskuler.⁴ Suatu penelitian di Inggris menyebutkan bahwa insidensi disfungsi ereksi pada pria usia 18 sampai 75 tahun berkisar 13 -39%

dengan faktor risiko antara lain penyakit jantung, obesitas, sindroma metabolik, hiperkolesterolemia, merokok dan *sedentary life*.⁵⁻⁷ Prevalensi disfungsi ereksi secara dramatis meningkat pada pria usia lanjut, menurut *Massachusetts Male Aging Study* (MMAS) prevalensinya meningkat tiga kali lipat dari 5% pada usia 40 tahun menjadi 15% pada pria usia 70 tahun.⁸

Pengobatan LUTS yang disebabkan oleh BPH dapat mempengaruhi seksualitas. Tujuan terapi BPH selain untuk menghilangkan gejala dan menjaga progresifitas penyakit, juga perlu dipikirkan mengenai efek samping obat dan manfaatnya untuk peningkatan kualitas hidup dan kualitas seksual.⁹ Penghambat alfa (*α-blocker*) seperti alfuzosin, doxazosin, tamsulosin dan terazosin adalah obat lini pertama untuk pengobatan LUTS akibat BPH.¹⁰

Fungsi seksual adalah sesuatu yang kompleks, mencakup beberapa hal seperti gairah seksual (libido), fungsi ereksi dan fungsi ejakulasi. Fungsi ereksi dan ejakulasi sering berkurang pada pasien dengan BPH dan dapat berdampak pada kualitas hidup. Oleh karena itu, pengobatan LUTS akibat BPH harus bertujuan untuk mempertahankan atau bahkan mengembalikan fungsi seksual. Pada studi kontrol dengan plasebo, obat golongan *α-blocker*

* Penulis Korespondensi : jokopitoyodr@gmail.com

¹ Departemen Urologi, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran / RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung, Indonesia

² KJFD Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia

tidak memiliki efek besar terhadap penurunan gairah seksual. Laporan mengenai fungsi ereksi masih belum konsisten dan masih kontroversial, dan terdapat efek yang menguntungkan serta merugikan yang dilaporkan, tetapi disfungsi ereksi (DE) dapat terjadi pada beberapa pasien tanpa perbedaan yang jelas antar jenis obat. Disfungsi ejakulasi selama pengobatan dapat terjadi secara relatif. Hal ini lebih sering terjadi pada pengobatan dengan tamsulosin daripada dengan obat lain dari golongan ini, namun perbedaan tidak cukup besar dan tidak secara konsisten dapat dideteksi dalam studi perbandingan langsung.¹⁰

Pengobatan untuk LUTS mempunyai efek yang berbeda-beda terhadap disfungsi ereksi (DE) dan disfungsi ejakulasi (EjD) tergantung dari jenis obat yang diberikan. Obat golongan *5 α -reduktase inhibitors* dapat menyebabkan DE, EjD dan penurunan libido, sedangkan obat golongan *α -blocker* menyebabkan disfungsi seksual dalam tingkat yang rendah, kecuali tamsulosin yang dapat menyebabkan berkurangnya volume ejakulasi atau bahkan tidak terdapat cairan ejakulasi.¹¹

Pada sebuah studi metaanalisis terakhir oleh AUA, *5 α -reductase inhibitors* tipe II (finasteride), dikaitkan dengan peningkatan insidensi disfungsi ereksi (8%), penurunan libido (5%) dan disfungsi ejakulasi (4%) dibandingkan dengan plasebo masing-masing 4%, 3% dan 1%.⁹ Selain itu, dalam suatu studi komparatif langsung selama satu tahun lamanya terhadap 1630 pasien dengan LUTS, dutasteride (tipe I dan II) dan finasteride (tipe II) menunjukkan nilai sebanding terhadap insidensi DE (masing-masing 7 dan 8%), penurunan libido (5 dan 6%), EjD (masing-masing 1%) dan ginekomastia (masing-masing 1%).¹²

Efek dari terapi LUTS akibat BPH terhadap *erection hardness score* (EHS) belum diketahui dan belum pernah diteliti, baik untuk obat dari golongan *α -blocker* (tamsulosin), *5 α -reductase inhibitors* (dutasteride), atau kombinasi keduanya. Oleh sebab itu, tujuan penelitian ini adalah untuk menilai efek terapi tamsulosin dengan terapi kombinasi tamsulosin dan dutasteride terhadap *erection hardness score* (EHS) pada pria LUTS akibat BPH.

METODE

Penelitian ini merupakan *cross sectional study* yang dilakukan di Poliklinik Urologi RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung dengan diagnosis BPH yang datang ke Poliklinik Urologi RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung. Subyek penelitian adalah populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memiliki kriteria eksklusi. Kriteria inklusi penelitian ini adalah pria berusia lebih atau sama dengan 50 tahun, memiliki keluhan LUTS akibat BPH, dan bersedia menjadi subyek penelitian dan menandatangani lembar formulir persetujuan (*informed consent*). Kriteria eksklusi penelitian ini adalah subjek yang telah mendapatkan terapi medikamentosa BPH lebih dari 30 hari; memiliki riwayat tindakan operasi akibat BPH; keadaan umum yang buruk atau menderita penyakit sistemik berat; secara klinis diduga suatu keganasan atau kanker prostat; memiliki kendala atau kesulitan untuk datang pada kunjungan berobat ke poliklinik selanjutnya; dan memiliki riwayat atau menderita hipertensi, diabetes mellitus, penyakit jantung, hiperkolesterol atau gangguan jiwa.

Jumlah subyek dalam penelitian ini sebanyak 60 sampel, dengan masing-masing 30 sampel untuk satu jenis perlakuan. Jumlah sampel ini didapatkan dari perhitungan rumus kausal-perbandingan dimana masing masing subyek dilakukan penilaian sebelum dan sesudah perlakuan. Subyek didapatkan secara sukarela setelah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Setelah itu dilakukan penjelasan kepada subyek mengenai maksud dan tujuan dari penelitian, setelah subyek memahami dan bersedia mengikuti dan menjadi subyek penelitian, subyek diminta untuk menandatangani formulir persetujuan (*informed consent*).

Setelah itu dilakukan anamnesis secara lengkap mengenai keluhan atau gangguan berkemih (LUTS), riwayat penyakit lain seperti: hipertensi, diabetes melitus, penyakit jantung, gangguan atau penurunan fungsi ginjal, alergi, penyakit liver, penyakit saraf, serta anamnesis mengenai riwayat penyakit dan kelainan di bidang urologi seperti tumor prostat, tumor kandung kemih, batu kandung kemih, striktur uretra, dan adanya riwayat operasi prostat sebelumnya. Selanjutnya dilakukan anamnesis mengenai riwayat penggunaan dan pemakaian obat-obatan sebelumnya, serta riwayat alergi obat-obatan.

Selanjutnya dilakukan pemeriksaan fisik umum mulai dari kepala sampai dengan kaki, pemeriksaan status urologi yang terdiri atas pemeriksaan fisik pada regio *flank* (kedua pinggang), suprapubis, genitalia eksterna dan colok dubur.

Setelah itu dilakukan pengambilan dan pengisian data untuk menilai skor IPSS, skor IIEF-5, dan EHS. Kemudian dilakukan pemeriksaan laboratorium yang terdiri dari pemeriksaan urinalisis dan pemeriksaan darah yang terdiri atas: hemoglobin, leukosit, trombosit, kadar gula darah puasa, gula darah 2 jam setelah makan, natrium, kalium, klorida, PSA, kolesterol, trigliserida, HDL dan LDL. Pemeriksaan penunjang lain yang dilakukan terdiri atas : pemeriksaan pancaran urin dengan uroflowmetri, ultrasonografi (USG) buli-buli dan prostat secara transabdominal dan pemeriksaan USG prostat secara transrektal atau *Transrectal Ultrasound of the Prostate* (TRUS-P) dengan atau tanpa biopsi sesuai indikasi.

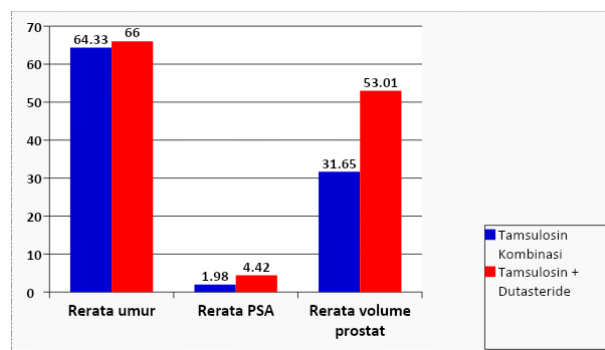
Subyek kemudian diberikan terapi tamsulosin dengan dosis 1 x 0,4 mg atau diberikan terapi kombinasi tamsulosin 0,4 mg + dutasteride 0,5 mg. Pemilihan jenis terapi berdasarkan volume prostat dari hasil pemeriksaan *Transrectal Ultrasound of the Prostate* (TRUS-P) yaitu untuk volume prostat <35 cc diberikan monoterapi tamsulosin dan untuk volume prostat ≥ 35 cc diberikan terapi kombinasi tamsulosin-dutasteride. Pengobatan diberikan selama 3 bulan, setelah 3 bulan dilakukan pemeriksaan ulang terhadap subyek yang terdiri atas

pemeriksaan pancaran urin dengan uroflowmetri, pemeriksaan skor IPSS, skor IIEF-5, dan EHS.

Analisis data untuk menguji efek terapi tamsulosin dibandingkan dengan terapi kombinasi tamsulosin-dutasteride terhadap *erection hardness score* (EHS) pada pengobatan pasien LUTS akibat BPH dilakukan dengan menggunakan uji *Wilcoxon test*.

HASIL

Karakteristik subyek penelitian berdasarkan umur, PSA dan volume prostat penderita BPH yang ditangani dengan tamsulosin dan kombinasi tamsulosin-dutasteride di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung dapat juga dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Karakteristik Subyek Penelitian berdasarkan Umur, PSA dan Volume Prostat

Tabel 1. Hasil pemeriksaan IPSS penderita BPH sebelum dan setelah terapi tamsulosin dan terapi kombinasi tamsulosin-dutasteride

Variabel	Sebelum diberikan terapi	Setelah 3 bulan diberikan terapi	Nilai p
Skor IPSS			
Tamsulosin (n=30)	16,43 $\pm$ 6,317	12,87 $\pm$ 5,257	0,000 *)
Tamsulosin + dutasteride (n=30)	16,40 $\pm$ 6,856	12,53 $\pm$ 5,335	0,000 **)

ket.: *) t test

**) wilcoxon test

Gambaran hasil pemeriksaan IPSS penderita BPH yang ditangani dengan tamsulosin dan kombinasi tamsulosin-dutasteride di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung dapat dilihat pada tabel 1. Terdapat penurunan skor IPSS pada masing-masing kelompok setelah mendapat terapi tamsulosin

ataupun terapi kombinasi tamsulosin + dutasteride. Pada kelompok yang di terapi dengan tamsulosin; rerata skor IPSS sebelum terapi 16,43 dan terjadi penurunan menjadi 12,87 setelah diberikan terapi, sedangkan pada kelompok yang mendapat terapi kombinasi tamsulosin + dutasteride; rerata skor IPSS

sebelum terapi 16,40 dan terjadi penurunan menjadi 12,53 setelah diberikan terapi. Penurunan skor IPSS secara statistik bermakna pada kedua kelompok (nilai p 0,000).

Selain itu, hasil pemeriksaan uroflometri pada masing-masing kelompok setelah mendapat terapi tamsulosin ataupun terapi kombinasi tamsulosin + dutasteride juga mengalami perbaikan (tabel 2). Pada kelompok yang di terapi dengan tamsulosin, sebelum terapi rerata Q max: 9,153, rerata Q ave : 6,930 dan rerata PVR : 41,48, dan terjadi perbaikan rerata Q max : 10,700, rerata Q ave : 8,700 dan

rerata PVR : 29,113 setelah diberikan terapi, sedangkan pada kelompok yang mendapat terapi kombinasi tamsulosin + dutasteride; rerata Q max : 10,302, rerata Q ave : 7,723 dan rerata PVR : 56,948 sebelum terapi dan terjadi perbaikan rerata Q max: 11,233, rerata Q ave : 8,820 dan rerata PVR : 43,736. Perbaikan kualitas berkemih yang ditunjukkan pada hasil pemeriksaan uroflometri ini secara statistik bermakna pada kedua kelompok. Pada kelompok tamsulosin (nilai p 0,000) dan pada kelompok kombinasi tamsulosin + dutasteride (nilai p 0,001 – 0,005).

Tabel 2. Hasil pemeriksaan Uroflometri (Q max, Q ave dan PVR) penderita BPH sebelum dan setelah diberikan terapi tamsulosin dan kombinasi tamsulosin + dutasteride

Variabel	Sebelum diberikan terapi	Setelah 3 bulan diberikan terapi	Nilai p
Uroflometri			
Tamsulosin (n=30)			
Q max	9,153 $\pm$ 2,613	10,700 $\pm$ 2,230	0,000 *)
Q ave	6,930 $\pm$ 2,097	8,700 $\pm$ 1,704	0,000 *)
PVR	41,48 $\pm$ 28,86	29,113 $\pm$ 20,131	0,000 **)
Tamsulosin + dutasteride (n=30)			
Q max	10,303 $\pm$ 3,901	11,233 $\pm$ 2,787	0,005 *)
Q ave	7,723 $\pm$ 3,589	8,820 $\pm$ 1,882	0,001 **)
PVR	56,948 $\pm$ 35,998	43,736 $\pm$ 25,525	0,001 *)

ket.: *) t test

**) wilcoxon test

Skor IIEF-5 pada masing-masing kelompok setelah mendapat terapi tamsulosin ataupun terapi kombinasi tamsulosin + dutasteride juga mengalami penurunan (tabel 3). Pada kelompok yang di terapi dengan tamsulosin; rerata IIEF-5 sebelum terapi adalah 15,73 dan terjadi penurunan menjadi 15,43 setelah diberikan terapi, sedangkan pada kelompok yang mendapat terapi kombinasi tamsulosin + dutasteride; rerata IIEF-5 sebelum terapi adalah 16,63 dan terjadi penurunan menjadi 15,83 setelah diberikan terapi. Penurunan skor IIEF-5 ini terjadi pada masing-masing kelompok terapi, tetapi secara statistik bermakna pada terapi kombinasi tamsulosin + dutasteride (nilai p 0,025), sedangkan pada kelompok yang mendapat terapi tamsulosin terjadi penurunan skor IIEF-5 tetapi secara statistik tidak bermakna (nilai p 0,515).

Selain itu, terjadi perburukan pada nilai EHS pada masing-masing kelompok setelah mendapat terapi tamsulosin ataupun terapi kombinasi tamsulosin + dutasteride (tabel 3). Pada kelompok yang di terapi dengan tamsulosin; rerata EHS sebelum terapi adalah 2,70 dan terjadi penurunan menjadi 2,60 setelah diberikan terapi, sedangkan pada kelompok yang mendapat terapi kombinasi tamsulosin + dutasteride; rerata EHS sebelum terapi adalah 2,80 dan terjadi penurunan menjadi 2,60 setelah diberikan terapi. Perburukan nilai EHS yang ditunjukkan dengan terjadinya penurunan skor secara statistik bermakna pada terapi kombinasi tamsulosin + dutasteride (nilai p 0,014). Sedangkan pada kelompok yang mendapat terapi tamsulosin terjadi penurunan nilai EHS tetapi secara statistik tidak bermakna (nilai p 0,083).

Tabel 3. Hasil pemeriksaan IIEF-5 dan EHS penderita BPH sebelum dan setelah diberikan terapi tamsulosin dan terapi kombinasi tamsulosin + dutasteride

Variabel	Sebelum diberikan terapi	Setelah 3 bulan diberikan terapi	Nilai p
Skor IIEF-5			
Tamsulosin (n=30)	15,73 ± 5,324	15,43 ± 5,197	0,515 *)
Tamsulosin + dutasteride (n=30)	16,63 ± 4,731	15,83 ± 4,956	0,025 **)
Nilai EHS			
Tamsulosin (n=30)	2,70 ± 0,915	2,60 ± 0,932	0,083*)
Tamsulosin + dutasteride (n=30)	2,80 ± 0,925	2,60 ± 0,968	0,014*)
ket.: *) t test			
**) wilcoxon test			

PEMBAHASAN

5 α -reductase inhibitors (finasteride, dutasteride) bekerja dengan menghambat konversi testosteron menjadi *5 α -dihidrotestosteron* (DHT). Obat ini direkomendasikan untuk mengobati LUTS pada pria dengan pembesaran prostat. Obat ini efektif dalam mengurangi ukuran prostat, serum PSA dan menurunkan kejadian retensi urin akut serta menurunkan kebutuhan tindakan pembedahan.¹³⁻¹⁷ Efek samping dari *5 α -reductase inhibitors* adalah terkait dengan fungsi seksual termasuk penurunan libido, disfungsi ereksi (DE) dan disfungsi ejakulasi (EjD) dan ginekomastia.¹³⁻¹⁷ Patofisiologi terjadinya peningkatan disfungsi seksual akibat *5 α -reductase inhibitors* tidak diketahui secara pasti, tetapi mungkin berkaitan dengan pengurangan DHT. Ada suatu penelitian yang membandingkan antara tikus normal dengan tikus yang dikebiri, pada tikus yang dikebiri menunjukkan reaktivitas yang lebih besar stimulasi α 1-adrenoseptor.¹⁸ Hal ini menunjukkan bahwa ekspresi androgen merangsang nitrit oksida sintesis (NOS) di dalam korpus kavernosum tikus, dan DHT lebih kuat daripada testosteron dalam meningkatkan NOS.¹⁹ Namun sampai sejauh ini dari pengamatan secara klinis belum didapatkan relevansi akan hal ini.

Begitu juga dengan semua obat golongan *α -blocker* (alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, terazosin) yang direkomendasikan untuk mengobati LUTS memiliki efektivitas klinis yang sama, namun berbeda dalam hal profil efek samping. Kehadiran α 1-adrenoseptor pada dinding pembuluh darah, dapat menimbulkan vasodilatasi perifer dalam berbagai tingkat, sehingga menimbulkan keluhan sakit kepala, malaise, hipotensi ortostatik atau sinkop. Kejadian ini lebih sering muncul pada *α -blocker* lama

(doxazosin, terazosin) yang dapat digunakan untuk mengobati hipertensi dan LUTS, daripada golongan yang baru (alfuzosin, tamsulosin) yang diindikasikan secara eksklusif untuk mengobati LUTS.¹³ *Alpha-blocker* juga memiliki efek yang berbeda terhadap fungsi seksual. Pada metaanalisis AUA,¹³ keempat obat dari golongan *α -blocker* menunjukkan insidensi penurunan libido (1-3%) dan disfungsi ereksi (3-5%) tetapi tamsulosin dikaitkan dengan tingginya kejadian disfungsi ejakulasi (10%) dibandingkan dengan *α -blocker* lain yaitu (0-1%). Tingginya insidensi disfungsi ejakulasi, berdasarkan laporan spontan pasien dalam uji klinis dan berhubungan dengan dosis serta pengobatan jangka panjang. Meskipun meluasnya penggunaan *α -blocker* pada pria usia lanjut dengan LUTS akibat BPH, sedikit yang diketahui tentang mekanisme tamsulosin dalam merusak fungsi ejakulasi. Pendapat konvensional menyatakan bahwa disfungsi ejakulasi disebabkan oleh relaksasi leher kandung kemih, menyebabkan retrograde ejakulasi. Dengan demikian, disfungsi yang disebabkan oleh tamsulosin dapat dianggap sebagai penanda keberhasilan pengobatan LUTS, meskipun telah terbukti bahwa semua *α -blocker* memiliki khasiat yang sama.¹³⁻¹⁴

Orgasme adalah proses otak yang terjadi dalam kondisi normal bersamaan dengan pengeluaran cairan sperma. Tahap emisi ejakulasi dikendalikan oleh serebral dan mungkin setelah adanya stimulasi erotis fisik dan visual.²⁰ Sfingter uretra eksternal dan otot dasar panggul ikut terlibat dalam fase pengeluaran dan hanya diperintahkan oleh sistem saraf somatik.

Ada dua hipotesis yang berbeda yaitu perifer dan sentral, kedua hipotesis ini saat ini telah diamati dan direkomendasikan untuk menjelaskan disfungsi

ejakulasi akibat tamsulosin. Yang pertama adalah hipotesis perifer. Alpha 1A-adrenoseptor tersebar luas di semua organ yang berpartisipasi dalam fase emisi (epididimis, vas deferens, vesikula seminalis, kelenjar prostat, uretra pars prostatica dan leher kandung kemih). Ini berarti bahwa α 1A-adrenoseptor berperan pada fase emisi ejakulasi. Tamsulosin yang merupakan *α 1-adrenoseptor blocker* menunjukkan beberapa selektivitas α 1A dapat mempengaruhi tahap pertama dari ejakulasi. Suatu penelitian telah dilakukan untuk menguji hipotesis ini dalam model tikus, untuk mengetahui dan menyelidiki kontraksi vesikula seminalis.²¹ Alasan untuk memilih vesikula seminalis sebagai target organ adalah bahwa 50-80% dari volume cairan sperma berasal dari vesikula seminalis, prostat hanya berkontribusi 15-30% dan kelenjar Cowper dan testis < 1%. Peningkatan tekanan vesikula seminalis, seperti halnya menyerupai fase emisi dari ejakulasi, yang diinduksi oleh tindakan pembiusan dengan rangsangan listrik pada nervus hipogastrikus, sebelum dan setelah injeksi intravena tamsulosin ke dalam pembuluh darah (3 dan 10 μ g/kg) atau alfuzosin (3 dan 10 μ g/kg). Kedua dosis tamsulosin secara signifikan menurunkan kontraksi dari vesikula seminalis, sedangkan kedua dosis alfuzosin hanya memiliki sedikit efek. Karena vesikula seminalis penyumbang utama volume sperma, seperti halnya efek tamsulosin kemungkinan akan mengurangi secara signifikan jumlah volume ejakulasi. Pada studi lain, efek alfuzosin (10 μ g/kg, i.v) dan tamsulosin (3 μ g/kg, i.v) pada kontraksi epididimis, vas deferens pars prostatica pada tikus, yang diinduksi oleh noradrenalin atau dengan stimulasi saraf.²² Efek tamsulosin dan alfuzosin secara signifikan berbeda, yakni tamsulosin dikaitkan dengan peningkatan abnormal pada kontraksi dari vas deferens pars prostatica, yang kemungkinan akan merubah perkembangan dan emisi dari sperma, sedangkan alfuzosin tidak memiliki efek tersebut.

Hipotesis kedua adalah hipotesis sentral. Baik otak ataupun sumsum tulang belakang sangat penting dalam memicu fase emisi dan fase pengeluaran pada tahapan ejakulasi. Rekaman listrik dari kontraksi otot bulbospongiosus yang terjadi pada manusia selama fase pengeluaran ejakulasi menunjukkan bahwa aktivitas listrik selama ejakulasi sangat terorganisir.²³ Pengiriman 8-OH-DPAT, agonist seperti 5HT 1A dan D2, menghasilkan munculnya aktivitas listrik

pada otot bulbospongiosus, menyerupai apa yang terjadi selama fase pengeluaran ejakulasi.²⁴ Hal ini dapat digunakan sebagai model eksperimental untuk menyelidiki pusat pengendalian ejakulasi. Model eksperimental ini digunakan untuk membandingkan dampak pengiriman sistemik tamsulosin dan alfuzosin pada fase pengeluaran ejakulasi.²⁵ Tamsulosin (1 μ g/kg, i.v.) secara signifikan mengurangi kontraksi otot bulbospongiosus yang diinduksi oleh 8-OH-DPAT, hal ini tidak berubah dengan alfuzosin (10 μ g/kg, i.v). Hipotesis sentral ini sangat masuk akal, karena tamsulosin memiliki afinitas yang kuat untuk 5HT reseptor 1A dan D2, yang keduanya terlibat dalam kontrol pusat ejakulasi. Alpha 1A -adrenoseptor secara luas didistribusikan sepanjang saluran sperma dan saat ini hanya tamsulosin saja yang menunjukkan selektivitas α 1A adrenoseptor. Efek sentral ini dapat diterima, karena tamsulosin juga memiliki afinitas tinggi yang memainkan peran kunci dalam pusat kontrol ejakulasi.

Penelitian mengenai efek terapi BPH terhadap disfungsi seksual secara umum telah dilakukan di beberapa Negara dan memiliki hasil yang sama, tetapi penelitian mengenai efek terapi BPH terhadap kekerasan ereksi secara khusus yang ditunjukkan dari hasil pemeriksaan EHS belum pernah dilakukan.

KESIMPULAN

Pengobatan LUTS akibat BPH dengan monoterapi tamsulosin atau terapi kombinasi tamsulosin-dutasteride menurunkan EHS. Tetapi penurunan EHS secara statistik bermakna pada pengobatan dengan terapi kombinasi tamsulosin-dutasteride dibandingkan dengan monoterapi tamsulosin, hal ini disebabkan oleh efek dari masing-masing obat yang dikombinasikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Chapple CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol* 2006 Apr;49(4): 651-8.
2. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, et al. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984 Sep;132(3):474-

- 9.
3. Chute CG, Panser LA, et al. Prevalence of prostatism: a population based survey of urinary symptoms. *J Urol* 1993;150:85.
4. McVary K. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology. *BJU Int* 2006; 97 (Suppl. 2): 23–8
5. British Society for Sexual Medicine. British Society for Sexual Medicine guidelines on the management of erectile dysfunction. BSSM, 2007. Available at www.bssm.org.uk/downloads/default.asp
6. Dunn K, Croft P, Hackett G. Sexual problems: a study of the prevalence and need for health care in the general population. *Fam Pract* 1998; 15 (6): 519–524.
7. Rosen R, Fisher W, Eardley I et al. The multinational Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) study: I. Prevalence of erectile dysfunction and related health concerns in the general population. *Curr Med Res Opin* 2004; 20 (5): 607–617.
8. Allen D. Seftel. Erectile Dysfunction in the Elderly: Epidemiology, Etiology, and Approaches to Treatment. In: *Male and Female Sexual Dysfunction*. Elsevier Limited. 2004: 238
9. AUA Practice Guidelines Committee. AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendations. *J Urol* 2003; 170: 530–47
10. [Van Dijk MM](#), [de la Rosette JJ](#), [Michel MC](#). In: Effects of alpha(1)-adrenoceptor antagonists on male sexual function.
11. Giuliani F. Impact of medical treatments for benign prostatic hyperplasia on sexual function. *BJU Int*. 2006;97 Suppl 2:34-8.
12. Andriole GL, Kirby R. Safety and tolerability of the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2003; 44: 82–8
13. AUA Practice Guidelines Committee. AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendations. *J Urol* 2003; 170: 530–47
14. Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, Sanz CR, Emberton M, de la Rosette JJ. EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines). *Eur Urol* 2004; 46: 547–54
15. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *New Engl J Med* 1998; 338: 557–63
16. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *New Engl J Med* 2003; 349: 2387–98
17. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC et al. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002; 60: 434–41
18. Reilly CM, Stopper VS, Mills TM. Androgens modulate the alphaadrenergic responsiveness of vascular smooth muscle in the corpus cavernosum. *J Androl* 1997; 18: 26–31
19. Park KH, Kim SW, Kim KD, Paick JS. Effects of androgens on nitrite oxide mRNAs in rat corpus cavernosum. *BJU Int* 1999; 83: 327–33
20. Giuliano F, Clement P. Physiology of ejaculation: emphasis on serotonergic control. *Eur Urol* 2005; 48: 408–17
21. Giuliano F, Bernabé J, Droupy S, Alexandre L, Allard J. A comparison of the effects of tamsulosin and alfuzosin on neurally evoked increases in bladder neck and seminal vesicle pressure in rats. *BJU Int* 2004; 93: 605–8
22. Tambaro S, Ruiu S, Dessi C, Mangeau R, Marchese G, Pani L. Evaluation of tamsulosin and alfuzosin activity in the rat vas deferens: relevance to ejaculation delays. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 312: 710–7

23. Gerstenberg TC, Levin RJ, Wagner G. Erection and ejaculation in man. Assessment of the electromyographic activity of the bulbocavernosus and ischiocavernosus muscles. *Br J Urol* 1990; 65: 395–402
24. Clement P, Bernabe J, Kia HK, Alexandre L, Giuliano F. D2-like receptors mediate the expulsion phase of ejaculation elicited by 8-hydroxy-2-(di-N propylamino) tetralin (8-OH-DPAT) in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 316: 830–4
25. Giuliano F, Bernabé J, Laurin M et al. Tamsulosin impairs bulbospongiosus muscle contractions induced by central injection of 8-OH-DPAT in anaesthetized rats while alfuzosin does not. *J Urol* 2005; 173 (Suppl.): 391, A1444

Rare Case: Ovarian Cysts in Child

Tubagus Odih R Wahid

ABSTRACT

An ovarian cyst is a sac filled with liquid or semiliquid material that arises in an ovary. Those cysts were mostly found in women aged 20-50 years. The incidence is 10: 100.000 women. This report reports a case of a child patient aged two years who came to Arifin Achmad Hospital with a chief complaint there is a mass in the lower abdomen area. From the physical examination, the lump in the lower abdomen area was obtained. We performed, laparotomy exploration with cystectomy and found a left ovarian cyst size 12 x 12 x 15 cm.

Keywords: ovarian cysts, child, rare case

An ovarian cyst is a sac filled with liquid or semiliquid material that arises in an ovary. Regular physical examinations and ultrasonography technology may improved The number of diagnoses of ovarian cysts.¹ Ovarian cysts are rare cases in the pediatric cohort, with extreme variation in presentation, and complications arising from inadequate management may impair reproductive function in the future. The incidence of ovarian cysts in children varies with the age of the patient: 17% of lesions diagnosed within the first 4 years of life; 28% of lesions were diagnosed at 5 – 9 years of age, and 55% of lesions were diagnosed at 10 – 18 years of age.² In children and adolescents it usually appears during the neonatal period, with a peak incidence in the first year of life, or around the time of menarche.

Most cysts are benign and will heal spontaneously. They can present with pain, but usually, it is an incidental finding.³ Gynecological malignancies account for about 3% of all cancers in children. The incidence of ovarian tumors in the pediatric age group is only 1% of childhood malignancies. Ovarian cysts originate from mature follicles and were previously considered uncommon in the first year of life.⁴

The etiology of ovarian cysts varies based on the developmental stage of the patient and the specific hormonal stimulation present.⁵ Ovarian cysts present either as an asymptomatic incidental finding or with a variety of symptoms. The most common complaints are abdominal pain and distension, with 30% of patients presenting with pain. A retrospective review of 203 cases of ovarian cysts in girls under 18 years of age showed that 12% presented as emergency cases and 88% as routine referrals..³

Most ovarian cysts, however, appear during infancy and adolescence, which is a period of hormonally active development. Most function and recover without treatment. However, ovarian cysts may signal an underlying malignant process or may distract the clinician from unsafe conditions, such as appendicitis, ovarian torsion, or ectopic pregnancy. (In contrast, there may be an inverse relationship between breast cancer and ovarian cysts.) Once an ovarian cyst is large, painful, persistent, or has radiographic or examination findings, surgery may be required, from time to time resulting in removal of the ovary.¹

Case Report

A 2 years old female child was hospitalized in Arifin Achmad Hospital due to Intra Abdominal Tumor. She was born by cesarean delivery at Milano Hospital, Taluk Kuantan from G3P3A0H2 38-39 weeks gestations. Her birth bodyweight is 3600 gr,

* Corresponding author : tubaguswahid@gmail.com
Department of Paediatric Surgeon, Faculty of Medicine,
Universitas Riau/ District General Hospital Arifin Achmad,
Pekanbaru, Riau, Indonesia
Email : tubaguswahid@gmail.com

length 50 cm. She got full vaccination.

She comes to Pediatric Surgeon Polyclinic with a complaint of a lump on her lower abdomen. Lump knew since 4 months before admission. Lump bigger day by day. No history of abdominal pain. No bowel behavior changes. She was defecated normally and urinating normally.



Picture 1. Clinical picture when the patient comes to the hospital.



Picture 2. Cystic mass on laparotomy findings



Picture 3. After surgical wound closure

On physical examination, she was alert with a normal vital sign. Abdominal inspection: lump on suprapubic region, palpable hard mass diameter 8 cm, mobile, smooth surface. No tenderness and dull percussion. (picture 1)

Laboratory result of the blood test was found: hemoglobin 12,1 g/dL, white blood cell $4,8 \times 10^3/\mu\text{L}$, red blood cell $5,02 \times 10^6/\mu\text{L}$, platelet $356 \times 10^3/\mu\text{L}$, hematocrit 37,7%. Abdomen CT-Scan Non-Contrast showed a mass at the pelvic cavity that extends to the abdomen.

The treatment we performed was the exploratory laparotomy. At the operation, we found a left ovarian cyst size 12 x 12 x 15 cm.

DISCUSSION

Ovarian cysts are benign or malignant tumors found in the ovaries due to hormonal disturbances. Some ovarian cysts are asymptomatic and are identified incidentally by ultrasound. Most of these cysts are benign and less than 10% can be malignant.⁶

The history, in this case, was obtained by a 2-year-old child who came to the hospital with complaints of a lump in the lower abdominal area since 4 months ago. The lump seems to be getting bigger. No abdominal pain and bloating. Based on the theory, the presence of a tumor can cause a

protrusion of the abdomen. However, not all ovarian tumors show symptoms and signs.

In this case, surgery was carried out in the form of exploratory laparotomy. From this procedure, a single-colored cystic mass, the size of a baseball, was found on the left ovary. So, action followed by a cystectomy to remove the cyst. Treatment of cystectomy aims to maintain ovarian function. This is important because children need sufficient estrogen for pubertal development and fertility during adolescence. So it becomes the treatment of choice for cysts or teratoma.⁶

Long Term Outcome

In children who are diagnosed with ovarian cysts and have a history of ovarian cyst surgery, it is necessary to consult the pediatric gynecology department regarding future fertility.⁶

REFERENCES

1. Al Zahidy ZA. Causes and management of ovarian cysts. *Egyptian Journal of Hospital Medicine* [Internet]. 2018 Jan [cited 2022 Feb 4];70(10):1818–22. Available from: <http://platform.almanhal.com/MNHL/Preview/?ID=2-114043>
2. Tessiatore P, Guanà R, Mussa A, Lonati L, Sberveglieri M, Ferrero L, et al. When to operate on ovarian cysts in children? *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2022 Feb 4];25(5–6). Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpem-2012-0049/html>
3. Potdar N, Pillai RN, Oppenheimer CA. Management of ovarian cysts in children and adolescents. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 Apr [cited 2022 Feb 4];22(2):107–14. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tog.12648>
4. Mukhopadhyay et al. - 2013 - Ovarian cysts and tumors in infancy and childhood.pdf.
5. Brandt ML, Helmrath MA. Ovarian cysts in infants and children. *Seminars in Pediatric Surgery* [Internet]. 2005 May [cited 2022 Feb 4];14(2):78–85. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1055858605000089>
6. Ovarian-cyst-management-in-PAG-guideline.pdf.

Laporan Kasus : Tuberkuloma *mimicking* Tumor Paru

Zarfiardi Aksa Fauzi^{1*}, Hariadi Hatta², Alven Edra²

ABSTRACT

Pulmonary tuberculosis is a major public health problem in Indonesia, with the number of patients being the second largest in the world after India. Tuberculosis (TB) is caused by the pathogen *Mycobacterium tuberculosis*, 80% of which are pulmonary TB and the rest are extra pulmonary. Patients with a history of TB become one of the risk factors for lung cancer due to chronic tissue damage. Tuberculosis can also present as tuberculoma which can mimic a lung tumor. We report the case of a 55-year-old patient with complaints of a lump on the back since 3 months ago and weight loss of $\pm$ 9 kg in 5 months. The chest X-ray and CT scan showed an impression of a lung tumor and a TTNA examination was performed with the results of inflammatory cell infiltration of lymphocytes, neutrophils and macrophages. Cytology examination from the lump on the back came with the result of a cold abscess. A frozen section-open biopsy was performed with macroscopic of caseating necrosis and histopathology results showed the presence of Langhans cells, typically tuberculosis. Currently, the patient treated with ATD first category regimen for 6 months as definitive therapy of tuberculosis.

Keywords : *Tuberculoma, Lung Tumor, Frozen Section*

Tuberkulosis (TB) merupakan satu dari sepuluh penyakit penyebab kematian di dunia. TB disebabkan oleh patogen *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), 80% TB paru dan sisanya ekstra paru.¹ Dua puluh lima persen populasi dunia dianggap terinfeksi dan menderita infeksi TB baru meskipun ada upaya intensif oleh program pengendalian global TB.² Penyakit TB dapat diderita oleh semua kelompok usia, 90% kasus TB dewasa berusia > 15 tahun, 64% laki-laki, secara keseluruhan, proporsi yang relatif kecil (15%) dari sekitar 1,7 miliar orang yang terinfeksi MTB akan menderita sakit TB selama masa hidup mereka. Probabilitasnya menderita sakit TB jauh lebih tinggi diantara orang yang terinfeksi

HIV dan juga lebih tinggi diantara orang-orang yang memiliki faktor risiko seperti kurang gizi, diabetes, merokok, dan konsumsi alkohol.^{3,4}

Pada gambaran radiologi TB bisa berbentuk seperti gambaran infiltrat, kavitas ataupun massa. Gambaran massa pada TB disebut tuberkuloma. Tuberkuloma paru biasanya muncul sebagai solitary pulmonary nodul (SPN) yang didefinisikan sebagai nodul tunggal, bulat atau oval dengan batas yang jelas yang lebih kecil bahkan lebih besar 3 cm. SPN dapat berupa jinak (seperti hamartoma paru, hemangioma, pseudotumor inflamasi, hiperplasia kelenjar getah bening dan tuberkuloma) atau ganas (seperti squamous cell carcinoma, adenokarsinoma dan karsinoma bronkoalveolar). Diagnosis pasti tuberkuloma paru ditegakkan melalui histopatologi sampel jaringan biopsi.⁵

Data dari World Health Organization (WHO) pada Globocan 2020 menunjukkan insiden kanker paru berada di urutan kedua terbanyak (11,4%) setelah kanker payudara dengan tingkat kematian tertinggi (18%) dibandingkan dengan kanker lain. Kasus kanker paru di Indonesia berdasarkan data Globocan 2020 sebanyak 396.914 (8,8%)

* Penulis Korespondensi : zarfiardy@gmail.com

¹ KJF/KSM Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Riau/ RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia

² KJF/KSM Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Riau/RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia

³ Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Riau/RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia

dan kematian sebanyak 234.511 (13,2%).⁶ Kedua penyakit ini kadang sering terjadi overlapping diagnosis karena keduanya memiliki gejala klinis dan gambaran radiologi yang hampir sama dengan terapi yang berbeda satu dan yang lainnya.

LAPORAN KASUS

Pasien perempuan berusia 55 tahun dengan keluhan benjolan pada punggung sejak 3 bulan yang lalu, penurunan berat badan $\pm$ 9 kg dalam 5 bulan dan riwayat diabetes melitus. Pasien berobat ke salah satu rumah sakit di pekanbaru dan dilakukan foto toraks, CT Scan dan eksisi benjolan. Benjolan berisi nanah dan dilakukan eksisi namun tidak dilakukan pemeriksaan terhadap abses tersebut, pada foto dan ct scan toraks didapatkan gambaran tumor paru dengan ukuran 2.7 x 3.7 x 5.7 lalu pasien di rujuk ke RSUD Arifin Achmad untuk penatalaksanaan lebih lanjut. Hasil pemeriksaan fisik di didapatkan luka terbuka pada punggung sisi kanan tidak bernanah, tidak nyeri dan tidak berdarah dan dilakukan pemeriksaan FNAB (*Fine Needle Aspirasi Biopsi*) dengan hasil proses radang supuratif non spesifik mengarah suatu cold abses. Dilakukan pemeriksaan GE dan BTA sputum dengan MTB not detected dan BTA negatif. Hasil pemeriksaan laboratorium darah dalam batas normal dan dari foto toraks didapatkan perselubungan inhomogen berbatas tegas dan tepi reguler (Gambar 1) dan dilakukan ct scan toraks ulang dengan jarak 2 bulan didapatkan kesan massa paru kanan dengan ukuran (4,6 x 3,3 x 5,1 cm) dan limfadenopati paratrakea dan subcarina (gambar 2) dibandingkan dengan CT Scan pertama gambaran massa semakin membesar dan pasien didiagnosis dengan tumor paru kanan T3N2Mx stadium 3b yang akan direncanakan kemoterapi dan dilakukan bronkoskopi untuk menentukan jenis sel tumor. Hasil bronkoskopi menggambarkan penyempitan pada lobus medius kanan dan dilakukan pemeriksaan sitologi bilasan bronkus dengan hasil negatif sel tumor ganas. Pasien dikonsulkan kebagian bedah toraks untuk dilakukan TTNA (*Transthoracic needle aspiration*) dan open biopsi. Hasil sitologi TTNA didapatkan sebaran sel radang limfosit, netrofil dan makrofag lalu pasien direncanakan untuk open biopsi dengan teknik *frozen section*. Dilakukan konsultasi dengan bagian patologi anatomi intraoperasi dengan hasil makroskopik pengkijuan (gambar 3) khas pada

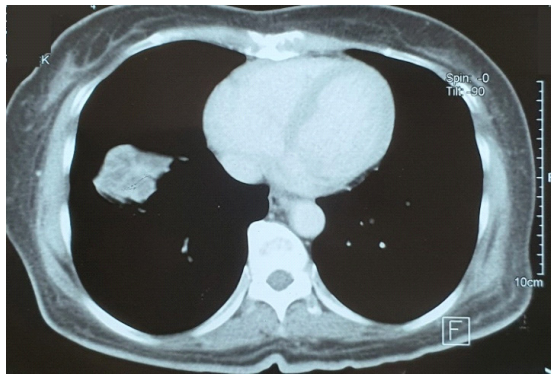
pasien dengan tuberkulosis dan hasil mikroskopis tampak sel datia langhans dan proliferasi epiteloid (gambar 4) yang khas pada Tuberkulosis. Hasil pemeriksaan mikrobiologi bilasan bronkus post operasi didapatkan MTB detected low dan BTA positif 1. Pasien dirawat kurang lebih 5 hari post operasi pasien pulang dengan terapi pilihan OAT 4 FDC selama 2 bulan dan OAT 2 FDC selama 4 bulan untuk terapi definitif tuberkulosis.

PEMBAHASAN

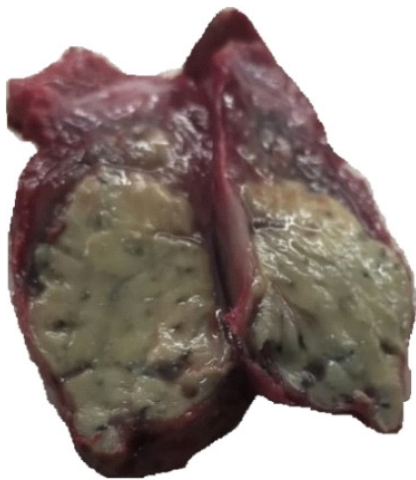
Tuberkulosis paru merupakan masalah utama kesehatan masyarakat Indonesia, dengan jumlah pasien tuberkulosis di Indonesia merupakan ke-2 terbanyak di dunia setelah India.¹ Pada tahun 2019 diperkirakan terdapat 845.000 kasus baru TB paru yang diperkirakan terdapat 92.000 kematian di Indonesia. Salah satu faktor risiko dan komorbid dari TB adalah diabetes miletus.



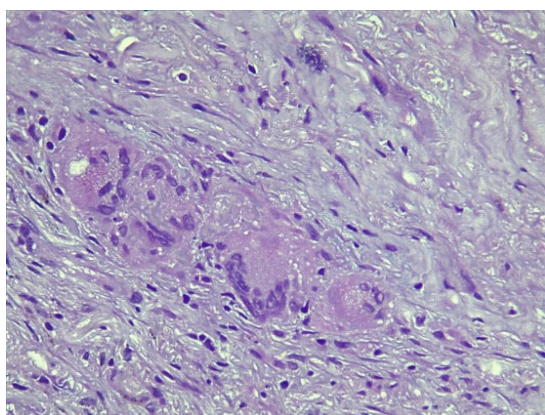
Gambar 1. Foto toraks pasien dengan gambaran perselubungan inhomogen berbatas tegas pada lobus bawah paru kanan



Gambar 2. Ct scan toraks dengan kesan massa paru dextra dengan ukuran (4.6 x 3.3 x 5.1 cm)



Gambar 3. Massa perkijuan (kaseosa)



Gambar 4. Sel datia langhans dan proliferasi epitel

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit komorbid yang dapat mempengaruhi pasien TB, baik perjalanan penyakit maupun hasil akhir pengobatannya. Diabetes merupakan faktor

risiko TB, penyulit terapi TB, dan merupakan faktor prognosis yang lebih buruk dibandingkan pasien TB tanpa DM. Diagnosis TB dapat ditegakkan berdasarkan gejala klinis, pemeriksaan fisis, pemeriksaan bakteriologis, radiologis dan pemeriksaan penunjang lainnya. Pasien yang pernah mengalami infeksi TB sebelumnya juga berisiko menjadi tumor paru akibat inflamasi kronis yang ditimbulkan dan pada gambaran radiologi radiologi sering terjadi overlapping diagnosis dengan pasien tumor karena memiliki gejala dan gambaran radiologi yang hampir sama.^{2,7,8}

Diagnosis

Anamnesis dan Pemeriksaan Fisis

Gejala paling sering pada pasien dengan TB adalah batuk berdahak yang lebih dari 2 minggu dengan gejala tambahan seperti batuk darah, sesak napas, penurunan nafsu makan, penurunan berat badan, nyeri dada, berkeringat malam hari, dan malaise yang semua gejala ini memiliki beberapa kemiripan dengan pasien yang menderita tumor paru.⁹ Anamnesis yang didapat dari pasien ini hanyalah penurunan berat badan yang gejala tersebut tidak khas untuk pasien dengan tuberkulosis ataupun tumor paru saja. Kelainan yang akan dijumpai pada pemeriksaan fisis biasanya tergantung organ yang terlibat, pada TB paru kelainan yang didapat tergantung pada luas dan kelainan struktur paru yang terinfeksi.¹⁰ Kelainan paru pada umumnya terletak di daerah lobus superior terutama daerah apeks. Kelainan pemeriksaan fisis yang dapat ditemukan antara lain suara napas bronkial, amforik, suara napas melemah, ronkhi basah sedangkan pada pasien dengan tumor paru didapatkan suara redup dan suara napas yang hilang.^{11,12}

Pemeriksaan Bakteriologis

Pemeriksaan bakteriologis untuk menentukan bakteri tuberkulosis mempunyai arti yang sangat penting dalam menegakkan diagnosis. Bahan untuk pemeriksaan bakteriologis dapat berasal dari dahak, cairan pleura, cairan *cerebrospinal*, bilasan bronkus, bilasan lambung, urin maupun jaringan.¹³ Cara pemeriksaan dapat dilakukan dengan cara mikroskopis dan biakan. Pemeriksaan biakan bakteri merupakan gold standar dalam mengidentifikasi

kuman TB dengan menggunakan media padat (Lowenstein-Jensen) dan media cair (*Mycobacteria Growth Indicator Tube*/MGIT). Namun yang sering dilakukan adalah pemeriksaan mikroskopis dengan pewarnaan Ziehl-Nielsen dan test cepat molekuler (TCM) yang paling sering umum digunakan adalah *GenXpert MTB/RIF*.¹⁴

Pemeriksaan Radiologi

Pada pemeriksaan radiologi menghasilkan gambaran yang bermacam-macam bentuk seperti bayangan berawan atau nodule pada segmen apikal dan posterior lobus atas paru dan segmen superior lobus bawah, kavitas dikelilingi bayangan opak berawan ataupun nodular, bayangan bercak milier, fibrotik, kalsifikasi, efusi pleura maupun penebalan pleura atau *Schwarte*. Nodul sentrilobular dengan distribusi segmental menggambarkan diseminasi bronkogenik dari tuberkulosis yang juga sering kali ditemukan pada fase aktif perjalanan penyakit yang juga dapat di jumpai pada gambaran radiologis pasien dengan tumor paru.^{1,12,15}

Pada pasien dengan tumor paru pemeriksaan radiologis dibutuhkan baik sebelum terapi maupun setelah terapi untuk evaluasi pengobatan. Secara umum pemeriksaan radiologi digunakan untuk melihat daerah yang dicurigai kanker, menilai sejauh mana kanker sudah menyebar, menilai respons terapi kanker dan menilai tanda munculnya kanker/relaps setelah terapi. Pemeriksaan penunjang dibutuhkan untuk menentukan lokasi tumor primer dan metastasis serta penentuan stage penyakit berdasarkan sistem TNM. Periksaaan radiologi paru seperti foto toraks, CT scan toraks, bone scan, bone survey, ultrasonography (USG), CT scan otak, positron emission tomography (PET) dan magnetic resonance imaging (MRI).¹⁶

Pemeriksaan Penunjang Lainnya

Analisa cairan pleura

Pemeriksaan analisa cairan pleura dan uji rivalta cairan pleura pada pasien dengan efusi dapat membantu penegakan diagnosis. Uji analisis yang mendukung diagnosis TB adalah uji rivalta positif, kesan cairan eksudat, terdapat sel limfosit dominan dan glukosa yang rendah. Pemeriksaan

adenosine deaminase (ADA) dapat membantu dalam penegakan diagnosis efusi pleura TB.^{12,17}

Pemeriksaan histopatologi jaringan

Pemeriksaan sitopatologi maupun histopatologi dilakukan untuk membantu menegakkan diagnosis TB. Bahan jaringan yang dapat diperoleh melalui biopsi aspirasi dengan jarum halus dari KGB, biopsi pleura, biopsi jaringan paru dari hasil bronkoskopi maupun biopsi paru terbuka.¹⁸ Pemeriksaan bronkoskopi merupakan pemeriksaan penunjang dengan memasukkan endoskopi/kamera khusus ke saluran napas dengan tujuan mengambil jaringan atau bahan sehingga dapat dipastikan ada tidaknya sel ganas. Jika ditemukan kelainan dapat dilakukan tindakan pengambilan sampel dengan berbagai teknik seperti aspirasi jarum, transbronchial needle aspiration (TBNA), transbronchial lung biopsy (TBLB). Transthoracic biopsy (TTB) merupakan biopsi dengan pengambilan sampel dengan jarum kecil melalui rongga toraks yang biasanya dipandu dengan CT scan maupun USG toraks. Aspirasi jarum halus (AJH) dapat dilakukan bila terdapat pembesaran KGB atau teraba masa yang dapat terlihat superfisial. Biopsi KGB dilakukan jika terdapat pembesaran kelenjar leher atau aksila. Biopsi pleura dilakukan jika jumlah cairan di rongga pleura cukup untuk mencegah komplikasi tindakan. Video Assisted Thorachoscopic Surgery (VATS) dan pembedahan merupakan tindakan terakhir jika sampel yang diambil kurang representatif adalah dengan tindakan pembedahan.¹⁹ Sitologi sputum tindakan diagnostik yang paling mudah dan murah tetapi tingkat kepositifannya rendah pada pasien dengan tumor paru namun bisa sangat bermakna pada pasien dengan TB paru.

Penatalaksanaan

Prinsip dasar pengobatan TB paru adalah Obat Anti Tuberkulosis (OAT) terdiri dari lini pertama yakni Rifampisin (R), Isoniazid (H), Etambutol (E) dan Pirazinamid (Z).^{1,8} Pengobatan TB paru pada beberapa kasus memerlukan intervensi dan pembedahan terutama bila terjadi gangguan fungsi organ, abses serta mempertahankan fungsi struktur yang terlibat, stabilisasi atau rekonstruksi guna mencegah komplikasi yang mengakibatkan kecacatan hingga kematian sedangkan pada tumor

paru prinsip pembedahan adalah sedapat mungkin tumor direseksi lengkap dengan jaringan kelenjar getah bening intrapulmoner dengan lobektomi ataupun pneumektomi. Indikasi pembedahan dapat dibagi menjadi 3 jenis yaitu definitif, investigasional dan eksepsional.^{20,21,22}

KESIMPULAN

Tuberkulosis merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh infeksi kompleks mycobacterium tuberculosis dengan insiden yang tinggi dan dapat menimbulkan komplikasi seperti empiema, atelektasis hingga tumor paru. Perlunya manajemen multidisiplin untuk mendapatkan diagnosis yang tepat dan pengobatan yang adekuat sehingga dapat meningkatkan prognosis.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2018
2. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan tuberkulosis di Indonesia. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. 2021.
3. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Tuberkulosis, 2018
4. Kusmiati T. Tuberkulosis Paru. Dalam Buku Ajar Paru. Surabaya: Unair Publishing. 2019. Hal. 325-34.
5. Xia Z, Qiao K, He J. Recent advances in the management of pulmonary tuberculoma with focus on the use of tubeless video-assisted thoracoscopic surgery. *J Thorac Dis.* 2017;9(9):3307-3312. doi:10.21037/jtd.2017.08.44.
6. Alteri R, Brooks D, Chambers W, Chang E, Cotter J, Desantis C, et al. Cancer facts and figures. American Cancer Society. Report number: 63,2018; 2-10.
7. Sung, Hyung. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Cancer J Clin.* 2021;71:209-49
8. Alteri R, Brooks D, Chambers W, Chang E, Cotter J, Desantis C, et al. Cancer facts and figures. American Cancer Society. Report number: 63,2018; 2-10.
9. Petunjuk teknis pengobatan pasien TB resistensi obat dari paduan jangka pendek di fasyankes TB resisten obat. Kementerian kesehatan republik Indonesia. 2017.
10. Pareja JF, Gomez RC, Antonana VH, Prieto MM. Treatment of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. *Enferm infec microbiol clin.* 2018(8);p.507-16.
11. Maranatha D, Bahri S. Tuberculosis pyopneumotoraks as a complication of inadequate treatment in active pulmonary tuberculosis : a case report. *Journal of pure and applied microbiology.* 2020; 14(2).
12. World Health Organization. Guideline for Treatment Drug-Susceptible Tuberculosis and patient care. 2017.
13. Jusuf A, Yahya WS, Hermansyah E. Epidemiologi kanker paru. Dalam : Dasar-dasar diagnosis kanker paru. Jakarta. Penerbit Universitas Indonesia; 2017:1-7
14. Ramadan SM, Laz NI, Eissa SAL, Elbatanouny M, Mohammed MF. Diagnostic dilemma in tuberculous pleural effusion. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* 66. 2017;327-30.
15. Rego K, Pereira K, MacDougall J, Cruikshank W. Utility of the TSPOT. TB tests borderline category to increase test resolution for result around the cut-off point. *Journal Tuberculosis* 108. 2018;178-85.
16. Zaini J, Syahrudin E, Andarini SL. Kanker paru bukan sel kecil. In: Rasmin M, Jusuf A, Amin M. (eds). Buku ajar pulmonologi dan kedokteran respirasi. Buku 2. Jakarta : Universitas Indonesia; 2017. p.9-22.
17. Perhimpunan dokter paru Indonesia. Pengobatan kanker paru. In Syahrudin E, Jusuf A (eds). Kanker Paru (kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil). Edisi 2015. Jakarta: UI Press; 2018. p. 21-32.

18. Atta S, Kassem A, Elhadidi A, El Esawy H. The diagnostic value of adenosine deaminase activity in pulmonary tuberculosis: Cmparison between sputum and serum. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2015;64, 103-7
19. Syahrudin E, Jusuf A, Jonathan S. Staging kanker paru. In: Jusuf A (ed). *Dasar-dasar diagnosis kanker paru*. Jakarta : Universitas Indonesia; 2018. p.198-9.
20. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman J, Chang JY, et al. Non small cell lung carcinoma guidelines. *Journal of national comprehensive cancer network*. 2018; 13 (3) 1-28.
21. World Heath Organization. *Xpert MTB/RIF implementation manual technical and operational “how to” practical considerations*.2014.
22. Sevgi DY, Derin O, Alpay AS, Gunduz A, Konuklar AS, Bayraktar et all. Extrapulmonary tuberculosis: 7 years experience of a tertiary center in Istanbul. *European Journal of Internal Medicine*.2013(24);p.864-67.
23. Wibawanto A, Mety SH, Putrawan HA, Tawary B, Jusuf A. Pembedahan untuk kanker paru. In Jusuf A (ed). *Pengobatan kanker paru*. Jakarta : Universitas Indonesia; 2018. p. 8-17